

(19)



Евразийское  
патентное  
ведомство

(21) 202393333

(13) A1

(12) ОПИСАНИЕ ИЗОБРЕТЕНИЯ К ЕВРАЗИЙСКОЙ ЗАЯВКЕ

(43) Дата публикации заявки  
2024.01.25

(51) Int. Cl. *A61K 38/39* (2006.01)  
*C07K 14/78* (2006.01)  
*C07K 16/28* (2006.01)  
*A61P 37/06* (2006.01)

(22) Дата подачи заявки  
2022.05.20

(54) АНТАГОНИСТ CD40L И ЕГО ПРИМЕНЕНИЕ В ЛЕЧЕНИИ ВОЛЧАНОЧНОГО НЕФРИТА

(31) 63/191,514; 63/235,520

(72) Изобретатель:  
Иллей Габор, Алевизос Илиас, Драппа  
Йорн, Рис Уилльям (US)

(32) 2021.05.21; 2021.08.20

(33) US

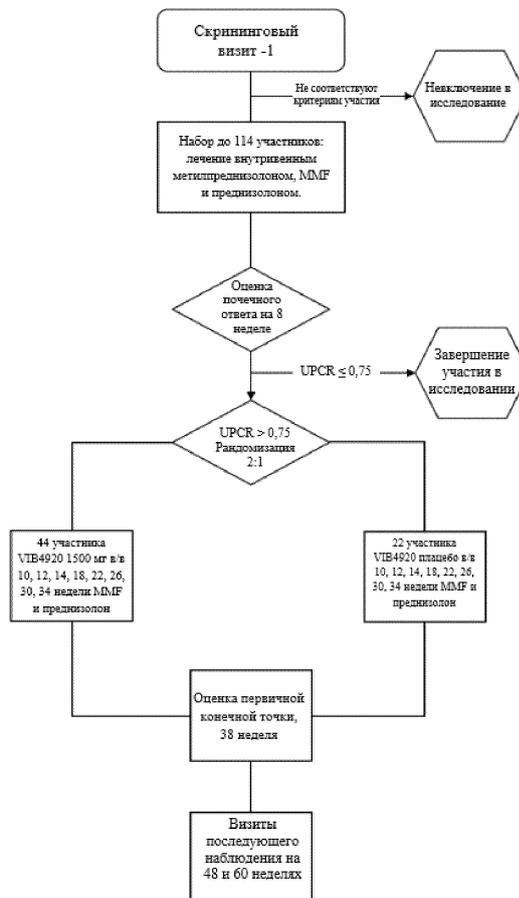
(86) PCT/US2022/030290

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

(87) WO 2022/246225 2022.11.24

(71) Заявитель:  
ВИЕЛА БАЙО, ИНК. (US)

(57) В данном документе предложены CD40L-специфическая молекула Tn3 человека и ее терапевтическое применение для лечения волчаночного нефрита. Также предложены терапевтические режимы, включающие CD40L-специфический каркас Tn3.



A1

202393333

202393333

A1

## ОПИСАНИЕ ИЗОБРЕТЕНИЯ

2420-579821EA/025

### АНТАГОНИСТ CD40L И ЕГО ПРИМЕНЕНИЕ В ЛЕЧЕНИИ ВОЛЧАНОЧНОГО НЕФРИТА

#### ПЕРЕКРЕСТНАЯ ССЫЛКА НА РОДСТВЕННЫЕ ЗАЯВКИ

[001] Данная заявка испрашивает приоритет по предварительной заявке на патент США № 63/191514, поданной 21 мая 2021 г., и предварительной заявке на патент США № 63/235520, поданной 20 августа 2021 г., обе полностью включены в данный документ посредством ссылки для всех целей.

#### ОПИСАНИЕ ТЕКСТОВОГО ФАЙЛА, ПРЕДСТАВЛЕННОГО В ЭЛЕКТРОННОМ ВИДЕ

[002] Содержание текстового файла, представленного в электронном виде, полностью включено в данный документ посредством ссылки: копия Перечня последовательностей в машиночитаемом формате с именем файла: НОРА\_013\_02WO\_SeqList\_ST25.txt, дата записи: 18 мая 2022 г., размер файла: 20480 байт.

#### ОБЛАСТЬ ТЕХНИКИ

[003] Настоящее изобретение относится к антагонистам CD40L и способам их получения и применения для профилактики и лечения волчаночного нефрита.

#### УРОВЕНЬ ТЕХНИКИ

[004] Путь CD40/CD40L играет критическую роль в регуляции гуморального иммунного ответа и вовлечен в патогенез ряда аутоиммунных заболеваний. CD40 конститутивно экспрессируется на различных антигенпрезентирующих клетках, включая дендритные клетки (ДК), макрофаги и В-клетки (S. Sugio, A *et al*, 1999) а также может экспрессироваться на негематопоэтических клетках.

[005] Экспрессия лиганда CD40, CD40L (также известного как CD154), строго регулируется и обнаруживается в основном на активированных CD4+ Т-клетках (Lederman *et al*, 1992). Взаимодействия CD40/CD40L между В-клетками и активированными Т-клетками необходимы для формирования эффективных гуморальных ответов на Т-зависимые антигены (M. Croft *et al.*, 1994; T. M. Foy *et al.*, 1994; J. B. Splawski *et al.*, 1994). Ось CD40/CD40L обеспечивает регуляцию экспансии, дифференцировки и переключения изотипов В-клеток *in vitro* (R. J. Armitage *et al.*, 1992; P. Garside *et al.*, 1998; D. Hollenbaugh *et al.*, 1992; R. J. Noelle *et al.*, 1992). *In vivo* сигналинг CD40 необходим для формирования герминативного центра (GC), соматической гипермутации и генерации В-клеток памяти и долгоживущих плазматических клеток (T. M. Foy *et al.*, 1994; T. M. Foy *et al.*, 1993; S. Han *et al.*, 1995; T. Kawabe *et al.*, 1994). Дефекты CD40 или CD40L у людей приводят к X-сцепленной гипериммуноглобулинемии - заболеванию, характеризующемуся нарушением переключения классов изотипов, которое проявляется в виде высоких уровней сывороточного IgM при низких или неопределяемых уровнях IgG, IgA или IgE и повышенной восприимчивости к инфекциям (R. C. Allen *et al.*, 1993; A. Aruffo *et al.*, 1993; J. P. DiSanto *et al.*, 1993).

[006] В результате слияния двухвалентного CD40L-специфического белка Tn3 с человеческим сывороточным альбумином (ЧСА) была получена молекула VIB4920, способная связывать человеческий CD40L и препятствовать его взаимодействию с рецептором CD40. В соответствии с этим нарушением взаимодействия CD40L/CD40 VIB4920 была способна мощно ингибировать активацию и дифференцировку В-клеток человека *in vitro*, блокируя сигнальные события CD40.

[007] 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 более совершенных альтернативных терапевтических средствах для лечения и профилактики аутоиммунных заболеваний, в частности волчаночного нефрита. Настоящее изобретение направлено на эти потребности.

#### КРАТКОЕ ОПИСАНИЕ СУЩНОСТИ ИЗОБРЕТЕНИЯ

[008] В описании предложен способ лечения волчаночного нефрита у субъекта, нуждающегося в этом, включающий: введение субъекту каркаса Tn3, содержащего CD40L-специфическую мономерную субъединицу; где каркас Tn3 связывается с CD40L; при этом мономерная субъединица содержит семь бета-цепей, обозначенных A, B, C, D, E, F и G, и шесть петлевых областей, обозначенных AB, BC, CD, DE, EF и FG, где петля AB включает SEQ ID NO: 11, петля BC включает SEQ ID NO: 12, петля CD включает SEQ ID NO: 13, петля DE включает SEQ ID NO: 14, петля EF включает SEQ ID NO: 15, а петля FG включает SEQ ID NO: 16, где каркас Tn3, содержащий CD40L-специфическую мономерную субъединицу, вводят в дозе около 1500 мг, и где каркас Tn3 вводят один раз примерно в 2 недели по меньшей мере 2 дозы, а затем вводят примерно один раз в месяц.

[009] В описании предложен способ лечения волчаночного нефрита у субъекта, нуждающегося в этом, включающий: введение субъекту каркаса Tn3, содержащего CD40L-специфическую мономерную субъединицу; где каркас Tn3 связывается с CD40L; при этом мономерная субъединица содержит семь бета-цепей, обозначенных A, B, C, D, E, F и G, и шесть петлевых областей, обозначенных AB, BC, CD, DE, EF и FG, где петля AB включает SEQ ID NO: 11, петля BC включает SEQ ID NO: 12, петля CD включает SEQ ID NO: 13, петля DE включает SEQ ID NO: 14, петля EF включает SEQ ID NO: 15, а петля FG включает SEQ ID NO: 16, где каркас Tn3, содержащий CD40L-специфическую мономерную субъединицу, вводят в дозе около 1500 мг, и где каркас Tn3 вводят один раз примерно в 2 недели по меньшей мере 3 дозы, а затем вводят примерно один раз в месяц.

[0010] В описании предложен способ лечения волчаночного нефрита у субъекта, нуждающегося в этом, включающий: введение субъекту каркаса Tn3, содержащего CD40L-специфическую мономерную субъединицу в комбинации с микофенолата мофетиллом (MMF); где каркас Tn3 связывается с CD40L; при этом мономерная субъединица содержит семь бета-цепей, обозначенных A, B, C, D, E, F и G, и шесть петлевых областей, обозначенных AB, BC, CD, DE, EF и FG, где петля AB включает SEQ ID NO: 11, петля BC

включает SEQ ID NO: 12, петля CD включает SEQ ID NO: 13, петля DE включает SEQ ID NO: 14, петля EF включает SEQ ID NO: 15, а петля FG включает SEQ ID NO: 16, где каркас Tn3 вводят в дозе около 1500 мг.

[0011] В описании предложены способы лечения волчаночного нефрита у субъекта, нуждающегося в этом, включающий: введение субъекту каркаса Tn3, содержащего CD40L-специфическую мономерную субъединицу в комбинации с микофенолата мофетиллом (MMF) и метилпреднизолоном; где каркас Tn3 связывается с CD40L; при этом мономерная субъединица содержит семь бета-цепей, обозначенных B, C, D, E, F и G, и шесть петлевых областей, обозначенных AB, BC, CD, DE, EF и FG, где петля AB включает SEQ ID NO: 11, петля BC включает SEQ ID NO: 12, петля CD включает SEQ ID NO: 13, петля DE включает SEQ ID NO: 14, петля EF включает SEQ ID NO: 15, а петля FG включает SEQ ID NO: 16, где каркас Tn3 вводят в дозе около 1500 мг.

[0012] В описании предложен способ лечения волчаночного нефрита у субъекта, нуждающегося в этом, включающий: введение субъекту каркаса Tn3, содержащего CD40L-специфическую мономерную субъединицу в комбинации с циклофосфамидом, где каркас Tn3 связывается с CD40L; при этом мономерная субъединица содержит семь бета-цепей, обозначенных A, B, C, D, E, F и G, и шесть петлевых областей, обозначенных AB, BC, CD, DE, EF и FG, где петля AB включает SEQ ID NO: 11, петля BC включает SEQ ID NO: 12, петля CD включает SEQ ID NO: 13, петля DE включает SEQ ID NO: 14, петля EF включает SEQ ID NO: 15, а петля FG включает SEQ ID NO: 16, где каркас Tn3 вводят в дозе около 1500 мг. В некоторых аспектах циклофосфамид вводят за по меньшей мере примерно восемь, десять, двенадцать или более недель до первого введения каркаса Tn3. В некоторых аспектах циклофосфамид вводят за по меньшей мере примерно восемь недель до первого введения каркаса Tn3. В некоторых аспектах циклофосфамид вводят за по меньшей мере примерно десять недель до первого введения каркаса Tn3. В некоторых аспектах циклофосфамид вводят за по меньшей мере примерно двенадцать недель до первого введения каркаса Tn3.

[0013] В некоторых аспектах каркас Tn3 вводят один раз примерно в две, три, четыре недели или примерно один раз в месяц. В некоторых аспектах каркас Tn3 вводят один раз примерно в 2 недели, по меньшей мере, 2 дозы, а затем вводят примерно один раз в месяц. В некоторых аспектах каркас Tn3 вводят один раз примерно в 2 недели, по меньшей мере, 3 дозы, а затем вводят примерно один раз в месяц.

[0014] В некоторых аспектах каркас Tn3 вводят внутривенно.

[0015] В некоторых аспектах каркас Tn3 содержит две CD40L-специфические мономерные субъединицы, соединенные в тандем. В некоторых аспектах каркас Tn3 связывает CD40L и предотвращает связывание CD40L с CD40 и/или нарушает сигналинг, опосредованный CD40. В некоторых аспектах каркас Tn3 (a) связывает CD40L, тем самым уменьшая или предотвращая связывание CD40L с CD40; (b) уменьшает или устраняет сигналинг, опосредованный CD40; или (c) a и b. В некоторых аспектах по меньшей мере одна CD40L-специфическая мономерная субъединица слита или конъюгирована с

гетерологичным фрагментом, выбранным из группы, состоящим из: белка, пептида, белкового домена, линкера, лекарственного средства, токсина, цитотоксического агента, визуализирующего агента, радионуклида, радиоактивного соединения, органического полимера, неорганического полимера, полиэтиленгликоля (ПЭГ), биотина, альбумина, сывороточного альбумина человека (ЧСА), FcRn-связывающей части ЧСА, антитела, домена антитела, фрагмента антитела, одноцепочечного антитела, доменного антитела, альбуминсвязывающего домена, фермента, лиганда, рецептора, связывающего пептида, каркаса, не содержащего FcIII, эпитопной метки, рекомбинантного полипептидного полимера, и цитокина. В некоторых аспектах по меньшей мере одна CD40L-специфическая мономерная субъединица конъюгирована с ПЭГ или слита с человеческим сывороточным альбумином (ЧСА). В некоторых аспектах указанный ЧСА представляет собой вариант ЧСА, имеющий аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 4. В некоторых аспектах каркас Tn3 включает последовательность SEQ ID NO: 1. В некоторых аспектах каркас Tn3 представляет собой VIB4920.

[0016] В некоторых аспектах субъекту дополнительно вводят преднизон. В некоторых аспектах субъект получал один или более стандартных видов терапии до введения каркаса Tn3. В некоторых аспектах стандартная терапия включает ММФ. В некоторых аспектах стандартная терапия включает метилпреднизолон. В некоторых аспектах стандартная терапия включает циклофосфамид. В некоторых аспектах стандартная терапия включает преднизон.

[0017] Предложены способы лечения волчаночного нефрита, включающие проведение субъекту, нуждающемуся в этом: а) подготовительного режима, который включает введение по меньшей мере одного иммунодепрессанта в количестве, достаточном для снижения иммунного ответа у субъекта; и б) введения около 1000-2000 мг дазодалибепа, при этом дазодалибеп вводят один раз примерно в 2 недели по меньшей мере 2 дозы, а затем вводят примерно один раз в месяц.

[0018] Предложены способы лечения волчаночного нефрита, включающие проведение субъекту, нуждающемуся в этом: а) подготовительного режима, который включает: i. введение иммунодепрессанта в количестве, достаточном для снижения иммунного ответа у субъекта; и ii. введение кортикостероида в количестве, достаточном для уменьшения воспаления у субъекта; и б) введения около 1000-2000 мг дазодалибепа, при этом дазодалибеп вводят один раз примерно в 2 недели по меньшей мере 2 дозы, а затем вводят примерно один раз в месяц.

[0019] В некоторых аспектах иммунодепрессант выбран из группы, состоящей из: Азатиоприна, микофенолата мофетила, циклоспорина, метотрексата, лефлуномида, циклофосфамида, хлорамбуцила, азотистого иприта и их комбинаций. В некоторых аспектах иммунодепрессант выбран из группы, состоящей из азатиоприна, микофенолата мофетила, циклофосфамида и циклоспорина. В некоторых аспектах иммунодепрессант представляет собой микофенолата мофетил. В некоторых аспектах иммунодепрессант представляет собой циклофосфамид. В некоторых аспектах иммунодепрессант вводят за по

меньшей мере примерно восемь, девять, десять, одиннадцать, двенадцать или более недель до первого введения дазодалибепа. В некоторых аспектах циклофосфамид вводят каждые 4 недели. В некоторых аспектах циклофосфамид вводят каждые 2 недели. В некоторых аспектах вводят около 1200-1800 мг дазодалибепа. В некоторых аспектах вводят около 1500 мг дазодалибепа. В некоторых аспектах подготовительный режим дополнительно включает введение субъекту кортикостероида. В некоторых аспектах кортикостероид представляет собой преднизон. В некоторых аспектах осуществляется постепенное снижение дозы кортикостероида.

[0020] В некоторых аспектах в любом из предшествующих способов мономер каркаса Tn3 содержит бета-цепь А, которая включает SEQ ID NO: 5, SEQ ID NO: 23 или SEQ ID NO: 24, бета-цепь В, которая включает SEQ ID NO: 6, бета-цепь С, которая включает SEQ ID NO: 17, бета-цепь D, которая включает SEQ ID NO: 18, бета-цепь Е, которая включает SEQ ID NO: 19, бета-цепь F, которая включает SEQ ID NO: 20, и бета-цепь G, которая включает SEQ ID NO: 21. В некоторых аспектах бета-цепь А состоит из SEQ ID NO: 5. В некоторых аспектах бета-цепь А состоит из SEQ ID NO: 23. В некоторых аспектах бета-цепь А состоит из SEQ ID NO: 24. В некоторых аспектах бета-цепь В состоит из SEQ ID NO: 6. В некоторых аспектах бета-цепь С состоит из SEQ ID NO: 17. В некоторых аспектах бета-цепь D состоит из SEQ ID NO: 18. В некоторых аспектах бета-цепь Е состоит из SEQ ID NO: 19. В некоторых аспектах бета-цепь F состоит из SEQ ID NO: 20. В некоторых аспектах бета-цепь G состоит из SEQ ID NO: 21.

### **ПОДРОБНОЕ ОПИСАНИЕ СУЩНОСТИ ИЗОБРЕТЕНИЯ**

[0021] В данном документе предложены каркасы Tn3, которые представляют собой слитые белка из антитела к лиганду кластера дифференцировки (CD) 40 (CD40L) - третий домен белка фибронектина типа III (Fn3) из белка тенасцина С (Tn3) человека, а также способы их применения при аутоиммунных заболеваниях. В некоторых аспектах предложенные композиции и способы используются для лечения волчаночного нефрита.

[0022] Также предложены способы, включающие введение каркасов Tn3 с иммунодепрессантами и/или кортикостероидами для лечения волчаночного нефрита.

Определения:

[0023] 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.

[0024] Использование в данном описании и в прилагаемой формуле изобретения форм единственного числа включает ссылку на множественное число, если в контексте явно не указано иное.

[0025] 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. Далее будет 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.

[0026] В данном документе термин «субъект» относится к любому субъекту, 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. Термины «субъект» и «пациент» применяют в данном документе взаимозаменяемо. В некоторых аспектах субъект представляет собой 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), а также не домашних животных, таких как дикие животные, птицы, рептилии, рыбы и т.п.

[0027] 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.

[0028] В настоящем документе термин «нормальный субъект» относится к любому здоровому субъекту, например, человеку или млекопитающему, отличному от человека, не пораженному каким-либо заболеванием или с подозрением на наличие заболевания или состояния.

[0029] 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 VIB4920, 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, волчаночного нефрита). 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 лечение животной модели.

[0030] 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](http://blast.ncbi.nlm.nih.gov/Blast.cgi), с использованием параметров по умолчанию.

#### КРАТКОЕ ОПИСАНИЕ ГРАФИЧЕСКИХ МАТЕРИАЛОВ

[0031] 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.

[0032] **На Фиг. 1** представлена блок-схема исследования, обобщающая дизайн исследования, представленный в данном документе. Вкратце, до 114 соответствующих критериям участия субъектов с активным ВН будут получать индукционную терапию ММФ и метилпреднизолом, начиная с 0 недели. Субъекты получают в общей сложности 1000 мг метилпреднизона по одному из следующих графиков: 1000 мг метилпреднизона в/в на 0 день или 500 мг метилпреднизона в/в на 0 день и в 1 день. Субъекты также будут получать преднизон в дозе 25 мг в день, начиная с 0 дня или на следующий день после завершения применения метилпреднизона и постепенно снижая дозу до 5 мг в день на 8 неделе. У субъектов будут оценивать почечный ответ на 8 неделе. Шестьдесят шесть субъектов с соотношением белок: креатинин в моче (UPCR) > 0,75 будут рандомизированы 2:1 в группу VIB4920 и плацебо на 10 неделе. Субъекты, которые не подлежат рандомизации, завершат участие в исследовании после визита в рамках исследования на 8 неделе, и дальнейшее лечение проводится по усмотрению исследователя или лечащего врача. Рандомизированные субъекты будут получать 1500 мг VIB4920 или плацебо в/в на 10, 12, 14, 18, 22, 26, 30 и 34 неделях и продолжат применение ММФ по 2-3 г в день и преднизона по 5 мг в день. Первичную конечную точку будут оценивать на 38 неделе, а субъекты будут наблюдаться до 60 недели.

[0033] В данном документе описаны способы лечения аутоиммунного заболевания с использованием каркаса Tn3, содержащего CD40L-специфическую мономерную субъединицу. В некоторых аспектах каркас Tn3 используется в способах лечения волчанки. В некоторых аспектах волчанка представляет собой СКВ. В одном аспекте волчанка представляет собой волчаночный нефрит (ВН). В некоторых аспектах способы включают лечение волчаночного нефрита у субъекта, нуждающегося в этом, путем введения каркаса Tn3 в комбинации с микофенолата мофетиллом (ММФ). В некоторых аспектах способы включают лечение волчаночного нефрита у субъекта, нуждающегося в этом, путем введения каркаса Tn3 в комбинации с ММФ и метилпреднизолоном. В некоторых аспектах способы включают лечение волчаночного нефрита у субъекта, нуждающегося в этом, путем введения каркаса Tn3 в комбинации с циклофосфамидом. В некоторых аспектах каркас Tn3 связывается с CD40L. В некоторых аспектах мономерная субъединица каркаса Tn3 содержит семь бета-цепей, обозначенных А, В, С, D, E, F и G, и шесть петлевых областей, обозначенных АВ, ВС, CD, DE, EF и FG, где петля АВ включает SEQ ID NO: 11, петля ВС включает SEQ ID NO: 12, петля CD включает SEQ ID NO: 13, петля DE включает SEQ ID NO: 14, петля EF включает SEQ ID NO: 15, и петля FG включает SEQ ID NO: 16. В конкретном аспекте каркас Tn3 представляет собой VIB4920. В аспектах предложены способы уменьшения или устранения связывания CD40L при активном ВН. В аспектах предложены также способы снижения связывания CD40L при активном ВН, что определяется любым из следующего: (1) достижение почечного ответа; уменьшение или устранение антител к дцДНК; (3) уменьшение или устранение гипокомплементемии; (4) снижение или устранение активности заболевания СКВ и/или накопления повреждений; и/или (5) предотвращение почечной недостаточности.

#### [0034] Каркасы Tn 3

[0035] В данном документе предложены композиции, которые содержат каркас Tn3 для применения в лечении волчаночного нефрита. В некоторых аспектах композиции могут содержать аминокислотные последовательности, как описано в международных заявках №№ PCT/US2012/059477 и PCT/US2019/052997, каждый из которых полностью включен в данный документ посредством ссылки. В некоторых аспектах композиции могут содержать или состоять из аминокислотной последовательности, как показано в SEQ ID NO: 1 (упоминается в данном документе как VIB4920 или дазодалибеп, используемые в данном документе взаимозаменяемо). VIB4920 содержит двухвалентный CD40L-специфический белок Tn3, слитый с белком, сывороточным альбумином человека (ЧСА).

[0036] В некоторых аспектах каркас Tn3 содержит CD40L-специфическую мономерную субъединицу, где мономерная субъединица содержит семь бета-цепей, обозначенных А, В, С, D, E, F и G, и шесть петельных областей, обозначенных АВ, ВС, CD, DE, EF и FG, и при этом каркас Tn3 специфически связывается с CD40L. В некоторых аспектах каркас Tn3 содержит одну CD40L-специфическую мономерную субъединицу. В некоторых аспектах каркас Tn3 содержит две CD40L-специфические мономерные субъединицы, соединенные в тандем. В некоторых аспектах каркас Tn3 содержит две

CD40L-специфические мономерные субъединицы, которые связаны напрямую. В некоторых аспектах две CD40L-специфические мономерные субъединицы соединены линкером. В других аспектах линкер содержит пептидный линкер, который может представлять собой гибкий пептидный линкер. В некоторых аспектах пептидный линкер содержит последовательность  $(G_mX)_n$ , где X представляет собой серин (S), аланин (A), глицин (G), лейцин (L), изолейцин (I) или валин (V); m и n представляют собой целые значения; m равен 1, 2, 3 или 4; и n равен 1, 2, 3, 4, 5, 6 или 7.

[0037] В некоторых аспектах каркас Tn3 содержит линкер, который содержит функциональный фрагмент. В некоторых аспектах этот функциональный фрагмент представляет собой иммуноглобулин или его фрагмент. В некоторых аспектах этот иммуноглобулин или его фрагмент содержит домен Fc. В некоторых аспектах этот домен Fc не может индуцировать по меньшей мере одну опосредованную FcγR эффекторную функцию. В некоторых аспектах эта по меньшей мере одна опосредованная FcγR эффекторная функция представляет собой ADCC.

[0038] В некоторых аспектах каркас Tn3 содержит семь бета-цепей, обозначенных A, B, C, D, E, F и G, и шесть петлевых областей, обозначенных AB, BC, CD, DE, EF и FG, где петля AB содержит или состоит из SEQ ID NO: 11, петля BC содержит или состоит из SEQ ID NO: 12, петля CD содержит или состоит из SEQ ID NO: 13, петля DE содержит или состоит из SEQ ID NO: 14, петля EF содержит или состоит из SEQ ID NO: 15, а петля FG содержит или состоит из SEQ ID NO: 16. В некоторых аспектах каркас Tn3 содержит или состоит из SEQ ID NO: 1. В некоторых аспектах бета-цепь A содержит или состоит из SEQ ID NO: 5, бета-цепь B содержит или состоит из SEQ ID NO: 6, бета-цепь C содержит или состоит из SEQ ID NO: 17, бета-цепь D содержит или состоит из SEQ ID NO: 18, бета-цепь E содержит или состоит из SEQ ID NO: 19, бета-цепь F содержит или состоит из SEQ ID NO: 20, и бета-цепь G содержит или состоит из SEQ ID NO: 21.

[0039] В некоторых аспектах один или более CD40L-специфических мономеров Tn3 имеют бета-цепь A, содержащую или состоящую из IEV (SEQ ID NO: 5), RLDAPSQIEV (SEQ ID NO: 23), или SQIEV (SEQ ID NO: 24). В некоторых аспектах каркас Tn3 может содержать один или более CD40L-специфических мономеров Tn3, имеющих одинаковые или разные последовательности бета-цепи A. Например, первая бета-цепь A CD40L-специфического мономера Tn3 может содержать или состоять из IEV (SEQ ID NO: 5), а вторая бета-цепь A мономера CD40L-специфического мономера Tn3 может содержать или состоять из RLDAPSQIEV (SEQ ID NO: 23) или SQIEV (SEQ ID NO: 24).

[0040] В некоторых аспектах мономер каркаса Tn3 по данному изобретению содержит бета-цепь A, которая включает SEQ ID NO: 5, SEQ ID NO: 23 или SEQ ID NO: 24, бета-цепь B, которая включает SEQ ID NO: 6, бета-цепь C, которая включает SEQ ID NO: 17, бета-цепь D, которая включает SEQ ID NO: 18, бета-цепь E, которая включает SEQ ID NO: 19, бета-цепь F, которая включает SEQ ID NO: 20, и бета-цепь G, которая включает SEQ ID NO: 21. В некоторых аспектах бета-цепь A состоит из SEQ ID NO: 5. В некоторых аспектах бета-цепь A состоит из SEQ ID NO: 23. В некоторых аспектах бета-цепь A состоит

из SEQ ID NO: 24. В некоторых аспектах бета-цепь В состоит из SEQ ID NO: 6. В некоторых аспектах бета-цепь С состоит из SEQ ID NO: 17. В некоторых аспектах бета-цепь D состоит из SEQ ID NO: 18. В некоторых аспектах бета-цепь E состоит из SEQ ID NO: 19. В некоторых аспектах бета-цепь F состоит из SEQ ID NO: 20. В некоторых аспектах бета-цепь G состоит из SEQ ID NO: 21.

[0041] Каркас Tn3 может иметь аминокислотную последовательность, указанную в SEQ ID NO: 1 и описанную выше, или он может иметь изменения в одном или более аминокислотных остатках относительно аминокислотной последовательности, указанной в SEQ ID NO: 1. Например, если каркас Tn3 имеет изменения аминокислотной последовательности относительно тех, которые показаны в SEQ ID NO: 1, изменения могут касаться одного из линкеров. Каркас Tn3 содержит линкер Gly15, разделяющий два CD40L-специфических мономера, и линкер Gly10, разделяющий CD40L-специфический мономер и последовательность ЧСА. Оба или один из этих линкеров могут быть изменены и могут быть заменены аминокислотной последовательностью  $(G_mX)_n$ , где X представляет собой серин (S), аланин (A), глицин (G), лейцин (L), изолейцин (I), или валин (V); m и n представляют собой целые значения; m равен 1, 2, 3 или 4; и n равен 1, 2, 3, 4, 5, 6 или 7. Например, один или оба линкера могут быть изменены таким образом, чтобы иметь аминокислотную последовательность, которая содержит одну из GGGSGGGGS (SEQ ID NO: 7), GGGSGGGSGGGGS (SEQ ID NO: 8), GGGGGGGGGG (SEQ ID NO: 9) или GGGGGGGGGGGGGG (SEQ ID NO: 10). Если каркас Tn3 имеет аминокислотную последовательность, соответствующую аминокислотной последовательности, указанной в SEQ ID NO: 1, то это может быть связано с изменениями в аминокислотной последовательности ЧСА, слитой с двумя CD40L-специфическими мономерами. ЧСА, слитый с двумя CD40L-специфическими мономерами, может быть изменен по сравнению с ЧСА, слитым с двумя CD40L-специфическими мономерами Tn3, за исключением по меньшей мере одной аминокислотной замены в положении, выбранном из группы, состоящей из 407, 415, 463, 500, 506, 508, 509, 511, 512, 515, 516, 521, 523, 524, 526, 535, 550, 557, 573, 574 и 580, пронумерованных относительно положения в полноразмерном зрелом ЧСА; при этом по меньшей мере одна аминокислотная замена не включает замену лизина (K) на глутаминовую кислоту (E) в положении 573.

[0042] Иллюстративный каркас Tn3 показан в **таблице 1**. В некоторых аспектах каркас Tn3 имеет по меньшей мере около или по большей мере около 50%, 55%, 60%, 65%, 70%, 75%, 80%, 85%, 90%, 95%, 96%, 97%, 98%, 99% или до около 100% идентичности с любой из SEQ ID NO: 1 - SEQ ID NO: 24, указанной в **таблице 1**. В некоторых аспектах любая из последовательностей из **таблицы 1** может быть модифицирована. В некоторых аспектах модификация включает одно или более укорочений, удалений, вставок и их комбинаций. Модификация может произойти в любом из остатков, указанных в **таблице 1**, и в любом количестве остатков из **таблицы 1**. В аспектах модификация может содержать 0-3, 0-5, 0-10, 0-20, 1-3, 1-5, 1-10, 1-20, 3-8, 3-10, 3-15, 5-8, 5-10 или 5-20 остатков. В аспектах модификация может происходить в 0, 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 11, 12, 13, 14, 15, 20, 30, 40,

50, 60, 70, 80, 90, 100, 200, 300, 400 или 450 остатках.

**Таблица 1.** Иллюстративные последовательности каркаса Tn3, содержащего CD40L-специфическую мономерную субъединицу

SEQ ID NO	ID	Последовательность
1	Дазодалибеп «VIB4920» (Бивалентная конструкция 2 342- G15-342-G10- HSAC34S - все GLY-линкеры HSA подчеркнуты)	SQIEVKDVTDTTALITWSDDFGEYVWCELTYGIKDVP GDRTTIDLWYHHAHYSIGNLKPDTEYEVS LICRS GDM SSNPAKETFTTGGGGGGGGGGGGGGGGRRLDAPSQIEV KDVTDTTALITWSDDFGEYVWCELTYGIKDVPGDRT TIDLWYHHAHYSIGNLKPDTEYEVS LICRS GDMSSNP AKETFTTGGGGGGGGGGGG <u>DAHKSEVAHRFKDLGEENF</u> <u>KALVLI AFAQYLQOSP FEDHVKLVNEVTEFAKTCVAD</u> <u>ESAENCDKSLHTLFGDKLCTVATLRETYGEMADCCA</u> <u>KQEPERNECFLOHKDDNPNLPRLVRPEVDVMCTAFH</u> <u>DNEETFLKKYLYEIARRHPYFYAPELFFAKRYKAAF</u> <u>TECCQAADKAACLLPKLDDEL RDEGKASSAKQRLKCA</u> <u>SLQKFGERAFAKAWAVARLSORFPKAEFAEVSKLVTD</u> <u>LTKVHTECCHGDLLECADDRADLAKYICENQDSISSK</u> <u>LKECCEKPLLEKSHCIAEVENDEMPADLPSLAADFVE</u> <u>SKDVCKNYAEAKDVFLGMFLYEYARRHPDYSVLLL</u> <u>RLAKTYETTLEKCCAAADPHECYAKVFDEFKPLVEEP</u> <u>QNLKQNC ELF EQLGEYKFNALLVRYTKKVPQVSTP</u> <u>TLVEVSRNLGKVGSKCCKHPEAKRMPCAEDYLSVVL</u> <u>NQLCVLHEKTPVSDRVTKCCTESLVNRRPCFSALEVD</u> <u>ETYVPKEFNAETFTFHADICTLSEKERQIKKQTALVEL</u> <u>VKHKPKATKEQLKAVMDDFAAFVEKCKKADDKETC</u> <u>FAEEGKKLV AASQAALGL</u>
2	CD40L- специфический мономер Tn3 с вариантом с созревшей аффинностью Клон 342 - вариант с созревшей аффинностью (Петля FG ДТ; без N-конц. А, С-конц. линкера и His8- метки)	IEVKDVTDTTALITWSDDFGEYVWCELTYGIKDVPGD RTTIDLWYHHAHYSIGNLKPDTEYEVS LICRRGDMSS NPAKETFTT
3	CD40L- специфический мономер Tn3 с вариантом с созревшей	IEVKDVTDTTALITWSDDFGEYVWCELTYGIKDVPGD RTTIDLWYHHAHYSIGNLKPDTEYEVS LICRS GDMSS NPAKETFTT

	аффинностью Клон 342 - вариант с созревшей аффинностью (вариант петли FG RR-> RS подчеркнут)	
4	Вариант человеческого сывороточного альбумина	DAHKSEVAHRFKDLGEENFKALVLIAFAQYLQQSPFE DHSVKL VNEVTEFAKTCVADESAENCDKSLHTLFGDK LCTVATLRETYGEMADCCAKQEPERNECFLQHKDDN PNLPRLVRPEVDVMCTAFHDNEETFLKKYLYEIARRH PYFYAPELLFFAKRYKA AFTECCQAADKAACLLPKLD ELRDEGKASSAKQRLK CASLQKFGERAFAKAWAVARL SQRFPKAEFAEVSKL VTDLTK VHTECCHGDLLECADD RADLAKYICENQDSISSKLKECCEKPLLEKSHCIAEVE NDEMPADLPSLAADFVESKDVCKNYAEAKDVFLGMF LYEYARRHPDYSVLLLR LAKTYETTLEKCCAAADP HECYAKVFDEFKPLVEEPQNLIKQNCLEFEQLGEYKF QNALLVRYTKKVPQVSTPTLVEVSRNLGKVGSKCCK HPEAKRMPCAEDYLSVVLNQLCVLHEKTPVSDRVTK CCTESLVNRRPCFSALEVDETYVPKEFNAETFTFHADI CTLSEKERQIKKQTALVELVKHKPKATKEQLKAVMD DFAAFVEKCKADDKETCFAEEGKKLVAASQAALGL
5	бета-цепь «А» в CD40L- специфическом мономере	IEV
6	бета-цепь «В» в CD40L- специфическом мономере	ALITW
7	Линкер	GGGGSGGGGS
8	Линкер	GGGGSGGGGSGGGGS
9	Линкер	GGGGGGGGGG
10	Линкер	GGGGGGGGGGGGGGGG
11	Петля АВ	KDVTDTT
12	Петля ВС	SDDFGEYVW
13	Петля CD	KDVPGDR
14	Петля DE	WYHHAH
15	Петля EF	GNLKPDTE
16	Петля FG	RSGDMSSNPA
17	бета-цепь «С» в CD40L- специфическом мономере	CELYGI

18	бета-цепь «D» в CD40L-специфическом мономере	TTIDL
19	бета-цепь «E» в CD40L-специфическом мономере	YSI
20	бета-цепь «F» в CD40L-специфическом мономере	YEVSLIC
21	бета-цепь «G» в CD40L-специфическом мономере	KETFTT
22	CD40L-специфический мономер Tn3 Клон 342-вариант (вариант петли FG RR-> RS подчеркнут)	SQIEVKDVTDTTALITWSDDFGEYVWCELTYGIKDVP GDRTTIDLWYHNAHYSIGNLKPDTTEYEVSLIC <u>RS</u> GDM SSNPAKETFTT
23	последовательность бета-цепи «A» в CD40L-специфическом мономере	RLDAPSQIEV
24	бета-цепь «A» в CD40L-специфическом мономере	SQIEV

[0043] Если каркас Tn3 имеет изменения аминокислотной последовательности относительно тех, которые показаны в SEQ ID NO: 1, то изменения могут касаться аминокислотной последовательности одного или обоих CD40L-специфических мономеров Tn3, при условии, что это не оказывает отрицательного влияния на эффективность каркаса Tn3 *in vivo*, например, изменение аминокислотной последовательности, такое, что один или оба CD40L-специфических мономера Tn3 имеют аминокислотную последовательность, показанную в SEQ ID NO: 2, SEQ ID NO: 3 и SEQ ID NO: 22. В некоторых аспектах первые один или два N-концевых аминокислотных остатка (SQ) могут отсутствовать и/или могут быть заменены альтернативными аминокислотными остатками.

[0044] В некоторых аспектах каркас Tn3 содержит по меньшей мере одну CD40L-специфическую мономерную субъединицу, связанную с гетерологичным фрагментом. В некоторых аспектах этот гетерологичный фрагмент выбран из группы, состоящей из: белка,

пептида, белкового домена, линкера, лекарственного средства, токсина, цитотоксического агента, визуализирующего агента, радионуклида, радиоактивного соединения, органического полимера, неорганического полимера, полиэтиленгликоля (ПЭГ), биотина, альбумина, сывороточного альбумина человека (ЧСА), FcRn-связывающей части ЧСА, антитела, домена антитела, фрагмента антитела, одноцепочечного антитела, доменного антитела, альбуминсвязывающего домена, фермента, лиганда, рецептора, связывающего пептида, каркаса, не содержащего FnIII, эпитопной метки, рекомбинантного полипептидного полимера, цитокина и комбинации двух или более указанных фрагментов.

[0045] В некоторых аспектах гетерологичный фрагмент представляет собой антитело. В некоторых аспектах антитело выбрано из группы, состоящей из: домена Fc антитела, фрагмента антитела и одноцепочечного антитела. В некоторых аспектах гетерологичный фрагмент представляет собой визуализирующий агент; например, радионуклид или биотин. В некоторых аспектах гетерологичный фрагмент представляет собой лекарственное средство; например, цитотоксический агент или радиоактивное соединение.

[0046] В некоторых аспектах каркас Tn3 содержит по меньшей мере одну (например, две) CD40L-специфическую мономерную субъединицу, слитую или конъюгированную непосредственно или через линкер с ПЭГ. В некоторых аспектах каркас Tn3 содержит по меньшей мере одну CD40L-специфическую мономерную субъединицу, слитую или конъюгированную непосредственно или через линкер с альбумином. В некоторых аспектах этот альбумин представляет собой сывороточный альбумин человека (ЧСА). В некоторых аспектах этот ЧСА представляет собой вариант ЧСА. В некоторых аспектах аминокислотная последовательность варианта ЧСА представляет собой SEQ ID NO: 4. В некоторых аспектах вариант ЧСА имеет по меньшей мере одно улучшенное свойство по сравнению с нативным ЧСА или фрагментом нативного ЧСА. В некоторых аспектах улучшенное свойство представляет собой измененный период полужизни в плазме по сравнению с периодом полужизни нативного ЧСА или фрагмента нативного ЧСА в плазме. В некоторых аспектах измененный период полужизни в плазме представляет собой более длительный период полужизни в плазме по сравнению с периодом полужизни нативного ЧСА или фрагмента нативного ЧСА в плазме. В некоторых аспектах измененный период полужизни в плазме представляет собой более короткий период полужизни в плазме по сравнению с периодом полужизни нативного ЧСА или фрагмента нативного ЧСА в плазме.

#### [0047] СПОСОБЫ ЛЕЧЕНИЯ

[0048] В соответствии с приведенными в данном документе аспектами способы направлены на лечение волчаночного нефрита путем введения каркаса Tn3, содержащего CD40L-специфическую мономерную субъединицу. В некоторых аспектах CD40L-специфический мономер применяют в комбинации по меньшей мере с одной другой терапией. В некоторых аспектах по меньшей мере одна другая терапия может представлять собой стандартную терапию. В некоторых аспектах каркас Tn3 связывается с CD40L. В некоторых аспектах мономерная субъединица каркаса Tn3 содержит семь бета-цепей,

обозначенных А, В, С, D, E, F и G, и шесть петлевых областей, обозначенных АВ, ВС, CD, DE, EF и FG, где петля АВ включает SEQ ID NO: 11, петля ВС включает SEQ ID NO: 12, петля CD включает SEQ ID NO: 13, петля DE включает SEQ ID NO: 14, петля EF включает SEQ ID NO: 15, и петля FG включает SEQ ID NO: 16. В некоторых аспектах каркас Tn3 представляет собой VIB4920 (т.е. SEQ ID NO:1).

[0049] В некоторых аспектах каркас Tn3 вводят в комбинации с иммунодепрессантом. В некоторых аспектах субъекту проводят подготовительный режим, включающий по меньшей мере один иммунодепрессант в количестве, достаточном для снижения иммунного ответа у субъекта. В некоторых аспектах иммунный ответ устанавливают путем определения уровней одного или более из: синтеза пуринов *de novo*, цитокина (например, IL-2 или IFN-гамма), комплемента в крови, иммуноглобулина, количества лимфоцитов, количества лейкоцитов и их комбинаций.

[0050] Любой иммунодепрессант может быть использован в режиме лечения по данному изобретению. В некоторых аспектах иммунодепрессант выбран из группы, состоящей из: Азатиоприна, микофенолата мофетила, циклоспорина, метотрексата, лефлуномида, циклофосфамида, хлорамбуцила, азотистого иприта и их комбинаций. В некоторых аспектах иммунодепрессант представляет собой азатиоприн, микофенолата мофетил или циклофосфамид. В некоторых аспектах иммунодепрессант представляет собой микофенолата мофетил (MMF). В некоторых аспектах каркас Tn3 вводят в комбинации с MMF и метилпреднизолоном. В конкретном аспекте каркас Tn3 представляет собой VIB4920. В некоторых аспектах каркас Tn3 вводят в комбинации с циклофосфамидом. В конкретном аспекте каркас Tn3 представляет собой VIB4920.

[0051] В некоторых аспектах MMF вводят за по меньшей мере примерно восемь, девять, десять, одиннадцать, двенадцать или более недель до первого введения VIB4920. В некоторых аспектах, если у субъекта есть ответ на MMF, субъекта не лечат VIB4920. В некоторых аспектах, если у субъекта наблюдается ответ на MMF к 8 неделе лечения MMF, этого субъекта не лечат VIB4920.

[0052] В некоторых аспектах каркас Tn3 вводят в комбинации с MMF или циклофосфамидом и одним или более дополнительными видами терапии. В некоторых аспектах каркас Tn3 вводят в комбинации с MMF или циклофосфамидом и преднизолоном. В некоторых аспектах каркас Tn3 вводят в комбинации с MMF и преднизолоном. В некоторых аспектах каркас Tn3 вводят в комбинации с циклофосфамидом и преднизолоном. В некоторых аспектах каркас Tn3 вводят в комбинации с любой стандартной терапией волчаночного нефрита. В конкретном аспекте каркас Tn3 представляет собой VIB4920.

[0053] В аспектах предложен способ, включающий проведение субъекту с волчаночным нефритом подготовительного режима, который включает введение по меньшей мере одного иммунодепрессанта в количестве, достаточном для снижения иммунного ответа у субъекта; и введение около 1000-2000 мг VIB4920. В некоторых аспектах VIB4920 вводят в дозе от около: 1000-2000 мг, 1200-1800 мг, 1400-1600 мг, или 1450-1550 мг. В некоторых аспектах VIB4920 вводят в дозе около 1400 мг, 1450 мг, 1500

мг, 1550 мг или 1600 мг. VIB4920 можно вводить по любой схеме, представленной в данном документе. В некоторых аспектах VIB4920 вводят один раз примерно в 2 недели по меньшей мере 2 дозы, а затем вводят примерно один раз в месяц.

[0054] Лечение аутоиммунного заболевания или нарушения может проводиться в форме подавления иммунного ответа, опосредованного В- или Т-клетками, что может заключаться в уменьшении количества антител с переключенным классом, уменьшении количества циркулирующих субпопуляций В-клеток, уменьшении количества активностей или снижении количества плазматических клеток и генной сигнатуры плазматических клеток. Лечение аутоиммунного заболевания или нарушения может заключаться в снижении маркеров воспаления. Маркеры воспаления могут представлять собой один или более из уровней аутоантител, плазматических клеток (РС) или генной сигнатуры РС (сигнатуры, характеризующейся экспрессией генов IGHA1, IGJ, IGKC, IGKV4-1 и TNFRSF17), субпопуляций циркулирующих В-клеток и антител с переключенным классом. Лечение аутоиммунного заболевания или нарушения может заключаться в уменьшении клинических проявлений и симптомов, таких как те, которые измеряются с помощью шкалы общей оценки пациентом или шкалы общей оценки врачом. Клинические признаки и симптомы могут включать один или более из артрита, боли, усталости, лихорадки, недомогания, сыпи, слабости или проявлений органной дисфункции, таких как протеинурия или потеря функции почек.

[0055] В некоторых аспектах лечение волчаночного нефрита может характеризоваться уменьшением на по меньшей мере около 10%, около 20%, около 30%, около 40%, около 50% или более клинических симптомов заболевания или нарушения, или уменьшением воспаления или снижением биомаркеров заболевания или нарушения относительно их уровней до лечения VIB4920. Уменьшение любого из этих симптомов, воспаления или биомаркеров может представлять собой уменьшение симптомов воспаления или биомаркеров на по меньшей мере около 25%, около 30%, около 40%, около 50%, около 60%, около 70%, около 75% или более относительно их уровней до начала лечения VIB4920. Снижение может быть таким, что аутоиммунное заболевание или нарушение характеризуется как находящееся в стадии ремиссии. Если VIB4920 используется в способе уменьшения воспаления при воспалительном заболевании или нарушении, воспалительное заболевание или нарушение может представлять собой волчаночный нефрит, кожную волчанку или СКВ.

[0056] В некоторых аспектах любой из способов, описанных в данном документе, приводит к улучшению соотношения белок: креатинин в моче (UPCR) на по меньшей мере около 10%, по меньшей мере около 15%, по меньшей мере около 20%, по меньшей мере около 25%, по меньшей мере около 30%, по меньшей мере около 35%, по меньшей мере около 40%, по меньшей мере около 45%, по меньшей мере около 50%, по меньшей мере около 55%, по меньшей мере около 60%, по меньшей мере около 70%, по меньшей мере около 75% или более по сравнению с исходным измерением соотношения в моче, собранной в течение 24 часов, у субъекта, получающего лечение.

[0057] В некоторых аспектах любой из способов, описанных в данном документе, приводит к улучшению рСКФ (скорости клубочковой фильтрации) на по меньшей мере около 10%, по меньшей мере около 15%, по меньшей мере около 20%, по меньшей мере около 25%, по меньшей мере около 30%, по меньшей мере около 35%, по меньшей мере около 40%, по меньшей мере около 45%, по меньшей мере около 50%, по меньшей мере около 55%, по меньшей мере около 60%, по меньшей мере около 70%, по меньшей мере около 75%, по меньшей мере около 80%, по меньшей мере около 85%, по меньшей мере около 90% или более по сравнению с исходным измерением у субъекта, получающего лечение. В некоторых аспектах любой из способов, описанных в данном документе, приводит к улучшению рСКФ (скорости клубочковой фильтрации) до  $\geq 120$  мл/мин/1,73 м<sup>2</sup>.

[0058] В некоторых аспектах субъект, получающий лечение, включает субъекта, страдающего аутоиммунным заболеванием. В некоторых аспектах аутоиммунное заболевание включает ВН, системную красную волчанку (СКВ), почечную недостаточность, заболевание почек и их комбинации. В аспектах субъект представляет собой взрослый субъект. В аспектах субъект представляет собой субъекта детской возрастной категории. В некоторых аспектах субъект включает СКВ, как это определено в обновленных в 1997 году критериях Американской коллегии ревматологии (ACR) 1982 года, критериях международной организации сотрудничества клиник системной красной волчанки (SLICC) 2012 года или критериях Европейской лиги по борьбе с ревматизмом (EULAR)/ACR 2019 года. В некоторых аспектах субъект имеет UPCr  $\geq 1,5$  на основании сбора 24-часовой порции мочи. В некоторых аспектах у субъекта проводится биопсия почки, в результате которой определяется по ISN/RPS ВН класса, выбранного из группы, состоящей из: III класса, IV класса или V класса в сочетании с III или IV классом, и модифицированному индексу активности NIH  $\geq 1$  (Bajema IM et al. Revision of the International Society of Nephrology/Renal Pathology Society classification for lupus nephritis: clarification of definitions and modified National Institutes of Health activity and chronicity indices. *Kidney international*. 2018;93(4):789-96).

[0059] Введение доз

[0060] Доза каркаса Tn3 (например, VIB4920), вводимая любым из способов, описанных в данном документе, может составлять от около 500 мг до около 3000 мг. В некоторых аспектах каркас Tn3 вводят в дозе от около: 800 мг, 850 мг, 900 мг, 950 мг, 1000 мг, 1050 мг, 1100 мг, 1150 мг, 1200 мг, 1250 мг, 1300 мг, 1350 мг, 1400 мг, 1450 мг, 1500 мг, 1550 мг, 1600 мг, 1650 мг, 1700 мг, 1750 мг, 1800 мг, 1850 мг, 1900 мг, 1950 мг, 2000 мг, 2050 мг, 2100 мг, 2150 мг, 2200 мг, 2250 мг, 2300 мг, 2350 мг, 2400 мг, 2450 мг, 2500 мг, 2550 мг, 2600 мг, 2650 мг, 2700 мг, 2750 мг, 2800 мг, 2850 мг, 2900 мг, 2950 мг, 3000 мг, 3050 мг, 3100 мг, 3150 мг, 3200 мг, 3250 мг, 3300 мг, 3350 мг, 3400 мг, 3450 мг, 3500 мг, 3550 мг, 3600 мг, 3650 мг, 3700 мг, 3750 мг, 3800 мг, 3850 мг, 3900 мг, 3950 мг, 4000 мг, 4050 мг, 4100 мг, 4150 мг, 4200 мг, 4250 мг, 4300 мг, 4350 мг, 4400 мг, 4450 мг, 4500 мг, 4550 мг, 4600 мг, 4650 мг, 4700 мг, 4750 мг, 4800 мг, 4850 мг, 4900 мг, 4950 мг, или около 5000 мг. В некоторых аспектах каркас Tn3 вводят в дозе от около 1500 мг до около 3000 мг.

В некоторых аспектах каркас Tn3 вводят в дозе, выбранной из группы, состоящей из: 1500 мг и 3000 мг. В некоторых аспектах каркас Tn3 вводят в дозе около 1500 мг. В некоторых аспектах каркас Tn3 вводят в дозе около 3000 мг. В некоторых аспектах каркас Tn3 можно вводить в дозе около: 500 мг, около 750 мг, около 900 мг, около 1000 мг, около 1250 мг, около 1500 мг, около 1750 мг, около 2000 мг, около 2250 мг, около 2500 мг или около 3000 мг. Например, каркас Tn3 вводят в дозе около 1500 мг.

[0061] В некоторых аспектах каркас Tn3 вводят в дозе 1500 мг внутривенно в течение 8 доз на 10, 12, 14, 18, 22, 26, 30 и 34 неделе в соответствии с любой из схем, представленных в данном документе.

[0062] В некоторых аспектах каркас Tn3, используемый в любом из способов, описанных в данном документе, можно вводить примерно раз в две недели или можно вводить два раза в месяц. В некоторых аспектах каркас Tn3 можно вводить примерно один раз в месяц. В некоторых аспектах каркас Tn3 вводят один раз примерно в 2 недели по меньшей мере 2, 3, 4, 5, 6 или более доз, а затем вводят примерно один раз в месяц. В некоторых аспектах каркас Tn3 вводят один раз примерно в 2 недели по меньшей мере 2 дозы, а затем вводят примерно один раз в месяц. В некоторых аспектах каркас Tn3 вводят один раз примерно в 2 недели по меньшей мере 3 дозы, а затем вводят примерно один раз в месяц. Каркас Tn3 можно вводить путем внутривенной или подкожной инъекции. В некоторых аспектах каркас Tn3 вводят посредством внутривенной инъекции. В некоторых аспектах каркас Tn3 вводят посредством внутривенной инфузии.

[0063] В некоторых аспектах в описании представлен способ лечения волчаночного нефрита у субъекта, нуждающегося в этом, включающий: введение субъекту каркаса Tn3; при этом каркас Tn3 вводят в дозе около 1500 мг, и при этом каркас Tn3 вводят один раз примерно в 2 недели по меньшей мере 2 дозы, а затем вводят примерно один раз в месяц. В некоторых аспектах в описании представлен способ лечения волчаночного нефрита у субъекта, нуждающегося в этом, включающий: введение субъекту каркаса Tn3; при этом каркас Tn3 вводят в дозе около 1500 мг, и при этом каркас Tn3 вводят один раз примерно в 2 недели по меньшей мере 3 дозы, а затем вводят примерно один раз в месяц. В некоторых аспектах преднизон дополнительно вводят способами, описанными в данном документе.

[0064] В любом из способов, описанных в данном документе, преднизон вводят в дозе стандартной терапии. В некоторых аспектах преднизон вводят в дозе около 1 мг/день, около 2 мг/день, около 3 мг/день, около 4 мг/день, около 5 мг/день, около 6 мг/день, около 7 мг/день, около 8 мг/день, около 9 мг/день, около 10 мг/день, около 11 мг/день, около 12 мг/день, около 13 мг/день, около 14 мг/день, около 15 мг/день, около 16 мг/день, около 17 мг/день, около 18 мг/день, около 19 мг/день, около 20 мг/день, около 21 мг/день, около 22 мг/день, около 23 мг/день, около 24 мг/день, около 25 мг/день, около 26 мг/день, около 27 мг/день, около 28 мг/день, около 29 мг/день, около 30 мг/день, около 35 мг/день, около 40 мг/день или около 50 мг/день. В некоторых аспектах преднизон вводят в дозе 25 мг/день. В некоторых аспектах введение преднизона постепенно снижается, так что первоначально вводится более высокая доза, а затем ее снижают. Постепенное снижение дозы может

осуществляться ежедневно, еженедельно или ежемесячно. В некоторых аспектах постепенное снижение дозы осуществляется еженедельно. Постепенное снижение дозы может включать снижение дозы преднизона в любом диапазоне от 50 мг/день до 1 мг/день. В некоторых аспектах доза преднизона постепенно снижается от начальной дозы 25 мг/день до 5 мг/день. В некоторых аспектах дозу преднизона постепенно снижают с начальной дозы 25 мг/день на 0 день или на следующий день после завершения применения метилпреднизона и продолжать снижать до 5 мг/день на 8 неделе.

[0065] В любом из способов, описанных в данном документе, метилпреднизон вводят в дозе стандартной терапии. В некоторых аспектах метилпреднизон вводят в дозе около 1 мг/день, около 5 мг/день, около 10 мг/день, около 20 мг/день, около 30 мг/день, около 50 мг/день, около 100 мг/день, около 150 мг/день, около 200 мг/день, около 250 мг/день, около 300 мг/день, около 350 мг/день, около 400 мг/день, около 500 мг/день, около 600 мг/день, около 700 мг/день, около 800 мг/день, около 900 мг/день, около 1000 мг/день, около 1250 мг/день, около 1500 мг/день или около 2000 мг/день. В некоторых аспектах метилпреднизон вводят в дозе около 1-5 мг/день, около 5-10 мг/день, около 10-20 мг/день, около 20-30 мг/день, около 30-50 мг/день, около 50-100 мг/день, около 100-150 мг/день, около 150-200 мг/день, около 200-250 мг/день, около 250-300 мг/день, около 300-350 мг/день, около 350-400 мг/день, около 400-500 мг/день, около 500-600 мг/день, около 600-700 мг/день, около 700-800 мг/день, около 800-900 мг/день, около 900-1000 мг/день, около 1000-1250 мг/день, около 1250-1500 мг/день или около 1500-2000 мг/день. В некоторых аспектах метилпреднизон вводят в дозе 500 мг/день. В некоторых аспектах метилпреднизон вводят в дозе 1000 мг/день.

[0066] В аспектах способов, описанных в данном документе, субъекту проводили один или более стандартных видов терапии волчанки до введения VIB4920. В некоторых аспектах один или более стандартных видов терапии проводят в течение около 1, около 2, около 3, около 4, около 5, около 6, около 7, около 8, около 9, около 10, около 11, около 12, около за 13, около 14, около 15, около 20, около 25, около 30, около 35, около 40, около 50, около 52 недели или более до введения VIB4920.

[0067] В некоторых аспектах в описании представлен способ лечения волчаночного нефрита у субъекта, нуждающегося в этом, включающий: введение субъекту VIB4920 в комбинации с микофенолата мофетиллом (MMF); при этом VIB4920 вводят в дозе около 1500 мг. В некоторых аспектах MMF вводят в любой дозе стандартной терапии. В конкретном аспекте MMF вводят в дозе около 1 грамм/день, около 2 грамм/день, около 3 грамм/день или около 4 грамм/день. В одном аспекте MMF вводят в дозе 2 грамм/день. В некоторых аспектах MMF вводят в дозе 3 граммов/день. В некоторых аспектах дополнительно вводят метилпреднизон. В некоторых аспектах дополнительно вводят преднизон. В некоторых аспектах VIB4920 вводят один раз примерно в две, три, четыре недели или примерно один раз в месяц. В некоторых аспектах VIB4920 вводят один раз примерно в 2 недели по меньшей мере 2 дозы, а затем вводят примерно один раз в месяц. В некоторых аспектах VIB4920 вводят один раз примерно в 2 недели по меньшей мере 3 дозы,

а затем вводят примерно один раз в месяц. В некоторых аспектах субъекту проводили любую стандартную терапию для лечения волчанки до введения VIB4920. В некоторых аспектах субъекту вводили MMF и/или преднизон до введения VIB4920.

[0068] В некоторых аспектах в описании представлен способ лечения волчаночного нефрита у субъекта, нуждающегося в этом, включающий: введение субъекту VIB4920 в комбинации с циклофосфамидом, при этом VIB4920 вводят в дозе около 1500 мг. В некоторых аспектах циклофосфамид вводят в любой дозе стандартной терапии. В некоторых аспектах дополнительно вводят преднизон. В некоторых аспектах VIB4920 вводят один раз примерно в две, три, четыре недели или примерно один раз в месяц. В некоторых аспектах VIB4920 вводят один раз примерно в 2 недели по меньшей мере 2 дозы, а затем вводят примерно один раз в месяц. В некоторых аспектах VIB4920 вводят один раз примерно в 2 недели по меньшей мере 3 дозы, а затем вводят примерно один раз в месяц. В некоторых аспектах субъекту проводили любую стандартную терапию для лечения волчанки до введения VIB4920. В некоторых аспектах субъекту вводили циклофосфамид и/или преднизон до введения VIB4920.

[0069] В некоторых аспектах VIB4920 применяют последовательно с любой терапией, описанной в данном документе. В некоторых аспектах VIB4920 применяют одновременно с любой терапией, описанной в данном документе. В некоторых аспектах субъекту проводили любую стандартную терапию для лечения волчанки до введения VIB4920.

[0070] Доза и режим дозирования VIB4920 могут быть такими, что любой терапевтический эффект, достигаемый от введения VIB4920 для лечения любого аутоиммунного/воспалительного заболевания или нарушения, можно считать «длительным». «Длительным» эффектом VIB4920 при лечении аутоиммунного/воспалительного заболевания или нарушения считается терапевтическим эффектом, достигнутым с помощью VIB4920, который сохраняется (хотя VIB4920 больше не вводится) в течение по меньшей мере 4 недель, по меньшей мере 6 недель, по меньшей мере 8 недель, по меньшей мере 10 недель, по меньшей мере 12 недель, по меньшей мере 16 недель, по меньшей мере 20 недель или по меньшей мере 24 недель после введения последней дозы курса VIB4920.

[0071] Ответ

[0072] В аспектах представлены способы, которые включают достижение почечного ответа у субъекта с ВН путем введения VIB4920. Ответ может быть оценен в любой промежуток времени. В некоторых аспектах ответ оценивают до, во время или после введения VIB4920. В некоторых аспектах ответ оценивают после введения VIB4920. В некоторых аспектах ответ оценивают на 0, 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 12, 14, 16, 18, 20, 22, 24, 26, 28, 30, 32, 34, 36, 38, 40, 42, 44, 46, 48, 50, 52, 54, 56, 58, 60, 62, 64, 66, 68 или 70 неделе после введения VIB4920. В аспектах ответ оценивают на 8 неделе.

[0073] В аспектах ответ представляет собой полный ответ. В некоторых аспектах полный ответ включает достижение 24-часового показателя UPCR  $\leq 0,5$ . В некоторых

аспектах ответ включает достижение 24-часового показателя UPCR менее примерно или до примерно: 0, 0,1, 0,2, 0,3, 0,4, 0,5, 0,6, 0,7, 0,8, 0,9, 1, 1,1, 1,2, 1,3, 1,4, 1,5, 1,6, 1,7, 1,8, 1,9, 2, 2,1, 2,2, 2,3, 2,4, 2,5, 2,6, 2,7, 2,8, 2,9 или 3. В некоторых аспектах ответ включает достижение 24-часового показателя UPCR менее примерно или до примерно: 0, 0,1, 0,2, 0,3, 0,4, 0,5, 0,6, 0,7, 0,8, 0,9, или 1. В некоторых аспектах полный ответ включает достижение 24-часового показателя UPCR от примерно 0,1-0,5; 0,1-0,6; или 0,3-0,6.

[0074] В некоторых аспектах ответ включает достижение расчетной скорости клубочковой фильтрации более примерно или до примерно: 50, 55, 60, 65, 70, 75, 80, 85, 90, 95, 100, 105, 110, 115, 120, 125, 130, 135, 140, 145, 150, 155, 160, 165, 170, 175, 180, 185, 190, 195 или 200 мл/мин/1,73 м<sup>2</sup>.

[0075] В некоторых аспектах ответ включает снижение или устранение антител к дцДНК в по меньшей мере около 5-10 раз, 10-50 раз, 1-20 раз, 1-5 раз, 5-25 раз, 10-40 раз или в 1-10 раз. В некоторых аспектах ответ включает снижение или устранение антител к дцДНК в по меньшей мере около: 5 раз, 10 раз, 15 раз, 20 раз, 25 раз, 30 раз, 35 раз, 40 раз, 45 раз, 50 раз, 55 раз, 60 раз, 65 раз, 70 раз, 75 раз, 80 раз, 85 раз, 90 раз, 95 раз, 100 раз, 105 раз, 110 раз, 115 раз, 120 раз, 125 раз, 130 раз, 135 раз, 140 раз, 145 раз, 150 раз, 155 раз, 160 раз, 165 раз, 170 раз, 175 раз, 180 раз, 185 раз, 190 раз, 195 раз, 200 раз, 205 раз, 210 раз, 215 раз, 220 раз, 225 раз, 230 раз, 235 раз, 240 раз, 245 раз, или 250 раз.

[0076] В некоторых аспектах полный ответ также включает одно из следующего: неактивный осадок в моче, определяемый по: (а) эритроцитам в моче в диапазоне менее 5-10 в поле зрения, при отсутствии менструации и инфекции; (b) лейкоцитам в моче в диапазоне менее 5-10 в поле зрения, при отсутствии инфекции, и/или отсутствии эритроцитарных и лейкоцитарных цилиндров. В некоторых аспектах полный почечный ответ включает достижение любого из следующего:  $UPCR \leq 0,75$ , на основании 24-часового сбора, расчетная скорость клубочковой фильтрации ( $pCKF$ )  $\geq 120$  мл/мин/1,73 м<sup>2</sup> или, если  $< 120$  мл/мин/1,73 м<sup>2</sup>, то  $> 80\%$   $pCKF$  на исходном уровне, и/или преднизон  $\leq 5$  мг/день, начиная с 8 недели, в соответствии с ограничениями по дозировке преднизона, описанными в данном документе.

[0077] В некоторых аспектах ответ включает достижение любого из следующего: (1) полный почечный ответ на 26, 48 и 60 неделях; и/или общий почечный ответ на 26, 38, 48 и 60 неделях; (2) общий почечный ответ включает любое из следующего:  $\geq 50\%$  улучшение UPCR по сравнению с исходным уровнем, на основании 24-часового сбора мочи, расчетная  $pCKF \geq 120$  мл/мин/1,73 м<sup>2</sup>, или, если  $< 120$  мл/мин/1,73 м<sup>2</sup>, то  $80\%$   $pCKF$  на исходном уровне и/или преднизон  $\leq 5$  мг/день, начиная с 8 недели; (3) UPCR на 26, 38, 48 и 60 неделях на основании сбора 24-часовой порции мочи; (4) антитела к дцДНК на 26, 38, 48 и 60 неделях; (5) уровни С3 на 26, 38, 48 и 60 неделях; (6) уровни С4 на 26, 38, 48 и 60 неделях; (7) SLEDAI-2K на 26, 38, 48 и 60 неделях; (8) SLICC/ACR-DI на 26 и 60 неделях; и/или (9) неэффективность лечения почек.

[0078] В некоторых аспектах представлены способы, которые включают введение композиции, содержащей VIB4920, субъекту, нуждающемуся в этом. В некоторых аспектах

субъекту вводят по меньшей мере одно дополнительное терапевтическое средство. В некоторых аспектах введение достаточно для уменьшения, по меньшей мере, симптомов заболевания почек. В некоторых аспектах патологическое состояние включает ВН. В некоторых аспектах симптом включает мышечную боль, лихорадку, сыпь, отек, боль в суставах, высокое кровяное давление, почечную недостаточность и их комбинации. В некоторых аспектах введение достаточно для улучшения UPCR на по меньшей мере около 5%, 10%, 15%, 20%, 25%, 30%, 35%, 40%, 45%, 50%, 55%, 60%, 65%, 70%, 75%, 80%, 85%, 90%, 95% или 100% по сравнению с исходным уровнем или по сравнению с сопоставимым в других отношениях субъектом, которому не проводили введение.

[0079] Состав

[0080] В некоторых аспектах VIB4920 представляет собой прозрачную или опалесцирующую, бесцветную или желтую жидкость, не содержащую или практически не содержащую видимых частиц. VIB4920 может быть составлен различными способами и в различных концентрациях.

[0081] В некоторых аспектах состав VIB4920 составляет около 10-50 мг/мл, 30-80 мг/мл, 80-100 мг/мл, 90-120 мг/мл, 90-150 мг/мл, 80-150 мг/мл, 100-150 мг/мл или 50-150 мг/мл. В некоторых аспектах VIB4920 составлен в концентрации от около 10 мг/мл, 15 мг/мл, 20 мг/мл, 25 мг/мл, 30 мг/мл, 35 мг/мл, 40 мг/мл, 45 мг/мл, 50 мг/мл, 55 мг/мл, 60 мг/мл, 65 мг/мл, 70 мг/мл, 75 мг/мл, 80 мг/мл, 85 мг/мл, 90 мг/мл, 95 мг/мл, 100 мг/мл, 105 мг/мл, 110 мг/мл, 115 мг/мл, 120 мг/мл, 125 мг/мл, 130 мг/мл, 135 мг/мл, 140 мг/мл, 145 мг/мл, 150 мг/мл, 155 мг/мл, 160 мг/мл, 165 мг/мл, 170 мг/мл, 175 мг/мл, 180 мг/мл, 185 мг/мл, 190 мг/мл, 195 мг/мл, до около 200 мг/мл. В некоторых аспектах VIB4920 имеет концентрацию 100 мг/мл.

[0082] В некоторых аспектах состав VIB4920 содержит по меньшей мере один дополнительный ингредиент. В некоторых аспектах дополнительный ингредиент содержит буфер. В некоторых аспектах буфер представляет собой натрий-фосфатный буфер, но также можно использовать и другие буферы. Натрий-фосфатный буфер может быть составлен в концентрации от около 1-5 мМ, 1-10 мМ, 2-10 мМ, 5-15 мМ, 5-10 мМ, 8-20 мМ, 10-20 мМ или 5-20 мМ. В некоторых аспектах фосфат натрия составлен в концентрации от около 1 мМ, 2 мМ, 3 мМ, 4 мМ, 5 мМ, 6 мМ, 7 мМ, 8 мМ, 9 мМ, 10 мМ, 11 мМ, 12 мМ, 13 мМ, 14 мМ, 15 мМ, 16 мМ, 17 мМ, 18 мМ, 19 мМ, до около 20 мМ. В некоторых аспектах состав VIB4920 содержит 10 мМ натрий-фосфатного буфера.

[0083] В некоторых аспектах состав VIB4920 содержит по меньшей мере один дополнительный ингредиент. В некоторых аспектах дополнительный ингредиент включает сахар. В некоторых аспектах сахар включает сахарозу, но можно использовать и другие сахара. Сахароза может быть составлена в концентрации около 50-100 мМ, 75-125 мМ, 100-200 мМ, 150-250 мМ, 150-300 мМ, 200-300 мМ, 225-325 мМ или 230-280 мМ. В некоторых аспектах сахарозу составляют в концентрации от около 50 мМ, 55 мМ, 60 мМ, 65 мМ, 70 мМ, 75 мМ, 80 мМ, 85 мМ, 90 мМ, 95 мМ, 100 мМ, 105 мМ, 110 мМ, 115 мМ, 120 мМ, 125 мМ, 130 мМ, 135 мМ, 140 мМ, 145 мМ, 150 мМ, 155 мМ, 160 мМ, 165 мМ, 170 мМ, 175 мМ,

180 мМ, 185 мМ, 190 мМ, 195 мМ, 200 мМ, 205 мМ, 210 мМ, 215 мМ, 220 мМ, 225 мМ, 230 мМ, 235 мМ, 240 мМ, 245 мМ, 250 мМ, 255 мМ, 260 мМ, 265 мМ, 270 мМ, 275 мМ, 280 мМ, 285 мМ, 290 мМ, 295 мМ до около 300 мМ. В некоторых аспектах состав VIB4920 содержит 250 мМ сахарозы.

[0084] В некоторых аспектах состав VIB4920 содержит по меньшей мере один дополнительный ингредиент. В некоторых аспектах дополнительный ингредиент включает поверхностно-активное вещество. Поверхностно-активное вещество может быть полезно в качестве пеногасителя, смачивателя, диспергатора, загустителя и/или эмульгатора в составе. В некоторых аспектах поверхностно-активное вещество содержит полоксамер 188, но можно использовать и другие поверхностно-активные вещества. Полоксамер 188 может быть составлен в концентрации около 0-0,02% мас./об., 0,01-0,02% мас./об., 0-1% мас./об. или 0,001-0,05% мас./об. В некоторых аспектах полоксамер 188 составлен в концентрации около 0% мас./об., 0,1% мас./об., 0,2% мас./об., 0,3% мас./об., 0,4% мас./об., 0,5% мас./об., 0,6% мас./об., 0,7% мас./об., 0,8% мас./об., 0,9% мас./об., 1% мас./об. В некоторых аспектах состав VIB4920 содержит 0,02% мас./об. полоксамера 188. Любую из вышеупомянутых концентраций можно быть получена с рН, который является основным, нейтральным или кислым. В некоторых аспектах рН является нейтральным. В аспектах рН составляет от 6-8. В некоторых аспектах рН составляет от 6,5-7,5. В некоторых аспектах рН составляет 7. В аспектах рН составляет 7+/10,5. В некоторых аспектах рН составляет 7,4. В некоторых аспектах состав VIB4920 содержит 0,02% мас./об. полоксамера 188 при рН 7,4. В некоторых аспектах композиция содержит VIB4920 в концентрации 100 мг/мл в 10 мМ натрий-фосфатном буфере, 250 мМ сахарозы и 0,02% мас./об. полоксамера 188 при рН 7,4. В некоторых аспектах флакон с VIB4920 содержит 500 мг в 5 мл.

[0085] В некоторых аспектах приготовление состава VIB4920 можно осуществлять несколькими способами. В некоторых случаях перед приготовлением состава VIB4920 может быть уравновешен до комнатной температуры в течение примерно 15 минут, но не более 2 часов. Флаконы с VIB4920 можно оценить перед приготовлением состава, чтобы убедиться в отсутствии частиц или уменьшении количества частиц, а также в том, что цвет не отличается от описанного ранее.

[0086] В некоторых аспектах три флакона с VIB4920, содержащие по 5 мл каждый, будут использоваться для приготовления дозы 1500 мг VIB4920. В некоторых аспектах 15 мл можно извлечь из пакета емкостью 250 мл с 0,9% физиологическим раствором и заменить 15 мл VIB4920 (по 5 мл из каждого из 3 флаконов). Содержимое пакета можно аккуратно перемешать, но не встряхивать. Если наблюдаются изменения цвета или частицы, содержимое пакета не следует вводить.

[0087] Разведенный VIB4920 можно хранить до введения в холодильнике при температуре от 2 °С до 8 °С в течение максимум 24 часов с момента первоначального прокола флакона с VIB4920 или при комнатной температуре в течение максимум 4 часов с момента первоначального прокола флакона с VIB4920.

[0088] В данном документе также представлена фармацевтическая композиция,

которая содержит VIB4920. В некоторых аспектах фармацевтическая композиция находится в стандартной дозированной форме. В некоторых аспектах фармацевтическая композиция содержит фармацевтически приемлемый эксципиент. Иллюстративные эксципиенты могут включать декстрозу, хлорид натрия, сахарозу, лактозу, целлюлозу, ксилит, сорбит, малитол, желатин, ПЭГ, PVP и любую их комбинацию. В некоторых аспектах фармацевтическая композиция содержит VIB4920 и по меньшей мере одно из буфера, сахара, поверхностно-активного вещества и их комбинаций.

[0089] В некоторых аспектах эксципиент выбран из группы, состоящей из: натрий-фосфатного буфера, сахарозы, полоксамера 188 и их комбинаций. В некоторых аспектах состав VIB4920 содержит около 100 мг/мл VIB4920 в 10 мМ натрий-фосфатном буфере, 250 мМ сахарозы и 0,02% массы/объема полоксамера 188, pH 7,4. В некоторых аспектах флакон с VIB4920 содержит 500 мг в 5 мл.

#### [0090] Введение

[0091] В данном документе также предложено введение фармацевтической композиции, содержащей VIB4920. В некоторых аспектах фармацевтическую композицию вводят субъекту, нуждающемуся в этом. Введение может быть профилактическим. В некоторых аспектах введение эффективно для лечения субъекта, нуждающегося в этом. В некоторых аспектах введение эффективно в уменьшении или устранении нежелательного явления.

[0092] В некоторых случаях фармацевтическую композицию, содержащую VIB4920, вводят путем, выбранным из подкожной инъекции или инфузии, внутримышечной инъекции или инфузии, внутрикожной инъекции или инфузии, чрескожного введения, внутривенного («в/в») введения, интраназального введения, внутрилимфатической инъекции или инфузии, и перорального введения. В некоторых случаях субъекту вводят фармацевтическую композицию, содержащую VIB4920, через микрокатетер, который вводится в лимфатическую систему. В некоторых аспектах фармацевтическую композицию, содержащую VIB4920, вводят внутривенно с помощью инфузионного насоса.

[0093] В некоторых аспектах введение фармацевтической композиции осуществляют в течение определенного периода времени. В некоторых аспектах введение осуществляют ежеминутно, ежечасно, ежедневно, еженедельно или ежемесячно. В некоторых аспектах введение осуществляют в течение периода времени от около 5 мин, 10 мин, 15 мин, 20 мин, 25 мин, 30 мин, 35 мин, 40 мин, 45 мин, 50 мин, 55 мин, 60 мин, 65 мин, 70 мин, 75 мин, 80 мин, 85 мин, 90 мин, 95 мин, 100 мин, 105 мин, 110 мин, 115 мин, 120 мин, 125 мин, 130 мин, 135 мин, 140 мин, 145 мин, 150 мин, 155 мин, 160 мин, 165 мин, 170 мин, 175 мин, 180 мин, 185 мин, 190 мин, 195 мин до около 200 мин. В некоторых аспектах введение осуществляют в течение 90 минут.

#### [0094] Наборы

[0095] В данном документе также представлены наборы, которые содержат каркас Tn3. В некоторых аспектах VIB4920 содержится в контейнере. Подходящие контейнеры включают флаконы, тьюбики, шприцы, пакеты и их комбинации. В аспектах контейнеры

заморожены. В аспектах контейнеры не заморожены. В некоторых аспектах контейнер, содержащий VIB4920, хранится при температуре от 2 °C до 8 °C (от 36 °F до 46 °F).

[0096] В некоторых аспектах VIB4920 содержится во флаконе. Флакон может содержать любое количество VIB4920. В некоторых аспектах флакон содержит от около 0,5-1 мл, 0,5-1,5 мл, 1-2 мл, 2-4 мл, 1-5 мл, 5-10 мл или 1-10 мл. В некоторых аспектах флакон содержит 5 мл VIB4920. Флакон VIB4920 может содержать концентрации от около 10-50 мг, 50-100 мг, 100-300 мг, 200-500 мг, 300-500 мг, 300-600 мг, 350-650 мг, 400-800 мг, 400-1000 мг или 500-1000 мг. В некоторых аспектах флакон содержит около 500 мг VIB4920. В некоторых аспектах флакон с VIB4920 содержит 500 мг в 5 мл. В некоторых аспектах VIB4920 содержится в контейнере, который содержит 500 мг VIB4920 в 5 мл.

[0097] В некоторых аспектах набор или контейнер, содержащий VIB4920, не встряхивают на всех стадиях, описанных в данном документе.

[0098] В некоторых случаях набор или контейнер, содержащий VIB4920, имеют этикетку.

[0099] Специалистам в данной области техники будет понятно, или они смогут установить, используя не более чем рутинные эксперименты, существование многочисленных эквивалентов конкретных вариантов аспектов, описанных в данном документе. Предполагается, что такие эквиваленты охватываются следующей формулой изобретения.

#### [00100] ВАРИАНТЫ ОСУЩЕСТВЛЕНИЯ ИЗОБРЕТЕНИЯ

[00101] 1. Способ лечения волчаночного нефрита у субъекта, нуждающегося в этом, включающий: введение субъекту каркаса Tn3, содержащего CD40L-специфическую мономерную субъединицу, где каркас Tn3 связывается с CD40L, при этом CD40L-специфическая мономерная субъединица содержит семь бета-цепей, обозначенных A, B, C, D, E, F и G, и шесть петлевых областей, обозначенных AB, BC, CD, DE, EF и FG, где петля AB включает SEQ ID NO: 11, петля BC включает SEQ ID NO: 12, петля CD включает SEQ ID NO: 13, петля DE включает SEQ ID NO: 14, петля EF включает SEQ ID NO: 15, а петля FG включает SEQ ID NO: 16, где каркас Tn3, содержащий CD40L-специфическую мономерную субъединицу, вводят в дозе около 1500 мг, и где каркас Tn3 вводят один раз примерно в 2 недели по меньшей мере 2 дозы, а затем вводят примерно один раз в месяц.

[00102] 2. Способ лечения волчаночного нефрита у субъекта, нуждающегося в этом, включающий: введение субъекту каркаса Tn3, содержащего CD40L-специфическую мономерную субъединицу, где каркас Tn3 связывается с CD40L, при этом CD40L-специфическая мономерная субъединица содержит семь бета-цепей, обозначенных A, B, C, D, E, F и G, и шесть петлевых областей, обозначенных AB, BC, CD, DE, EF и FG, где петля AB включает SEQ ID NO: 11, петля BC включает SEQ ID NO: 12, петля CD включает SEQ ID NO: 13, петля DE включает SEQ ID NO: 14, петля EF включает SEQ ID NO: 15, а петля FG включает SEQ ID NO: 16, где каркас Tn3, содержащий CD40L-специфическую мономерную субъединицу, вводят в дозе около 1500 мг, и где каркас Tn3 вводят один раз примерно в 2 недели по меньшей мере 3 дозы, а затем вводят примерно один раз в месяц.

[00103] 3. Способ лечения волчаночного нефрита у субъекта, нуждающегося в этом, включающий: введение субъекту каркаса Tn3, содержащего CD40L-специфическую мономерную субъединицу в комбинации с микофенолата мофетиллом (MMF), где каркас Tn3 связывается с CD40L, при этом мономерная субъединица содержит семь бета-цепей, обозначенных A, B, C, D, E, F и G, и шесть петлевых областей, обозначенных AB, BC, CD, DE, EF и FG, где петля AB включает SEQ ID NO: 11, петля BC включает SEQ ID NO: 12, петля CD включает SEQ ID NO: 13, петля DE включает SEQ ID NO: 14, петля EF включает SEQ ID NO: 15, а петля FG включает SEQ ID NO: 16 и где каркас Tn3 вводят в дозе около 1500 мг.

[00104] 4. Способ лечения волчаночного нефрита у субъекта, нуждающегося в этом, включающий: введение субъекту каркаса Tn3, содержащего CD40L-специфическую мономерную субъединицу в комбинации с циклофосфамидом, где каркас Tn3 связывается с CD40L, при этом мономерная субъединица содержит семь бета-цепей, обозначенных как A, B, C, D, E, F и G, а также шесть петлевых областей, обозначенных AB, BC, CD, DE, EF и FG, где петля AB включает SEQ ID NO: 11, петля BC включает SEQ ID NO: 12, петля CD включает SEQ ID NO: 13, петля DE включает SEQ ID NO: 14, петля EF включает SEQ ID NO: 15, а петля FG включает SEQ ID NO: 16 и где каркас Tn3 вводят в дозе около 1500 мг.

[00105] 5. Способ по варианту осуществления 4, отличающийся тем, что циклофосфамид вводят за по меньшей мере около восемь, десять, двенадцать или более недель до введения каркаса Tn3.

[00106] 6. Способ по варианту осуществления 5, отличающийся тем, что циклофосфамид вводят за по меньшей мере около восемь недель до введения каркаса Tn3.

[00107] 7. Способ по варианту осуществления 5, отличающийся тем, что циклофосфамид вводят за по меньшей мере около десять недель до введения каркаса Tn3.

[00108] 8. Способ по варианту осуществления 5, отличающийся тем, что циклофосфамид вводят за по меньшей мере около двенадцать недель до введения каркаса Tn3.

[00109] 9. Способ по любому из вариантов осуществления 3-8, отличающийся тем, что каркас Tn3 вводят один раз примерно в две, три, четыре недели или примерно один раз в месяц.

[00110] 10. Способ по любому из вариантов осуществления 3-8, отличающийся тем, что каркас Tn3 вводят один раз примерно в 2 недели по меньшей мере 2 дозы, а затем вводят примерно один раз в месяц.

[00111] 11. Способ по любому из вариантов осуществления 3-8, отличающийся тем, что каркас Tn3 вводят один раз примерно в 2 недели по меньшей мере 3 дозы, а затем вводят примерно один раз в месяц.

[00112] 12. Способ по любому из вариантов осуществления 1-11, отличающийся тем, что каркас Tn3 вводят внутривенно.

[00113] 13. Способ по любому из вариантов осуществления 1-12, отличающийся тем, что каркас Tn3 содержит две CD40L-специфические мономерные субъединицы,

соединенные в тандем.

[00114] 14. Способ по любому из вариантов осуществления 1-13, отличающийся тем, что каркас Tn3: а. связывает CD40L, тем самым уменьшая или предотвращая связывание CD40L с CD40; б. уменьшает или устраняет CD40-опосредованный сигналинг; или с. а и б.

[00115] 15. Способ по любому из вариантов осуществления 1-14, отличающийся тем, что по меньшей мере одна CD40L-специфическая мономерная субъединица слита или конъюгирована с гетерологичным фрагментом, выбранным из группы, состоящим из: белка, пептида, белкового домена, линкера, лекарственного средства, токсина, цитотоксического агента, визуализирующего агента, радионуклида, радиоактивного соединения, органического полимера, неорганического полимера, полиэтиленгликоля (ПЭГ), биотина, альбумина, сывороточного альбумина человека (ЧСА), FcRn-связывающей части ЧСА, антитела, домена антитела, фрагмента антитела, одноцепочечного антитела, доменного антитела, альбуминсвязывающего домена, фермента, лиганда, рецептора, связывающего пептида, каркаса, не содержащего FnIII, эпитопной метки, рекомбинантного полипептидного полимера, и цитокина.

[00116] 16. Способ по любому из вариантов осуществления 13-15, отличающийся тем, что по меньшей мере одна из двух CD40L-специфических мономерных субъединиц конъюгирована с ПЭГ или слита с человеческим сывороточным альбумином (ЧСА).

[00117] 17. Способ по варианту осуществления 16, отличающийся тем, что ЧСА представляет собой вариант ЧСА, включающий аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 4.

[00118] 18. Способ по любому из вариантов осуществления 1-17, отличающийся тем, что каркас Tn3 содержит последовательность SEQ ID NO: 1.

[00119] 19. Способ по любому из вариантов осуществления 1-18, отличающийся тем, что каркас Tn3 представляет собой VIB4920.

[00120] 20. Способ по любому из вариантов осуществления 1-19, отличающийся тем, что субъекту дополнительно вводят преднизон.

[00121] 21. Способ по любому из пп. 1-20, отличающийся тем, что субъекту дополнительно вводят метилпреднизон.

[00122] 22. Способ по любому из вариантов осуществления 1-21, отличающийся тем, что субъект получает один или более стандартных видов терапии до введения каркаса Tn3.

[00123] 23. Способ по варианту осуществления 22, отличающийся тем, что стандартная терапия включает микофенолата мофетил (MMF).

[00124] 24. Способ по варианту осуществления 22, отличающийся тем, что стандартная терапия включает циклофосфамид.

[00125] 25. Способ по варианту осуществления 22, отличающийся тем, что стандартная терапия включает преднизон.

[00126] 26. Способ по п. 22, отличающийся тем, что стандартная терапия включает метилпреднизон.

[00127] 27. Способ по любому из пп. 1-26, отличающийся тем, что субъект имеет

активную волчанку, необязательно, при этом субъект имеет модифицированный индекс активности  $NIH \geq 1$ .

[00128] 28. Способ уменьшения или лечения аутоиммунного состояния у нуждающегося в этом субъекта, включающий введение композиции, которая содержит каркас Tn3, содержащий CD40L-специфическую мономерную субъединицу, причем CD40L-специфическая мономерная субъединица содержит семь бета-цепей, обозначенных A, B, C, D, E, F и G, и шесть петлевых областей, обозначенных AB, BC, CD, DE, EF и FG, где петля AB включает SEQ ID NO: 11, петля BC включает SEQ ID NO: 12, петля CD включает SEQ ID NO: 13, петля DE включает SEQ ID NO: 14, петля EF включает SEQ ID NO: 15, а петля FG включает SEQ ID NO: 16, при этом введение эффективно в снижении аутоиммунного состояния, что определяется по меньшей мере одним из следующего: a. соотношение белок: креатинин в моче 0,7-0,8 на основе сбора 24-часовой порции мочи; b. предполагаемая скорость клубочковой фильтрации более около 120 мл/мин/1,73 м<sup>2</sup>; c. расчетная скорость клубочковой фильтрации превышает примерно 80% от скорости клубочковой фильтрации до введения; d. введение преднизона в дозе менее примерно 5 мг/день после введения; или e. любая комбинация a-d.

[00129] 29. Способ по варианту осуществления 28, включающий подготовительный режим, который включает введение по меньшей мере одного терапевтического средства перед введением.

[00130] 30. Способ по варианту осуществления 29, отличающийся тем, что по меньшей мере одно терапевтическое средство включает иммунодепрессант.

[00131] 31. Способ по варианту осуществления 29, отличающийся тем, что по меньшей мере одно терапевтическое средство включает стероид.

[00132] 32. Способ по любому из вариантов осуществления 29-31, отличающийся тем, что по меньшей мере одно терапевтическое средство включает иммунодепрессант и стероид.

[00133] 33. Способ по варианту осуществления 32, отличающийся тем, что иммунодепрессант содержит микофенолата мофетил (MMF).

[00134] 34. Способ по варианту осуществления 33, отличающийся тем, что MMF вводят в дозе от около 2-3 г в день.

[00135] 35. Способ по варианту осуществления 32, отличающийся тем, что стероид включает преднизон.

[00136] 36. Способ по варианту осуществления 32, отличающийся тем, что стероид включает метилпреднизон.

[00137] 37. Способ по варианту осуществления 35, отличающийся тем, что преднизон вводят в дозе от около 5 мг в день.

[00138] 38. Способ по любому из вариантов осуществления 28-37, отличающийся тем, что композиция содержит примерно 1500 мг каркаса Tn3, содержащего CD40L-специфическую мономерную субъединицу.

[00139] 39. Способ по любому из вариантов осуществления 28-38, отличающийся

тем, что введение является внутривенным.

[00140] 40. Способ по любому из вариантов осуществления 32-38, отличающийся тем, что введение осуществляется одновременно с иммунодепрессантом и стероидом.

[00141] 41. Способ по любому из вариантов осуществления 32-40, отличающийся тем, что аутоиммунное состояние включает системную красную волчанку.

[00142] 42. Способ по любому из вариантов осуществления 32-41, отличающийся тем, что перед введением у субъекта соотношение белок: креатинин в моче превышает примерно 1,5 на основании сбора 24-часовой порции мочи.

[00143] 43. Способ улучшения функции почек у субъекта с системной красной волчанкой, причем способ включает введение субъекту фармацевтической композиции, которая содержит каркас Tn3, содержащий CD40L-специфическую мономерную субъединицу, в дозе 1500 мг, при этом субъект имеет соотношение белок: креатинин в моче в диапазоне более 1,5, при этом субъекту также вводят микофенолата мофетил (MMF) и преднизон, при этом MMF составляет не более 3 г/день и при этом преднизон составляет не более 5 мг/день.

[00144] 44. Способ по варианту осуществления 43, отличающийся тем, что функция почек улучшается, что определяется следующим: а. соотношение белок: креатинин в моче 0,7-0,8 на основании сбора 24-часовой порции мочи; б. предполагаемая скорость клубочковой фильтрации более около 120 мл/мин/1,73 м<sup>2</sup>; в. расчетная скорость клубочковой фильтрации превышает примерно 80% от скорости клубочковой фильтрации до введения; д. введение преднизона в дозе менее примерно 5 мг/день после введения; или е. любая комбинация а-д.

[00145] 45. Способ по любому из вариантов осуществления 43-44, отличающийся тем, что у субъекта с системной красной волчанкой имеется волчаночный нефрит.

[00146] 46. Способ по любому из вариантов осуществления 43-45, отличающийся тем, что MMF вводят в дозе от около 2-3 г в день.

[00147] 47. Способ по любому из вариантов осуществления 43-46, отличающийся тем, что преднизон вводят в дозе 5 мг в день.

[00148] 48. Способ по любому из вариантов осуществления 43-47, отличающийся тем, что MMF и преднизон вводят до каркаса Tn3, содержащего CD40L-специфическую мономерную субъединицу.

[00149] 49. Способ по любому из вариантов осуществления 43-47, отличающийся тем, что MMF и преднизон вводят одновременно с каркасом Tn3, содержащим CD40L-специфическую мономерную субъединицу.

[00150] 50. Способ по любому из вариантов осуществления 43-49, отличающийся тем, что CD40L-специфическая мономерная субъединица содержит семь бета-цепей, обозначенных А, В, С, D, E, F и G, и шесть петельных областей, обозначенных АВ, ВС, CD, DE, EF и FG, где петля АВ включает SEQ ID NO: 11, петля ВС включает SEQ ID NO: 12, петля CD включает SEQ ID NO: 13, петля DE включает SEQ ID NO: 14, петля EF включает SEQ ID NO: 15, а петля FG включает SEQ ID NO: 16.

[00151] 51. Способ по любому из вариантов осуществления 43-50, отличающийся тем, что субъект не подвергался лечению в отношении каркаса Tn3, содержащего CD40L-специфическую мономерную субъединицу.

[00152] 52. Способ по любому из предшествующих вариантов осуществления, отличающийся тем, что бета-цепь А включает SEQ ID NO: 5, SEQ ID NO: 23 или SEQ ID NO: 24, при этом бета-цепь В включает SEQ ID NO: 6, при этом бета-цепь С включает SEQ ID NO: 17, при этом бета-цепь D включает SEQ ID NO: 18, при этом бета-цепь Е включает SEQ ID NO: 19, при этом бета-цепь F включает SEQ ID NO: 20, и при этом бета-цепь G включает SEQ ID NO: 21.

[00153] 53. Способ по варианту осуществления 52, отличающийся тем, что бета-цепь А состоит из SEQ ID NO: 5.

[00154] 54. Способ по варианту осуществления 52, отличающийся тем, что бета-цепь А состоит из SEQ ID NO: 23.

[00155] 55. Способ по варианту осуществления 52, отличающийся тем, что бета-цепь А состоит из SEQ ID NO: 24.

[00156] 56. Способ по варианту осуществления 52, отличающийся тем, что бета-цепь В состоит из SEQ ID NO: 6.

[00157] 57. Способ по варианту осуществления 52, отличающийся тем, что бета-цепь С состоит из SEQ ID NO: 17.

[00158] 58. Способ по варианту осуществления 52, отличающийся тем, что бета-цепь D состоит из SEQ ID NO: 18.

[00159] 59. Способ по варианту осуществления 52, отличающийся тем, что бета-цепь Е состоит из SEQ ID NO: 19.

[00160] 60. Способ по варианту осуществления 52, отличающийся тем, что бета-цепь F состоит из SEQ ID NO: 20.

[00161] 61. Способ по варианту осуществления 52, отличающийся тем, что бета-цепь G состоит из SEQ ID NO: 21.

#### Набор вариантов осуществления 2

[00162] 1. Способ лечения волчаночного нефрита у субъекта, нуждающегося в этом, включающий: введение дазодалибепа субъекту, при этом дазодалибеп вводят в дозе около 1500 мг, причем дазодалибеп вводят один раз примерно в 2 недели по меньшей мере 2 доз, а затем вводят примерно раз в месяц.

[00163] 2. Способ лечения волчаночного нефрита у субъекта, нуждающегося в этом, включающий: введение субъекту дозы примерно 1500 мг дазодалибепа, при этом дазодалибеп вводят один раз примерно в 2 недели 3 дозы, а затем вводят примерно один раз в месяц.

[00164] 3. Способ лечения волчаночного нефрита у субъекта, нуждающегося в этом, включающий введение субъекту дазодалибепа в комбинации с микофенолата мофетилом (MMF), при этом дазодалибеп вводят в дозе около 1500 мг.

[00165] 4. Способ по варианту осуществления 3, отличающийся тем, что MMF

вводят за по меньшей мере около восемь, девять, десять, одиннадцать, двенадцать или более недель до первого введения дазодалибепа.

[00166] 5. Способ лечения волчаночного нефрита у субъекта, нуждающегося в этом, включающий: введение субъекту дазодалибепа в комбинации с циклофосфамидом, при этом дазодалибеп вводят в дозе около 1500 мг.

[00167] 6. Способ по варианту осуществления 5, отличающийся тем, что циклофосфамид вводят за по меньшей мере около восемь, девять, десять, одиннадцать, двенадцать или более недель до первого введения дазодалибепа.

Набор вариантов осуществления 3

[00168] 1. Способ лечения волчаночного нефрита, причем способ включает проведение субъекту, нуждающемуся в этом: а) подготовительного режима, который включает введение по меньшей мере одного иммунодепрессанта в количестве, достаточном для снижения иммунного ответа у субъекта; и б) введения около 1000-2000 мг дазодалибепа, при этом дазодалибеп вводят один раз примерно в 2 недели по меньшей мере 2 дозы, а затем вводят примерно один раз в месяц.

[00169] 2. Способ лечения волчаночного нефрита, причем способ включает проведение субъекту, нуждающемуся в этом: а) подготовительного режима, который включает: i. введение иммунодепрессанта в количестве, достаточном для снижения иммунного ответа у субъекта; и ii. введение кортикостероида в количестве, достаточном для уменьшения воспаления у субъекта; и б) введения около 1000-2000 мг дазодалибепа, при этом дазодалибеп вводят один раз примерно в 2 недели по меньшей мере 2 дозы, а затем вводят примерно один раз в месяц.

[00170] 3. Способ по любому из вариантов осуществления 1-2, отличающийся тем, что иммунодепрессант выбран из группы, состоящей из: Азатиоприна, микофенолата мофетила, циклоспорина, метотрексата, лефлуномида, циклофосфамида, хлорамбуцила, азотистого иприта и их комбинаций.

[00171] 4. Способ по варианту осуществления 3, отличающийся тем, что иммунодепрессант выбран из группы, состоящей из: азатиоприна, микофенолата мофетила, циклофосфамида и циклоспорина.

[00172] 5. Способ по варианту осуществления 3 или 4, отличающийся тем, что иммунодепрессант представляет собой микофенолата мофетил.

[00173] 6. Способ по варианту осуществления 4 или 5, отличающийся тем, что иммунодепрессант представляет собой циклофосфамид.

[00174] 7. Способ по любому из вариантов осуществления 25-30, отличающийся тем, что иммунодепрессант вводят за по меньшей мере примерно восемь, девять, десять, одиннадцать, двенадцать или более недель до первого введения дазодалибепа.

[00175] 8. Способ по любому из вариантов осуществления 6-7, отличающийся тем, что циклофосфамид вводят каждые 4 недели.

[00176] 9. Способ по любому из вариантов осуществления 6-7, отличающийся тем, что циклофосфамид вводят каждые 2 недели.

[00177] 10. Способ по любому из вариантов осуществления 1-9, отличающийся тем, что вводят около 1200-1800 мг дазодалибепа.

[00178] 11. Способ по варианту осуществления 10, отличающийся тем, что вводят около 1500 мг дазодалибепа.

[00179] 12. Способ по варианту осуществления 2, отличающийся тем, что подготовительный режим дополнительно включает введение субъекту кортикостероида.

[00180] 13. Способ по любому из вариантов осуществления 2-12, отличающийся тем, что кортикостероид представляет собой преднизон.

[00181] 14. Способ по любому из вариантов осуществления 1-13, отличающийся тем, что дозу кортикостероида постепенно снижают.

### **ПРИМЕРЫ**

[00182] Пример 1 - VIB4920 для лечения активного волчаночного нефрита: Рандомизированное плацебо-контролируемое двойное слепое многоцентровое исследование фазы 2а по изучению применения VIB4920 для лечения активного волчаночного нефрита

[00183] Рандомизированное, двойное слепое, плацебо-контролируемое многоцентровое исследование фазы 2а по изучению применения VIB4920 для лечения активного волчаночного нефрита будет проводиться у взрослых в возрасте 18 лет и старше, которые квалифицируются как больные системной красной волчанкой (СКВ) по любому из следующих критериев: обновленные в 1997 году критерии Американской коллегии ревматологии (ACR) 1982 года, критерии международной организации сотрудничества клиник системной красной волчанки (SLICC) 2012 года, или критерии Европейской лиги по борьбе с ревматизмом (EULAR)/ACR 2019 года, UPCR  $\geq 1,5$  на основании сбора 24-часовой порции мочи во время визита -1 или в течение 14 дней до визита -1, и документация по биопсии почки на момент визита -1 ВН по ISN/RPS: III класса, IV класса или V класса в сочетании с III или IV классом, и модифицированному индексу активности NIH  $\geq 1$ .

[00184] Дизайн исследования

[00185] Субъекты, соответствующие критериям участия, пройдут индукционную терапию ВН с использованием доз ММФ, метилпреднизона и быстрого снижения дозы кортикостероидов до 5 мг преднизона в день. Субъекты будут оцениваться на предмет раннего почечного ответа после 8 недель лечения ММФ и кортикостероидами, а пациенты с UPCR  $> 0,75$  будут рандомизированы на лечение VIB4920 или плацебо. Будет продолжена терапия ММФ и низкими дозами кортикостероидов.

[00186] Вкратце, до 114 соответствующих критериям участия субъектов с активным ВН будут получать индукционную терапию ММФ и метилпреднизоном, начиная с 0 недели. Субъекты также будут получать преднизон по 25 мг в день, начиная с 0 недели и постепенно снижая дозу до 5 мг в день на 8 неделе. У субъектов будут оценивать почечный ответ на 8 неделе. Шестьдесят шесть субъектов с соотношением белок: креатинин в моче (UPCR) более 0,75 будут рандомизированы 2:1 в группу VIB4920 по сравнению с плацебо на 10 неделе. Субъекты, которые не подлежат рандомизации, завершат участие в исследовании

после предусмотренного исследованием визита на 8 неделе, и дальнейшее лечение проводится по усмотрению исследователя или лечащего врача. Рандомизированные субъекты будут получать 1500 мг VIB4920 или плацебо в/в на 10, 12, 14, 18, 22, 26, 30 и 34 неделях и продолжат применение ММФ по 2-3 г в день и преднизона по 5 мг в день. Первичную конечную точку будут оценивать на 38 неделе, а субъекты будут наблюдаться до 60 недели.

[00187] Рандомизация

[00188] Подходящие субъекты будут рандомизированы 2:1. Критерий UPCR > 0,75 для рандомизации соответствует компоненту UPCR определения первичной конечной точки для полного почечного ответа.

[00189] Стратификация

[00190] Случайное распределение субъектов, принимавших VIB4920 по сравнению с плацебо, будет стратифицировано по уровням протеинурии на исходном уровне и на 8 неделе на основе 1) показателя UPCR <3 на исходном уровне, 2) показателя UPCR  $\geq 3$  на исходном уровне, который улучшился на  $\geq 25\%$  на 8 неделе, и 3) показателя UPCR  $\geq 3$  на исходном уровне, который улучшился на <25% к 8 неделе. Снижение протеинурии  $\geq 25\%$  на 8 неделе было предиктором почечного ответа на 24 неделе. Соотношение рисков (95% доверительный интервал) почечного ответа на 24 неделе для пациентов со снижением протеинурии на  $\geq 25\%$  на 8 неделе по сравнению с пациентами со снижением протеинурии на <25% на 8 неделе составило 3,2 (2,1-5,1) (Dall'Era M, Stone D, Levesque V, Cisternas M, Wofsy D. Identification of biomarkers that predict response to treatment of lupus nephritis with mycophenolate mofetil or pulse cyclophosphamide. Arthritis care & research. 2011;63(3):351-7).

[00191] Введение

[00192] Разбавленный раствор VIB4920 будет вводиться внутривенно с помощью инфузионного насоса в течение примерно 90 минут. Инфузию можно замедлить или прервать, если у субъекта развивается инфузионная реакция. VIB4920 будет вводиться обученным медицинским персоналом, подготовленным к лечению анафилаксии, тяжелых реакций гиперчувствительности и реакций, связанных с инфузией. Применение VIB4920 следует немедленно прекратить при серьезных реакциях гиперчувствительности или тяжелых и опасных для жизни инфузионных реакциях.

[00193] Мониторинг

[00194] Основные показатели жизнедеятельности необходимо оценивать перед каждой инфузией и оценивать примерно каждые 30 минут во время инфузии. После завершения каждой инфузии капельница должна оставаться у субъекта не менее 1 часа.

[00195] Жизненно важные показатели субъекта необходимо оценивать примерно каждые 30 минут в течение 2 часов после завершения первых 3 инфузий и в течение 1 часа после завершения остальных инфузий.

[00196] Плацебо

[00197] Плацебо представляет собой 0,9% физиологический раствор. Плацебо будет вводиться внутривенно на 10, 12, 14, 18, 22, 26, 30 и 34 неделях в соответствии со схемами,

представленными в данном документе. Плацебо будет представлять собой пакет емкостью 250 мл с 0,9% физиологическим раствором. Пакет для инфузии должен быть замаскирован. Плацебо будет вводиться в соответствии с инструкциями, прилагаемыми к VIB4920.

[00198] Первичная цель

[00199] Оценить эффективность антагонизма VIB4920 к CD40L в достижении полного почечного ответа при активном ВН. Вторичная цель представляет собой оценку эффективности антагонизма VIB4920 к CD40L при активном ВН: (1) Достижение почечного ответа; (2) уменьшение количества антител к дцДНК; (3) уменьшение гипокомплементемии; (4) снижение активности СКВ и накопления ущерба; и/или (5) предотвращение событий, связанных с неэффективностью лечения почек. Вторичные цели безопасности заключаются в оценке безопасности антагонизма VIB4920 к CD40L при активном ВН: (1) Серьезные нежелательные явления; (2) представляющие особый интерес нежелательные явления; и/или (3) уровни иммуноглобулина в сыворотке.

[00200] Первичная конечная точка

[00201] Первичная конечная точка - полный ответ почек - будет оцениваться на 38 неделе. Первичной конечной точкой является полный ответ почек на 38 неделе, определяемый как все перечисленное ниже: (1) Показатель UPCr  $\leq 0,75$ , на основании сбора 24-часовой порции мочи; (2) расчетная скорость клубочковой фильтрации (pСКФ)  $\geq 120$  мл/мин/1,73 м<sup>2</sup> или, если  $< 120$  мл/мин/1,73 м<sup>2</sup>, то  $> 80\%$  pСКФ на исходном уровне; (3) преднизон  $\leq 5$  мг/день, начиная с 8 недели, в соответствии с ограничениями по дозировке преднизона, указанными в данном документе.

[00202] Вторичные конечные точки эффективности включают: (1) Полный почечный ответ на 26, 48 и 60 неделях; и как определено в данном документе; (2) общий почечный ответ на 26, 38, 48 и 60 неделях, определяемый как все перечисленное ниже: (a)  $\geq 50\%$  улучшение показателя UPCr по сравнению с исходным уровнем, на основании сбора 24-часовой порции мочи; (b) расчетная pСКФ  $\geq 120$  мл/мин/1,73 м<sup>2</sup> или, если  $< 120$  мл/мин/1,73 м<sup>2</sup>, то  $80\%$  pСКФ на исходном уровне; и (c) преднизон  $\leq 5$  мг/день, начиная с 8 недели, в соответствии с ограничениями по дозировке преднизона, описанными в данном документе; (3) показатель UPCr на 26, 38, 48 и 60 неделях на основании сбора 24-часовой порции мочи; (4) антитела к дцДНК на 26, 38, 48 и 60 неделях; (5) уровни C3 на 26, 38, 48 и 60 неделях; (6) уровни C4 на 26, 38, 48 и 60 неделях; (7) SLEDAI-2K на 26, 38, 48 и 60 неделях; (8) SLICC/ACR-DI на 26 и 60 неделях; и/или (9) неэффективность лечения почек, как определено в данном документе.

[00203] Вторичные конечные точки безопасности включают: (1) Серьезные нежелательные явления; (2) нежелательные явления, такие как: (a) анафилаксия; (b) инфузионная реакция 3 степени тяжести или выше; (c) реакция гиперчувствительности 3 степени тяжести или выше; (d) инфекция 3 степени тяжести или выше; и/или (e) тромбозэмболическое событие; (3) уровни IgM и IgG в сыворотке на 26, 38, 48 и 60 неделях.

[00204] Полный почечный ответ будет определяться как совокупность трех критериев. Обоснование каждого компонента первичной конечной точки для данного

исследования следующее:

[00205] 1. Показатель  $UPCR \leq 0,75$ , на основании сбора 24-часовой порции мочи. Пороговое значение показателя  $UPCR \leq 0,75$  было выбрано на основании доказательств того, что  $UPCR$  в диапазоне от 0,7 до 0,8 является предиктором хороших долгосрочных почечных исходов при ВН (Dall'Era M, Cisternas MG, Smilek DE, Straub L, Houssiau FA, Cervera R, et al. Predictors of long-term renal outcome in lupus nephritis trials: lessons learned from the Euro-Lupus Nephritis cohort. *Arthritis Rheumatol.* 2015;67(5):1305-13; Tamirou F, Lauwerys BR, Dall'Era M, Mackay M, Rovin B, Cervera R, et al. Пороговый уровень протеинурии 0,7 г/день после 12 месяцев лечения лучше всего прогнозирует долгосрочный почечный исход при волчаночном нефрите: данные исследования MAINTAIN Nephritis. *Lupus Sci Med.* 2015;2(1):e000123. В исследовании BLISS-LN показатель  $UPCR \leq 0,7$  являлся одним из компонентов первичного определения эффективности почечного ответа (Furie R, Rovin ВН, Houssiau F, Malvar A, Teng YKO, Contreras G, et al. Two-Year, Randomized, Controlled Trial of Belimumab in Lupus Nephritis. *The New England journal of medicine.* 2020;383(12):1117-28).

[00206] 2. Расчетная скорость клубочковой фильтрации ( $pCK\Phi$ )  $\geq 120$  мл/мин/1,73 м<sup>2</sup> или, если  $< 120$  м/мин/1,73 м<sup>2</sup>, то  $> 80\%$   $pCK\Phi$  на исходном уровне. Формула СКД-EPI будет использоваться для расчета  $pCK\Phi$  (Levey AS, Stevens LA, Schmid CH, Zhang YL, Castro AF, 3rd, Feldman HI, et al. A new equation to estimate glomerular filtration rate. *Annals of internal medicine.* 2009;150(9):604-12). Показатель  $eGFR \geq 120$  мл/мин/1,73 м<sup>2</sup> включен, поскольку процентное изменение при высоких значениях  $eGFR$  может вводить в заблуждение и приводить к ошибочному отнесению субъектов к категории не имеющих почечного ответа.

[00207] 3. Преднизон  $\leq 5$  мг/день, начиная с 8 недели, в соответствии с ограничениями по дозировке преднизона, указанными в данном документе.

[00208] Поисковые конечные точки

[00209] Поисковые конечные точки эффективности включают изменение гистологической активности при биопсии почки на 38 неделе.

[00210] Поисковые конечные точки для исследуемого агента включают: (1) Концентрации VIB4920 в плазме и некомпартментные фармакокинетические (ФК) параметры; и (2) ADA к VIB4920. Связь между фармакокинетическими параметрами, исходными характеристиками заболевания и клиническими исходами, включая протеинурию, будет изучена с использованием продольных моделей для повторных измерений.

[00211] Дополнительные детали исследования

[00212] Цель по набору участников исследования: 66 рандомизированных субъектов. Для рандомизации 66 можно зарегистрировать до 114 субъектов, в зависимости от фактического уровня рандомизации.

[00213] Продолжительность исследования: 50 месяцев: Приблизительно 36 месяцев включения в исследование+14 месяцев участия в исследовании.

[00214] Описание лечения: VIB4920 1500 мг или плацебо внутривенно на 10, 12, 14, 18, 22, 26, 30 и 34 неделях, продолжая применение ММФ и преднизона.

[00215] Срок проведения анализа. Поскольку первичная конечная точка наступает до завершения исследования, анализ первичных и вторичных конечных точек до 38 недели будет проводиться, когда активные субъекты исследования завершат оценку на 38 неделе, а данные, собранные до 38 недели, будут заморожены. Анализ других вторичных конечных точек будет проводиться после того, как субъекты завершат участие в исследовании до 60 недели и все собранные данные будут заблокированы.

[00216] Первичный анализ первичной конечной точки. Первичной конечной точкой является доля субъектов, достигших полного почечного ответа на 38 неделе, и она будет определяться как бинарный ответ (да или нет), указывающий, соответствует ли субъект критериям полного почечного ответа на 38 неделе, согласно определению первичной конечной точки, представленному в данном документе. Первичный анализ первичной конечной точки будет проводиться на образце mITT и предназначен для проверки следующей гипотезы:

[00217] Нулевая гипотеза: Доля субъектов, достигших полного ответа на 38 неделе, не различалась в группах VIB4920 и плацебо.

[00218] Альтернативная гипотеза: Доля субъектов, достигших полного почечного ответа на 38 неделе, выше в группе VIB4920 по сравнению с группой плацебо.

[00219] Точный логистический регрессионный анализ будет использоваться для проведения одностороннего теста, чтобы определить, была ли доля субъектов, достигших полного почечного ответа, выше в группе VIB4920 по сравнению с группой плацебо. Точная модель логистической регрессии будет использовать бинарную переменную ответа для статуса полного почечного ответа в качестве зависимой переменной, группу лечения в качестве независимой переменной и фактор трехуровневой стратификации, определенный в данном документе как ковариата. Тест, который сравнивает группы лечения, будет оцениваться с использованием частоты ошибок 1 рода для одностороннего критерия, равной  $\alpha=0,10$ . Первичная оценка определяется как разница в доле субъектов с волчаночным нефритом в группе VIB4920 по сравнению с группой плацебо, у которых достигается полный почечный ответ на 38 неделе без досрочного прекращения лечения из-за ухудшения волчаночного нефрита. Целевой популяцией для оценки будут субъекты, которые соответствуют критериям для анализируемой популяции mITT. Интеркуррентные события будут анализироваться методами, позволяющими наилучшим образом обеспечить достоверность оценки. В отношении интеркуррентного события будет применяться стратегия составных переменных, когда субъекты, прекратившие лечение по причинам, указанным в данном документе, до 38 недели исследования, будут анализироваться как не достигшие полного почечного ответа по первичной оценке. Стратегия лечения будет применяться к субъектам, которые прекратили лечение по причинам, описанным в данном документе, до 38 недели, поскольку за этими пациентами будет продолжено наблюдение на предмет почечного ответа, и они будут проанализированы на 38 неделе в соответствии с

критериями полного почечного ответа. Стратегия лечения также будет соблюдаться для субъектов с модификацией дозы ММФ и преднизона, как описано в данном документе, и субъекты будут проанализированы на 38 неделе в соответствии с критериями полного почечного ответа. Отсутствующие данные на 38 неделе для переменных, необходимых для расчета первичной конечной точки, будут вменены в соответствии с наиболее подходящим методом подстановок. Субъекты с отсутствующими значениями 24-часового показателя UPCR на 38 неделе будут учтены с использованием значений показателя UPCR в разовой порции мочи у субъектов на 38 неделе. У субъектов, для которых критерии ответа не могут быть оценены на 38 неделе из-за отсутствия информации ни по показателю UPCR, ни по рСКФ, статус полного почечного ответа будет определяться путем использования переноса данных последнего наблюдения вперед (LOCF), которые получены на 34 неделе. Субъекты, которые не соответствуют критериям интеркуррентного события прекращения лечения по причинам, описанным в данном документе, но не прошли оценку на 34 и 38 неделях, будут учтены посредством множественной подстановки данных в соответствии с особенностями, указанными в плане статистического анализа.

[00220] Дополнительный анализ основных конечных точек. Первичный анализ первичной конечной точки будет повторен у субъектов, которые соответствуют критериям анализируемой популяции mITT, со следующими предположениями для оценки надежности определения конечной точки и первичной оценки. Анализ чувствительности будет проводиться с использованием 24-часового показателя UPCR  $\leq 0,5$  в качестве критерия UPCR для полного ответа, а также дополнительных анализов с использованием неактивного мочевого осадка в качестве дополнительного критерия для полного ответа. Неактивный мочевой осадок будет определяться как отвечающий всем следующим критериям: Количество эритроцитов в моче зарегистрировано в диапазоне менее 5-10/день после первого дня, при отсутствии менструации и инфекции, а количество лейкоцитов в моче - в диапазоне менее 5-10/день после первого дня, при отсутствии инфекции, и отсутствии эритроцитарных и лейкоцитарных цилиндров. В дополнительных анализах чувствительности будет использоваться стратегия составных переменных, определяющая всех субъектов с отсутствующей оценкой на 38 неделе как не достигших полного ответа, и будет использоваться анализ завершенных случаев. Первичную оценку первичной конечной точки повторят для PP выборки. Дополнительные анализы чувствительности будут проводиться на подгруппе субъектов из PP выборки, которые завершили визит на 38 неделе, получили 7 из 8 доз VIB4920 или плацебо и не имели серьезных отклонений от протокола, которые повлияли бы на оценку эффективности.

[00221] Анализ вторичных конечных точек эффективности. В данном документе представлены вторичные конечные точки эффективности, определения конечных точек и моменты времени, когда конечные точки будут анализироваться. Все дополнительные аналитические анализы считаются вспомогательными; р-значения для тестов на различия между группами будут представлены без поправки на множественные сравнения. Образцы mITT и PP будут использоваться для всех вторичных анализов. Что касается конечных

точек почечного ответа, интеркуррентные события будут анализироваться с использованием методов, позволяющих наилучшим образом обеспечить достоверность оценки. В отношении интеркуррентного события будет применяться стратегия составных переменных, когда субъекты, прекратившие лечение по причинам, указанным в данном документе, до достижения конечной точки, будут анализироваться как не почечного ответа по оценке. Стратегия лечения будет применяться к субъектам, которые прекратили лечение по причинам, предложенным в данном документе, до достижения конечной точки, поскольку за этими субъектами будет продолжено наблюдение на предмет почечного ответа, и они будут проанализированы в конечной точке в соответствии с критериями почечного ответа. Стратегия лечения также будет соблюдаться для субъектов с модификацией дозы MMF и преднизона, как описано в данном документе, и субъекты будут проанализированы в конечной точке в соответствии с критериями почечного ответа. Отсутствующие в конечной точке данные для переменных, необходимых для определения почечного ответа будут вменены в соответствии с наиболее подходящим методом подстановок. Субъекты с отсутствующими значениями 24-часового показателя UPCR на указанный момент времени будут учтены с использованием значений показателя UPCR в разовой порции мочи у субъектов на данный момент времени. Субъектам, у которых критерии почечного ответа не могут быть оценены в конечной точке из-за отсутствия информации ни по UPCR, ни по pСКФ, статус почечного ответа будет условно определен путем взятия LOCF из самой последней оценки, при условии, что самая последняя оценка проводится в течение 4 недель после конечной точки, для которой проводится оценка. Субъекты, которые не соответствовали критериям интеркуррентного события прекращения лечения по причинам, указанным в данном документе, и для которых критерии почечного ответа не могут быть оценены в конечной точке из-за отсутствия информации по показателю UPCR или eGFR, и не получившие оценку в течение 4 недель после конечной точки, будут исключены из анализа. Нулевая гипотеза предполагает, что между группами исследования нет различий во вторичных конечных точках (измеренных как средние значения или пропорции). Альтернативная гипотеза предполагает, что между группами существуют различия.

[00222] Планируются следующие анализы для оценки влияния исследуемого лечения в ходе исследования: (1) Доля пациентов, отвечающих критериям полного почечного ответа и общего почечного ответа, будет проанализирована с помощью точной модели логистической регрессии с бинарной переменной ответа на статус почечного ответа на указанный момент времени в качестве зависимой переменной, группа лечения в качестве независимой переменной и фактора трехуровневой стратификации в качестве ковариаты. В исследовательских анализах также будет учитываться доля субъектов, которые соответствовали критериям общего почечного ответа, когда для определения контрольной точки для изменений используются оценки UPCR и pСКФ в рамках визита на 8 неделе вместо визита -1. Определение общего почечного ответа на изменения, начиная с 8 недели, будет определяться следующим образом: (а) улучшение показателя UPCR на  $\geq 50\%$  по

сравнению с 8 недель или показатель  $UPCR \leq 0,75$  на основании сбора 24-часовой порции мочи и (b)  $pСКФ \geq 120$  мл/мин/1,73 м<sup>2</sup> или если  $< 120$  мл/мин/1,73 м<sup>2</sup>, то  $> 80\%$   $pСКФ$  на 8 неделе и (c) преднизон  $\leq 5$  мг/день, начиная с 8 недели, в соответствии с ограничениями по дозировке преднизона, указанными в данном документе.

[00223] Для вторичной конечной точки уровней  $UPCR$  на 38 неделе в качестве непрерывного измерения абсолютное значение и процентное изменение от исходного уровня будут суммироваться в каждой группе с использованием описательной статистики, включая медиану и доверительный интервал  $Вса$  по методу бутстрап. Для оценки того, являются ли уровни  $UPCR$  ниже в группе  $VIB4920$  по сравнению с группой плацебо, будет использоваться ранговый критерий Вилкоксона-Манна-Уитни ( $WMW$ ). Субъектам, не достигшим первичной конечной точки по чрезмерной расчетной  $pСКФ$  или использованию преднизона, будет присвоен самый низкий ранг по критерию  $WMW$ . Вспомогательные анализы будут проводить критерий ван Элтерена с фактором стратификации, определенным в данном документе как ковариата. Поисковый анализ будет состоять из сводных данных описательной статистики по группам лечения для процентного изменения по сравнению с 8 недель. Изменение доли субъектов, у которых был отрицательный тест на антитела к дцДНК после начала применения  $VIB4920$  или плацебо, будет обобщено по группам и проанализировано с использованием точной модели условной логистической регрессии с бинарной переменной ответа для статуса по антителам к дцДНК на указанный момент времени в качестве зависимой переменной, группа лечения в качестве независимой переменной и статус по антителам к дцДНК на 10 неделе в качестве ковариаты. В поисковом анализе также будут учитываться внутрисубъектные изменения статуса по антителам к дцДНК по сравнению с исходным уровнем с использованием точных методов для бинарных переменных. Изменение доли субъектов, у которых была гипокомплементемия по  $C3$  и  $C4$  после начала применения  $VIB4920$  или плацебо, будет обобщено по группам и проанализировано с использованием точной модели условной логистической регрессии с бинарной переменной ответа для статуса результата теста ( $C3$  или  $C4$ ) на указанный момент времени в качестве зависимой переменной, группа лечения в качестве независимой переменной и результат теста на 10 неделе в качестве ковариаты. В поисковом анализе также будут учитываться внутрисубъектные изменения статуса по  $C3$  и  $C4$  по сравнению с исходным уровнем с использованием точных методов для бинарных переменных. Изменение оценок по шкале  $SLEDAI-2K$  после начала применения  $VIB4920$  или плацебо будет обобщено по группам и проанализировано с использованием модели ковариационного анализа ( $ANCOVA$ ), где оценка по шкале  $SLEDAI-2K$  в определенный момент времени является зависимой переменной, а группа лечения является независимой переменной, и оценка по шкале  $SLEDAI-2K$  на 0 неделе является ковариатой. Поисковый анализ изменения оценки по шкале  $SLEDAI-2K$  в результате рандомизации будет проанализирован с использованием модели  $ANCOVA$  с оценкой по шкале  $SLEDAI-2K$  на указанный момент времени в качестве зависимой переменной, группой лечения в качестве независимой переменной и оценкой по шкале  $SLEDAI-2K$  на 10 неделе в качестве

ковариаты. Если достоверность предположения о нормальности находится под вопросом, также будут применены критерии WMW. Изменение оценок по шкале SLICC/ACR-DI после начала применения VIB4920 или плацебо будет обобщено по группам и проанализировано с использованием модели ANCOVA с оценкой по шкале SLICC/ACR-DI на указанный момент времени в качестве зависимой переменной, а группа лечения в качестве независимой переменной и оценка по шкале SLICC/ACR-DI на 0 неделе в качестве ковариаты. Если достоверность предположения о нормальности находится под вопросом, также будут применены критерии WMW.

[00224] Популяция для исследования

[00225] ВН является распространенным и серьезным проявлением СКВ с высоким риском прогрессирования до терминальной стадии заболевания почек. Имеющиеся варианты терапии ВН не всегда эффективны и обладают высокой токсичностью. В исследование будут включены пациенты с активным ВН, которым по клиническим показаниям необходимо провести биопсию почки и лечение MMF. У субъектов должен быть показатель UPCR 1,5 или выше, поскольку для достижения первичной конечной точки, полного почечного ответа, необходимо, чтобы показатель UPCR составлял  $\leq 0,75$ , а для достижения первичной конечной точки необходимо, чтобы протеинурия снизилась по меньшей мере на 50%. У них может отсутствовать активная или латентная инфекция, поскольку инфекция представляет собой потенциальный риск исследуемого агента. Риск вреда для плода при применении VIB4920 неизвестен, а MMF, как известно, причиняет вред плоду. Поэтому субъекты не должны быть беременными, кормящими грудью или не желающими использовать средства контрацепции, если они являются женщинами с детородным потенциалом или мужчинами, у которых есть партнер с детородным потенциалом.

[00226] Критерии включения: Субъекты, которые соответствуют всем следующим критериям, имеют право на включение в качестве исследуемых субъектов: (1) *Возраст 18 лет и старше;* (2) *классифицируются как больные системной красной волчанкой (СКВ) по любому из следующих критериев: обновленные в 1997 году критерии Американской коллегии ревматологии (ACR) 1982 года, критерии международной организации сотрудничества клиник системной красной волчанки (SLICC) 2012 года, или критерии Европейской лиги по борьбе с ревматизмом (EULAR)/ACR 2019 года;* (3) *UPCR  $\geq 1,5$  на основании сбора 24-часовой порции мочи во время визита -1 или в течение 14 дней до визита -1;* и (4) *документация по биопсии почки на момент визита -1 ВН по ISN/RPS: III класса, IV класса или V класса в сочетании с III или IV классом, и модифицированному индексу активности NIH  $\geq 1$ .*

[00227] Критерии невключения: Субъекты, соответствующие любому из этих критериев, не имеют права на включение в качестве исследуемых субъектов:

1. Неспособность или нежелание дать письменное информированное согласие или соблюдать протокол исследования.
2. Противопоказания к лечению MMF или микофенолятом натрия, или лечение

ММФ или микофенолятом натрия нецелесообразно по мнению исследователя.

3. Лечение биологическим агентом или исследуемым агентом в течение 90 дней или 5 периодов полужизни до 0 визита, в зависимости от того, что дольше.

4. Ритуксимаб или другой истощающий В-клетки агент в течение 6 месяцев до 0 визита.

5. Предварительное лечение VIB4920.

6. Получение живой аттенуированной вакцины в течение 4 недель до 0 визита.

7. Наличие сопутствующих заболеваний, которые требуют лечения системными кортикостероидами, включая те, которые потребовали 3 или более курсов системных кортикостероидов в течение 12 месяцев до 0 визита.

8. Злокачественные новообразования в настоящее время или в анамнезе, за исключением адекватно пролеченной базальноклеточной карциномы, плоскоклеточной карциномы или карциномы шейки матки *in situ* за >12 месяцев до 0 визита.

9. Терминальная стадия заболевания почек, определяемая как  $\text{pСКФ} < 20$  мл/мин/1,73 м<sup>2</sup>.

10. Трансплантация в анамнезе.

11. Следующие риски тромбоэмболических событий:

Недавний или рецидивирующий тромбоз глубоких вен или артериальная тромбоэмболия.

Иммобилизация или обширное хирургическое вмешательство в течение 12 недель до 0 визита.

Врожденный или наследственный дефицит антитромбина III, белка S или белка C в анамнезе.

Антифосфолипидный синдром в анамнезе.

Любое из следующих антифосфолипидных антител:

Положительный тест на волчаночный антикоагулянт или

Титр IgG к  $\beta_2$ -гликопротеину I по ELISA  $\geq 40$  GPL, или

Титр IgG к кардиолипину по ELISA  $\geq 40$  GPL.

12. В анамнезе тяжелая аллергия или реакция гиперчувствительности на любой компонент состава VIB4920.

13. Любое одно из следующих отклонений лабораторных показателей от нормы:

Количество В-клеток периферической крови  $< 5$ /мкл.

Нейтропения (абсолютное количество нейтрофилов  $< 1000/\text{мм}^3$ ).

Анемия (гемоглобин  $< 8$  г/дл).

Тромбоцитопения (тромбоциты  $< 50000/\text{мм}^3$ ).

Аспартатаминотрансфераза или аланинаминотрансфераза в  $\geq 2$  раза выше верхнего предела нормы.

14. Признаки имеющейся или предшествующей туберкулезной инфекции, включая любое из перечисленных ниже:

Положительный результат теста QuantiFERON-TB Gold или TB Gold Plus.

Положительный результат теста T-SPOT.TB.

Положительный результат теста на «очищенный дериват протеина» (PPD), туберкулин, определяемый как уплотнение > 5 мм.

15. Инфекция, вызванная вирусом иммунодефицита человека (ВИЧ).

16. Имеющаяся или перенесенная инфекция, вызванная вирусом гепатита В (HBV).

17. Имеющаяся или перенесенная инфекция, вызванная вирусом гепатита С (HCV), за исключением адекватно пролеченной HCV с документально подтвержденным устойчивым вирусологическим ответом.

18. Активная бактериальная, вирусная, грибковая или оппортунистическая инфекция.

19. Наличие в анамнезе значимой, рецидивирующей или хронической инфекции, которая, по мнению исследователя, может представлять дополнительные риски для участников исследования.

20. Наличие в анамнезе тяжелого психического состояния, которое, по мнению исследователя, может помешать субъекту соблюдать протокол исследования.

21. Злоупотребление психоактивными веществами в настоящее время или злоупотребление психоактивными веществами в анамнезе в течение 12 месяцев до 0 визита.

22. Отсутствие периферического венозного катетера.

23. Беременность.

24. Грудное вскармливание.

25. Нежелание использовать приемлемую с медицинской точки зрения форму контрацепции в течение всего периода исследования для женщин, имеющих детородный потенциал, или для мужчин, у которых есть партнер с детородным потенциалом.

26. Прошлые или имеющиеся в настоящее время медицинские проблемы или результаты физикального обследования или лабораторных исследований, не перечисленные выше, которые, по мнению исследователя, могут создавать дополнительные риски для участия в исследовании, препятствовать способности субъекта выполнять требования исследования или которые могут повлиять на качество или интерпретацию данных, полученных в ходе исследования.

[00228] В дополнение к заранее запланированным проверкам данных и плановому мониторингу безопасности, DSMB может быть привлечен к проведению специальных проверок. DSMB рассмотрит событие, которое потенциально может повлиять на безопасность, по запросу председателя протокола или DAIT/NIAID. Кроме того, следующие события, произошедшие у рандомизированных субъектов, потребуют проведения специальной комплексной проверки безопасности DSMB: (1) Любая смерть, которая хотя бы возможно связана с агентом исследования; (2) два инфекционных НЯ 4 степени тяжести у двух разных субъектов; (3) два тромбоэмболических события 2 степени тяжести или выше у двух разных субъектов; и/или (4) две угрожающие жизни инфузионные реакции, реакции гиперчувствительности или анафилаксии, которые приводят к преждевременному прекращению применения исследуемого агента. DSMB рассмотрит

данные по безопасности в течение двух недель с момента уведомления спонсора о событии. Если DSMB не рассмотрит данные по безопасности в течение двух недель, набор в исследование будет приостановлен, и ни один новый субъект не будет подписывать информированное согласие. Субъекты, уже прошедшие скрининг, могут продолжать скрининговые оценки, а субъекты, уже включенные в исследование, будут продолжать его в соответствии с планом до рассмотрения DSMB. После рассмотрения данных DSMB даст рекомендации относительно проведения и/или продолжения исследования.

[00229] Неэффективность лечения почек

[00230] Неэффективность лечения почек характеризуется одним из следующего:

1. Ухудшение протеинурии, определяемое как оба из следующего:

a. Показатель UPCR  $\geq 1,5$ , и

b. Увеличение UPCR на  $\geq 50\%$  по сравнению с самым низким предыдущим значением. Необходимо провести две последовательные оценки с интервалом не менее одной недели. Первая оценка может быть основана либо на сборе порции мочи, либо на сборе 24-часовой порции мочи. Подтверждающая оценка должна основываться на сборе 24-часовой порции мочи.

2. Прогрессирующее ухудшение функции почек, определяемое как:

a. Креатинин в сыворотке  $\geq 1,5$  и

b. увеличение уровня креатинина в сыворотке крови на  $\geq 50\%$  по сравнению с самым низким предыдущим значением. Необходимо провести две последовательные оценки с интервалом не менее одной недели.

3. В ходе исследования могут произойти и другие события, связанные с неэффективностью лечения почек, включая решение исследователя о прекращении терапии в связи с обострением или отсутствием достаточной регрессии нефрита, или применение запрещенного иммуносупрессивного или иммуномодулирующего препарата для лечения ВН. Эти события будут оцениваться вслепую комитетом по рассмотрению событий, связанных с неэффективностью лечения почек, состоящим из председателя протокола, медицинского монитора DAIT/NIAID и врача, проводящего клинические исследования ITN.

[00231] Рандомизация

[00232] На 10 неделе субъекты, соответствующие всем следующим критериям, будут рандомизированы в соотношении 2:1 в пользу лечения VIB4920 по сравнению с лечением плацебо.

[00233] 1. Показатель UPCR  $> 0,75$  на 8 неделе на основании сбора 24-часовой порции мочи.

[00234] 2. Доза MMF составляет 2-3 г/день к 4 неделе и сохраняется.

[00235] 3. Доза преднизона составляет 5 мг/день к 8 неделе и сохраняется.

[00236] Случайное распределение будет стратифицировано по уровням протеинурии на момент включения в исследование и на 8 неделе следующим образом:

[00237] Показатель UPCR  $< 3$  на момент включения в исследование

[00238] Показатель UPCR  $\geq 3$  на момент включения в исследование, который улучшился на  $\geq 25\%$  на 8 неделе

[00239] Показатель UPCR  $\geq 3$  на момент включения в исследование, который улучшился на  $< 25\%$  на 8 неделе

[00240] Рандомизация будет осуществляться центром координации статистических и клинических исследований в области аллергии, иммунологии и трансплантологии (DAIT-SACCC).

[00241] Профилактика и устранение токсичности

[00242] Применение VIB4920 или плацебо должно быть приостановлено, если у субъекта развивается инфекция 3 степени тяжести или выше. Применение VIB4920 или плацебо также необходимо приостановить при наличии симптоматической или бессимптомной инфекции SARS-CoV-2.

[00243] Применение VIB4920 или плацебо также может быть приостановлено, если у субъекта развивается какое-либо НЯ, которое исследователь считает значимым.

[00244] Если инфекция или НЯ исчезнут, применение VIB4920 или плацебо можно возобновить со следующей запланированной дозы.

[00245] Применение VIB4920 или плацебо будет окончательно прекращено у субъекта при любом из следующих нежелательных явлений:

[00246] а. Анафилаксия, определенная в соответствии с определениями, представленными в данном документе.

[00247] б. Инфузионная реакция 3 степени тяжести или выше

[00248] с. Реакция гиперчувствительности 3 степени тяжести и выше

[00249] d. Тромбоэмболическое событие

[00250] e. Инфекция 4 степени тяжести

[00251] f. Оппортунистическая инфекция 3 степени тяжести и выше

[00252] g. Злокачественная опухоль

[00253] h. Нарушение функции печени, отвечающее следующим критериям: повышение АЛТ или АСТ более чем в 3 раза относительно верхнего предела нормы (ВПН) и одновременное повышение уровня билирубина более чем в 2 раза превышающее верхний предел нормы. Если применение VIB4920 или плацебо будет окончательно прекращено из-за любого из явлений, перечисленных выше, будут выполнены процедуры, представленные ниже.

[00254] Риски и преимущества для субъектов

[00255] Анафилаксия, серьезные аллергические реакции и реакции, связанные с инфузией.

[00256] VIB4920 представляет собой сконструированный чужеродный белок и, как таковой, может вызывать острую реакцию после инфузии, включая IgE-опосредованные анафилактические реакции или реакции гиперчувствительности, а также анафилактоидные реакции. Реакции могут быть тяжелыми или фатальными и могут включать кардиореспираторные, кожные и желудочно-кишечные проявления и симптомы, такие как боль в

груди, гипотония, одышка, бронхоспазм, дыхательная недостаточность, крапивница, зуд, ангионевротический отек, тошнота, рвота, диарея, гипотония, и обморочное состояние. Инфузионные реакции могут включать местные реакции в месте инфузии, лихорадку, крапивницу, артралгию, бронхоспазм, одышку, кашель, головокружение, одышку, утомляемость, головную боль, гипертензию, артериальную гипотензию, миалгию и рвоту.

[00257] Субъекты с тяжелой аллергией или реакцией на любой компонент состава VIB4920 в анамнезе не могут быть допущены к участию в исследовании. VIB4920 будет вводиться обученным медицинским персоналом, подготовленным к лечению анафилаксии, тяжелых реакций гиперчувствительности и реакций, связанных с инфузией. Во время инфузии будут контролироваться основные показатели жизнедеятельности, а субъект будет наблюдаться в клиническом центре в течение одного часа после инфузии.

[00258] Иммунокомплексное заболевание

[00259] Иммунокомплексное заболевание связаны с потенциальным риском применения VIB4920 из-за возможности образования ADA. Как отмечено в данном документе, влияние ADA на фармакокинетику VIB4920 наблюдалось только при дозах  $\leq$  100 мг. Проявления иммунокомплексных заболеваний могут включать артралгии, сывороточную болезнь, нефрит и васкулит.

[00260] Инфекции

[00261] Костимулирующий путь CD40:CD40L играет центральную роль в развитии комплексного иммунного ответа, включая иммунный ответ хозяина на патогены. Таким образом, вмешательство в этот костимулирующий путь может увеличить риск инфекции. В доклинических исследованиях у одного яванского макака развилась оппортунистическая грибковая инфекция, тогда как у второй обезьяны появились признаки, соответствующие системной инфекции, как описано в данном документе. У людей наблюдалось несколько несерьезных НЯ, связанных с герпесом. Было также одно СНЯ в виде энцефалита 4 степени неясной этиологии, который исследователь счел не связанным с VIB4920.

[00262] Субъекты не будут иметь права участвовать, если у них есть активная бактериальная, вирусная, грибковая или оппортунистическая инфекция, или если у них есть имеющаяся или недавняя инфекция, которая может представлять дополнительные риски. Субъекты с признаками имеющегося или перенесенного туберкулеза, вируса иммунодефицита человека (ВИЧ), вируса гепатита В (HBV) или вируса гепатита С (HCV) не допускаются к участию, за исключением пациентов, прошедших адекватное лечение HCV с документально подтвержденным устойчивым вирусологическим ответом.

[00263] Перед участием в исследовании субъектам рекомендуется пройти стандартную вакцинацию. Получение живой аттенуированной вакцины не допускается ни в течение 4 недель после включения в исследование, ни во время лечения VIB4920, ни в течение 12 недель после прекращения применения VIB4920.

[00264] Во время участия в исследовании существует риск инфицирования, включая риск SARS-CoV-2 и других типов инфекций. Субъекты будут проинформированы и предупреждены о важности строгого соблюдения рекомендаций Центра по контролю и

профилактике заболеваний (CDC) по снижению риска заражения SARS-CoV-2, а также о риске того, что иммунный ответ на вакцинацию против SARS-CoV-2 может быть неоптимальным из-за лечения в рамках исследования. Вакцинация против SARS-CoV-2 разрешена во время исследования, однако настоятельно рекомендуется по возможности завершить вакцинацию до получения исследуемого препарата. На время проведения исследования применение VIB4920 будет приостановлено, если у субъекта разовьется инфекция 3 степени тяжести или выше. Применение VIB4920 также будет приостановлено, если у субъекта разовьется симптоматическая или бессимптомная инфекция SARS-CoV-2.

[00265] Применение VIB4920 будет окончательно прекращено, если у субъекта разовьется инфекция 4 степени тяжести или оппортунистическая инфекция 3 степени тяжести или выше.

#### [00266] Тромбоэмболия

[00267] Венозные и артериальные тромбоэмболические НЯ, возникающие при применении антител, нацеленных на CD40L, привели к прекращению программ разработки лекарственных средств для этих агентов. Последующие доклинические эксперименты выявили активацию тромбоцитов вследствие связывания Fc-рецептора иммунными комплексами CD40L и антителами к CD40 как вероятную причину тромбоэмболии. VIB4920 представляет собой модифицированный белок, лишенный домена Fc и не вызывающий агрегации тромбоцитов и тромбоэмболических осложнений в доклинических исследованиях. При применении VIB4920 ни у животных, ни у людей не наблюдалось тромбоэмболических событий.

[00268] Тромбоэмболия относится к известным рискам развития ВН, особенно у пациентов с нефротической протеинурией. Ожидается, что VIB4920 не увеличит этот ранее существовавший риск. В качестве дополнительной меры безопасности из исследования будут исключены субъекты с несколькими факторами риска тромбоэмболических событий, включая недавний или рецидивирующий тромбоз глубоких вен или артериальную тромбоэмболию, недавнюю иммобилизацию или обширное хирургическое вмешательство, врожденный или наследственный дефицит антитромбина III, белка S, и белка C в анамнезе, антифосфолипидный синдром в анамнезе и профиль антифосфолипидных антител высокого риска.

#### [00269] Экспозиция in utero

[00270] Эмбриофетальные исследования не проводились. Беременные и кормящие женщины не будут иметь права участвовать в исследовании, а женщины с детородным потенциалом должны будут использовать хотя бы один метод высокоэффективной контрацепции. Субъекты мужского пола, у которых есть женщина-партнер с детородным потенциалом, также должны будут использовать противозачаточные средства.

#### [00271] Сопутствующие лекарственные препараты

[00272] Субъекты должны быть включены в программу по оценке и снижению риска микофенолата (REMS).

[00273] Все субъекты будут получать микофенолата мофетил (MMF), начиная с 0

дня. Максимально переносимая доза 2-3 г/день должна быть достигнута к 4 неделе. ММФ будет поддерживаться в максимально переносимой дозе до 60 недели, за исключением случаев, указанных в данном документе. После 38 недели допускается доза от 1 до 1,5 г/день из-за клинической непереносимости. Субъекты с рСКФ < 25 мл/мин/1,73 м<sup>2</sup> будут получать максимальную дозу ММФ 1 г два раза в день. Микофенолат натрия можно заменить ММФ в эквивалентной дозе.

[00274] Применение ММФ может быть приостановлено максимум на 7 дней или доза может быть снижена до  $\geq 1$  г/день на срок максимум 14 дней по следующим причинам: (1) Клиническая непереносимость; (2) лейкопения  $\leq 2000/\text{мм}^3$ ; и/или (3) нейтропения  $\leq 1500/\text{мм}^3$ . После приостановки лечения или снижения дозы предыдущая максимально переносимая доза 2-3 г/день должна быть достигнута в течение  $\leq 4$  недель. Применение ММФ будет окончательно прекращено, если во второй раз потребуется приостановка лечения или снижение дозы меньше целевой дозы.

[00275] Преднизон. Субъекты будут получать преднизон в дозе 25 мг/сут, начиная с 0 дня или на следующий день после завершения применения метилпреднизона. Дозу преднизона будут снижать до 5 мг/сут, начиная с 8 недели, согласно **таблице 2**. Применение преднизона будет продолжаться в дозе 5 мг/день до 60 недели. Применение преднизона осуществляется в соответствии с инструкцией по применению препарата. Таблица 2. Иллюстративный график снижения дозы преднизона

Неделя исследования	Доза преднизона (мг/день)
0-2	25
2	20
4	15
6	10
8	5

[00276] После рандомизации дозу преднизона можно увеличить один раз во время исследования при непечечной активности СКВ и один раз при патологических состояниях, не связанных с СКВ, по усмотрению исследователя. Доза может быть увеличена на период  $\leq 14$  дней, не превышая 25 мг/день. Преднизон можно заменить эквивалентной дозой другого кортикостероида. Доза преднизона не может превышать 5 мг/день в течение > 14 дней. Доза преднизона не может превышать 5 мг/день в период с 34 по 38 неделю. Изменение дозы преднизона не допускается до рандомизации.

[00277] Метилпреднизон. Субъекты получают в общей сложности 1000 мг метилпреднизона по одному из следующих графиков: 1000 мг метилпреднизона в/в на 0 день или 500 мг метилпреднизона в/в на 0 день и в 1 день. Субъекты, которые ранее получали 1000 мг метилпреднизона внутривенно во время визита -1 или в течение 14 дней до визита -1, не будут получать дополнительный метилпреднизон внутривенно в 0 день. Субъекты, которые ранее получали менее 1000 мг метилпреднизона внутривенно во время визита -1 или в течение 14 дней до визита -1, получают дополнительную дозу

метилпреднизона внутривенно в день 0 по следующей формуле, где X - ранее полученная внутривенная доза, и Y - внутривенная доза, введенная в 0 день:  $1000 \text{ мг} - X=Y$ . Применение метилпреднизона осуществляется в соответствии с инструкцией по применению препарата.

[00278] Нестероидные противовоспалительные средства. Начинать применение нестероидных противовоспалительных средств (НПВС) во время исследования не рекомендуется из-за возможного нежелательного влияния на функцию почек. Однако при необходимости для купирования симптомов допускается применение НПВС.

[00279] Лечение гипогаммаглобулинемии. Лечение гипогаммаглобулинемии у пациентов с инфекционными НЯ разрешается по усмотрению исследователя, после консультации с руководителем протокола и медицинским монитором DAIT/NIAID.

[00280] Вакцины против SARS-CoV-2. Вакцины против SARS-CoV-2 разрешены, если они имеют разрешение FDA на экстренное применение или одобрены FDA. Настоятельно рекомендуется завершить вакцинацию до применения первой дозы исследуемого препарата.

[00281] Лекарственные препараты для профилактики

[00282] Лечение и профилактика остеопороза. В ходе этого исследования настоятельно рекомендуется принимать меры по профилактике и лечению остеопороза. Эти меры могут включать любое из следующего: Карбонат или цитрат кальция (1500 мг/сут); витамин D (до 2000 МЕ/сут); и/или бисфосфонаты.

[00283] Контроль холестерина. По усмотрению исследователя субъектов можно лечить агентом, снижающим уровень холестерина, например, статинами.

[00284] Противомаларийные средства. Если нет противопоказаний, рекомендуется лечение противомаларийными средствами, такими как гидроксихлорохин.

[00285] Контроль артериального давления. Все субъекты, которые еще не принимают ингибитор ангиотензинпревращающего фермента (ACEi) или блокатор рецепторов ангиотензина (ARB), могут начать прием такого препарата, если нет противопоказаний. Дозу следует корректировать для достижения целевого систолического артериального давления менее 130 мм рт. ст. Если один лекарственный препарат не контролирует систолическое артериальное давление, можно использовать комбинацию лекарственных препаратов, включая ACEi, ARB, блокатор кальциевых каналов и/или бета-блокатор.

[00286] В некоторых аспектах ни одно из вышеупомянутых лекарственных препаратов для профилактики не требуется.

[00287] Запрещенные лекарственные препараты

[00288] Иммуносупрессивные и иммуномодулирующие лекарственные препараты. Иммуносупрессивные и иммуномодулирующие препараты запрещены, за исключением указанных в данном документе лекарственных препаратов, предусмотренных протоколом. Запрещенные иммуносупрессивные препараты включают, помимо прочего, циклофосфамид, азатиоприн, ритуксимаб, окрелизумаб, белимумаб, экулизумаб, абатацепт, плазмаферез/плазмообмен и ингибиторы кальциневрина. Внутривенное

введение иммуноглобулина также запрещено, за исключением лечения гипогаммаглобулинемии с инфекционным НЯ.

[00289] Пероральные и внутривенные кортикостероиды запрещены, за исключением случаев, когда они необходимы для лечения анафилаксии, гиперчувствительности или инфузионной реакции.

[00290] Исследуемые агенты или методы лечения запрещены во время участия в исследовании.

[00291] Живые аттенуированные вакцины запрещены во время лечения исследуемым агентом и в течение 12 недель после прекращения применения исследуемого агента.

[00292] Препараты резервной терапии

[00293] Для лечения анафилаксии, гиперчувствительности и инфузионных реакций разрешены препараты резервной терапии, включая, помимо прочего, адреналин, кортикостероиды, димедрол, ацетаминофен и бронходилататоры. Допускается временное увеличение дозы преднизона при непочечной активности СКВ. Не допускаются препараты резервной терапии при неэффективном лечении почек, как описано в данном документе, обострении волчаночного нефрита и обострении почечной недостаточности. Субъекты, нуждающиеся в дополнительных иммуномодулирующих или иммуносупрессивных препаратах, будут исключены из применения исследуемых лекарственных препаратов, как описано в данном документе.

[00294] Контрацепция

[00295] Все женщины с детородным потенциалом не должны забеременеть во время исследования и должны либо быть сексуально неактивными путем воздержания, либо использовать по меньшей мере одну высокоэффективную, приемлемую с медицинской точки зрения форму контрацепции на время своего участия в исследовании. Периодическое воздержание и прерванный половой акт не являются приемлемыми методами контрацепции. Медицински приемлемые формы контрацепции включают инъекционные или имплантируемые прогестагены, внутриматочные спирали, эстрогенные вагинальные кольца, двустороннюю окклюзию труб или стерилизацию партнера-мужчины. Таблетки для пероральной контрацепции разрешены в качестве метода контрацепции в сочетании с барьерным методом в соответствии с руководством MMF REMS (REMS для микофенолата. 2020). Если предполагается стерилизация партнера-мужчины (вазэктомия с документальным подтверждением азооспермии), то стерилизация должна быть проведена до вступления женщины в исследование, а мужчина должен быть единственным партнером для субъекта.

[00296] Нестерилизованные мужчины, у которых есть женщина-партнер с детородным потенциалом, обязаны использовать презерватив со спермицидом. Женщинам-партнерам с детородным потенциалом также рекомендуется использовать высокоэффективный метод контроля над рождаемостью, как описано выше.

[00297] Оценки в исследовании

[00298] Оценки исследования, которые необходимо проводить при каждом визите в рамках исследования, перечислены в **таблице 5** и **таблице 6**.

[00299] Вкратце, общие оценки включают: Информированное согласие: Письменное информированное согласие будет получено до проведения каких-либо оценок или процедур исследования; критерии включения: Соответствие критериям включения в исследовании будет определяться в период скрининга; персональные данные: возраст, пол и этническая принадлежность; история болезни: Будет составлен анамнез для определения наличия у субъекта каких-либо клинически значимых заболеваний или медицинских процедур, не связанных с исследуемым заболеванием; основные показатели жизнедеятельности: Рост будет определен во время визита -1; вес, температура, пульс, артериальное давление и дыхание будут измеряться при всех визитах; комплексное физическое обследование, включающее обследование следующих систем организма: кожи, дыхательной, сердечно-сосудистой, желудочно-кишечной, нервной, опорно-двигательной систем, а также головы, ушей, глаз, носа и горла (HEENT). Ограниченное физикальное обследование, включая все системы организма, имеющие отношение к клиническим жалобам и клиническому статусу субъекта во время визита в рамках исследования; волчанка в анамнезе для определения даты диагноза, дебют волчаночного нефрита и дебют обострения имеющегося волчаночного нефрита.

[00300] Нежелательные явления. Субъекты будут оцениваться на предмет НЯ; сопутствующие лекарственные препараты. Указываются все сопутствующие лекарственные препараты и показания к их применению.

[00301] Оценка конкретных заболеваний включает: Индекс активности заболевания СКВ 2000 (SLEDAI-2K); и/или индекс повреждения международной организации сотрудничества клиник системной красной волчанки/Американской коллегии ревматологии (SLICC/ACR-DI).

[00302] Клинические лабораторные исследования включают: Гематологический анализ: Общий анализ крови, лейкоцитарная формула и количество тромбоцитов; химический анализ: АСТ, АЛТ, билирубин, щелочная фосфатаза, альбумин, креатинин, рСКФ рассчитывают по формуле СКД-EPI (Levey AS, Stevens LA, Schmid CH, Zhang YL, Castro AF, 3rd, Feldman HI, et al. A new equation to estimate glomerular filtration rate. *Annals of internal medicine*. 2009;150(9):604-12); CD19; ВИЧ. Если тест не был проведен в течение 30 дней после визита -1 и не доступны документированные результаты теста; гепатит В: поверхностные антитела, антитела к коровому антигену и поверхностный антиген. Если тест не был проведен в течение 30 дней после визита -1 и не доступны документированные результаты теста; гепатит С: РНК или антитело. Если тест не был проведен в течение 30 дней после визита -1 и не доступны документированные результаты теста; тестирование на туберкулез: QuantiFERON - TB Gold или TB Gold Plus. Если тест не был проведен в течение 30 дней после визита -1. Вместо него можно использовать тест T-SPOT.TB или тест на PPD туберкулин. В случае неопределенного результата теста QuantiFERON-TB Gold или TB Gold Plus его можно заменить тестом на PPD туберкулин; сывороточный тест на

беременность; тест мочи на беременность; разовая порции мочи: белок, креатинин, соотношение белок: креатинин, соотношение альбумин: креатинин; анализ мочи; 24-часовая порция мочи: белок, креатинин, соотношение белок: креатинин; сывороточные иммуноглобулины: IgG, IgA, IgM; антифосфолипидные антитела: волчаночный антикоагулянт, IgG к гликопротеину I, IgG к кардиолипину; антитело к дцДНК; C3, C4; и/или гистология биоптата почки: Классификация ISN/RPS (Bajema IM, Wilhelmus S, Alpers CE, Bruijn JA, Colvin RB, Cook HT, et al. Revision of the International Society of Nephrology/Renal Pathology Society classification for lupus nephritis: clarification of definitions, and modified National Institutes of Health activity and chronicity indices. *Kidney international*. 2018;93(4):789-96; Weening JJ, D'Agati VD, Schwartz MM, Seshan SV, Alpers CE, Appel GB, et al. The classification of glomerulonephritis in systemic lupus erythematosus revisited. *Kidney international*. 2004;65(2):521-30), индекс активности, индекс хронизации, и оценка сосудистых поражений, включая тромботическую микроангиопатию.

[00303] Оценки VIB4920 включают: ФК анализы плазмы, ФК анализы мочи, анализы на ADA в плазме, анализы sCD40L в плазме и их комбинации.

[00304] Механистические оценки включают, помимо прочего: Анализы РВМС, анализы сыворотки, анализы ДНК цельной крови, анализы РНК цельной крови, анализы мочи, анализы биоптата почки, и любые другие, представленные в данном документе, и их комбинации.

[00305] Процедуры

[00306] Субъектам будет проведена диагностическая биопсия почек на момент включения в исследование и на 38 неделе. Дополнительный биоптат для исследования будет получен во время обеих биопсий.

[00307] Внеплановые визиты

[00308] Внеплановые (В) визиты. Если активность заболевания увеличивается или возникают другие проблемы между регулярными запланированными визитами, субъектов следует проинструктировать о том, чтобы они связались с персоналом исследования, и их могут попросить повторно посетить исследовательский центр для «внепланового» визита. Оценки, полученные во время внепланового (В) визита, представлены в **таблице 5**. Некоторые оценки при внеплановом визите могут быть отменены по усмотрению исследователя, если они не соответствуют цели визита.

[00309] Прекращение участия в исследовании (DSC) и визиты последующего наблюдения для контроля безопасности (**таблица 6**). За субъектами будут наблюдать в соответствии с таблицей 6 в любом из случаев, например: Применение VIB4920 или плацебо преждевременно прекращается; рандомизированный субъект отзывает согласие или иным образом не может продолжать участие в исследовании, как описано в данном документе; визит прекращения участия в исследовании (DSC) будет завершен в течение 14 дней после преждевременного прекращения применения VIB4920 или плацебо или преждевременного прекращения участия в исследовании. Субъекты пройдут один дополнительный визит последующего наблюдения для оценки безопасности через 12

неделя после DSC (DSC +12). DSC+ визит 12 не потребуется для субъектов, прекративших лечение на 48 неделе или после нее. Дальнейшее лечение будет осуществляться в соответствии с решением исследователя.

[00310] Интервалы для проведения визитов. Визиты в рамках исследования должны проводиться в сроки, указанные в **таблице 3**. Визит 0 должен произойти в течение 28 дней после визита -1. Все остальные запланированные визиты в рамках исследования должны происходить в сроки, указанные в **таблице 3**.

[00311] Таблица 3. Иллюстративные интервалы для проведения визитов

Визит	Временная точка	Окно визитов
Скрининг: Визит -1	В течение 28 дней до 0 дня	
Визит 0	День 0	н/д
Визиты 1-2	4 и 8 недели	+/- 5 дней
Визит 3	10 неделя	+/- 2 дня
Визит 4	11 неделя	+/- 1 день
Визиты 5-6	12 и 14 недели	+/- 2 дня
Визиты 7-11	18, 22, 26, 30, и 34 недели	+/- 5 дней
Визит 12	38 неделя	+/- 7 дня +21/-7 дней для компонента биопсии почки
Визиты 13-14	48 и 60 недели	+/- 14 дня

[00312] Механистические анализы

[00313] В этом исследовании в одни те же моменты времени будут проводиться серийные биопсии почки, и будут собирать образцы мочи и крови, при этом биопсия почки будет ограничена двумя ключевыми визитами в рамках исследования. Цель состоит в том, чтобы проанализировать частоты, фенотипы и функциональные профили популяций иммунных клеток в ткани-мишени (почках), моче и крови, а также количественно оценить растворимые медиаторы в сыворотке, связанные с ВН и блокадой сигналинга CD40:CD40L. Эти исследования позволят выявить иммунные сигнатуры, которые коррелируют с результатами клинического ответа, и помогут определить, какие иммунологические изменения в почках, если таковые имеются, наблюдаются в моче и/или крови при системном лечении VIB4920 по сравнению с плацебо. Механистические исследования ответят на множество вопросов, но их приоритетность будет зависеть от количества доступных тканей и крови.

[00314] Механистическая гипотеза. Формирование герминативного центра В-клеток, переключение класса тяжелых цепей и развитие защитного иммунного ответа зависят от взаимодействия CD40:CD40L. Повышение уровня CD40 и CD40L и aberrantная экспрессия CD40L являются характерными признаками СКВ, и считается, что В-клетки играют значительную роль в патогенезе заболевания. Таким образом, в этом исследовании будет проверена гипотеза о том, что VIB4920 будет уменьшать активированные В-клетки в почках при ВН, препятствуя активации В-клеток посредством блокады костимулирующего

пути CD40:CD40L.

[00315] Биопсия почек. В этом исследовании будут собраны биоптаты почек в момент включения исследование и на 38 неделе после лечения VIB4920. РНК-секвенирование одиночных клеток на CD45+ клетках, отобранных из замороженных биоптатов почек с использованием технологии, разработанной и реализованной AMP, может использоваться для решения следующих изучаемых в исследовании вопросов: Увеличивает ли VIB4920 соотношение наивных и активированных В-клеток, наивных клеток памяти и/или наивных клеток к ABC в почках? Снижает ли VIB4920 количество и статус активации миелоидных клеток в почках? Или вызывает новое состояние? Снижает ли VIB4920 уровень интерферона в миелоидных клетках в почках? Модулирует ли VIB4920 потенциально патогенные Tfh, Tph и другие субпопуляции CD4 Т-клеток, например, CXCR5-PD-1hiCXCR3+IL-10+, и субпопуляции CD8 Т-клеток в почках? Для выявления структурных и иммунологических изменений может быть проведен клинко-патологический анализ микропрепаратов биоптатов почек.

[00316] Моча. Лимфоциты и подоциты в моче при ВН и других заболеваниях почек связаны с воспалительным профилем клеток и идентификацией биомаркеров активности заболевания. мРНК маркеры повреждения подоцитов, определяемые в моче, можно использовать для мониторинга риска прогрессирования и ответа на терапию. Мочевые биомаркеры почечного ответа на терапию были бы особенно полезны, поскольку субъектам невозможно пройти множественные серийные биопсии почки. Ожидается, что иммунный профиль клеток мочи будет отражать профиль, наблюдаемый в почечной ткани. Кроме того, аутореактивный профиль В-клеток в моче может более точно отражать почечный ответ на терапию, чем профиль периферической крови. Таким образом, будут собраны образцы мочи, а популяции гемопоэтических и негематопоэтических клеток могут быть проанализированы с помощью проточной цитометрии отдельных клеток и РНК-секвенирования одиночных клеток с использованием технологии, разработанной и реализованной AMP, а также других аналитических методов, которые станут доступными. Также может быть проведена оценка протеомики мочи.

[00317] Клетки периферической крови. Для анализа влияния лечения VIB4920 на частоту и функциональный статус специфических популяций иммунных клеток для жизнеспособных криоконсервированных лейкоцитах крови можно провести проточную цитометрию или масс-цитометрию, РНК-секвенирование одиночных клеток, ATAC-seq и секвенирование метилированных последовательностей ДНК. Уровни циркулирующих клеток будут сравниваться в различные моменты времени до и после лечения. Дополнительные сравнения будут проводиться между группами лечения для оценки влияния лечения на фенотипы и профили конкретных клеток, а также для выявления фенотипов и/или профилей, которые коррелируют с результатами клинического ответа. Будут рассмотрены следующие изучаемые в исследовании вопросы: Снижает ли VIB4920 количество и частоту ABC и плазмобластов в крови? Снижает ли VIB4920 процент В-клеток памяти в крови? Восстанавливает ли VIB4920 измененное метилирование ДНК и

посттранскрипционные модификации гистонов В-клеток пациентов с СКВ? Снижает ли VIB4920 активацию CD14 или CD16 миелоидных клеток в крови? Снижает ли VIB4920 частоту Tfh, Tph или других активированных CD4 Т-клеток, например, CXCR5-PD-1hiCXCR3+IL-10+, и/или CD8 Т-клеток в крови? Снижает ли VIB4920 экспрессию интерферон-индуцируемых генов в лейкоцитах крови вследствие снижения титров аутоантител и ДНК- или РНК-содержащих иммунных комплексов?

[00318] Анализы сыворотки и плазмы. Уровни растворимых молекул, вырабатываемых иммунной системой, будут сравниваться в различных временных точках до и после лечения. Кроме того, уровни растворимых молекул, вырабатываемых иммунной системой, можно оценить на предмет корреляции с частотой и статусом активации популяций циркулирующих В-клеток, Т-клеток и миелоидных клеток. Наконец, будут проведены сравнения между группами лечения, чтобы оценить влияние терапевтического вмешательства на уровни циркулирующих растворимых молекул, вырабатываемых иммунной системой. Сыворотка и плазма субъекта будут собраны и сохранены для продольного анализа с использованием проверенных платформ для решения следующих изучаемых в исследовании вопросов: Снижает ли VIB4920 титры аутоантител к ДНК и РНК? Модулирует ли VIB4920 уровни CXCL13, IL-21 и IL-10 и других растворимых медиаторов? Вызывает ли VIB4920 образование ADA и/или модулирует уровень sCD40L в плазме крови?

[00319] Анализы цельной крови могут включать анализы РНК и/или ДНК. В некоторых аспектах анализ цельной крови включает анализ РНК. Показано, что системное лечение биологическими препаратами может модулировать экспрессию генов при аутоиммунных заболеваниях, поэтому цельная кровь может быть использована для оценки изменений в периферической системе кровообращения, связанных с иммуномодуляцией заболевания или системным характером лечения VIB4920. Цельная кровь будет собрана у включенных в исследование субъектов и может быть использована для оценки глобальных изменений в экспрессии генов во время и после лечения. Экспрессия генов молекул, модулируемая лечением, в почечной ткани, моче и/или лейкоцитах крови может быть исследована в цельной крови с использованием количественных методов. В некоторых аспектах анализ цельной крови включает анализ ДНК. Генетические различия могут частично определять ответ на блокаду CD40L с помощью VIB4920. Поэтому у всех согласившихся на участие в исследовании будет взята ДНК для проведения HLA-типирования на наличие специфических аллелей и анализа однонуклеотидных полиморфизмов генов, имеющих известные ассоциации с СКВ или эффектами, связанными с применением лекарственных средств.

[00320] Завершение исследования

[00321] Завершение исследования субъекта. Субъекты, которые не подлежат рандомизации, завершат исследование после визита в рамках исследования на 8 неделе. Рандомизированные субъекты завершат исследование во время визита в рамках исследования на 60 неделе.

[00322] Правила прекращения участия в исследовании и критерии исключения для субъектов. Субъекты будут досрочно исключены из исследования по следующим причинам: (1) До рандомизации происходит любое из следующего: (а) Субъект соответствует критериям ухудшения протеинурии, как определено в данном документе; (б) субъект соответствует критериям прогрессирующего ухудшения функции почек, как определено в данном документе; (с) субъект прекращает применение MMF; (2) субъект решает отозвать свое согласие на участие во всех дальнейших проводимых в рамках исследования процедурах, включая последующее наблюдение; (3) с субъект утерян контакт для наблюдения, (т.е. дальнейшее наблюдение за ним невозможно, поскольку попытки восстановить контакт с ним не увенчались успехом); (4) субъект умирает; (5) исследователь больше не считает, что участие в исследовании отвечает интересам субъекта.

[00323] Замена субъекта. Рандомизированные субъекты будут заменены, если они не получают какой-либо части дозы VIB4920 или плацебо.

[00324] Наблюдение после преждевременного прекращения участия в исследовании. Если рандомизированный субъект прекращает участие в исследовании, как описано в данном документе, и доступен, ему будет предложено пройти последующее наблюдение, как описано в таблице 6. На этом их участие в исследовании будет завершено.

[00325] Правила прекращения участия в исследовании. Данные о безопасности будут рассмотрены DSMB в случае, если произойдет любое из событий, перечисленных в протоколе исследования. После рассмотрения данных DSMB даст рекомендации относительно проведения и/или продолжения исследования.

[00326] Определения исследования представлены в **таблице 4** ниже. Таблица 4: Определения исследования

Активный волчаночный нефрит	Активный волчаночный нефрит будет определяться при наличии всех следующих критериев: 1. Диагноз системной красной волчанки (1-4) 2. Соотношение белок: креатинин в моче $\geq 1,5$ 3. Документация по биопсии почки при волчаночном нефрите III класса, IV класса или V класса в сочетании с III или IV классом по ISN/RPS (5, 6), и 4. Модифицированный индекс активности NIH $\geq 1$
Полный почечный ответ	Полный почечный ответ определяется соответствием всем следующим критериям: 1. Соотношение белок: креатинин в моче $\leq 0,75$ на основании сбора 24-часовой порции мочи 2. Расчетная скорость клубочковой фильтрации $\geq 120$ мл/мин/1,73 м <sup>2</sup> или, если $< 120$ мл/мин/1,73 м <sup>2</sup> , то $> 80\%$ от расчетной скорости клубочковой фильтрации на момент

	<p>включения в исследование</p> <p>3. Преднизон <math>\leq 5</math> мг/день, начиная с 8 недели, в соответствии с ограничениями по дозировке преднизона, указанными в протоколе</p>
Расчетная скорость клубочковой фильтрации	Расчетная скорость клубочковой фильтрации будет определяться по формуле СКД-ЕРІ
Антитела к дцДНК	Наличие антител к дцДНК определяется при любом значении, превышающем нормальный диапазон
Гипокомплементемия	Гипокомплементемия определяется при уровне С3 и/или С4 ниже нижнего предела нормы
Неэффективность лечения почек	<p>Неэффективность лечения почек определяется как одно или более из следующих событий:</p> <ol style="list-style-type: none"> <li>1. Ухудшение протеинурии, определяемое как соотношение белок: креатинин в моче <math>\geq 1,5</math> и увеличение соотношения белок: креатинин в моче на <math>\geq 50\%</math> по сравнению с самым низким предыдущим значением</li> <li>2. Прогрессирующее ухудшение функции почек, определяемое как уровень креатинина в сыворотке <math>\geq 1,5</math> и повышение уровня креатинина в сыворотке на <math>\geq 50\%</math> по сравнению с самым низким предыдущим значением</li> <li>3. Другие события, связанные с неэффективностью лечения почек, будут оцениваться вслепую комитетом по рассмотрению событий, связанных с неэффективностью лечения почек</li> </ol>
Анафилаксия	<p>Анафилаксия определяется в соответствии с тем, что описано в: Sampson HA, Munoz-Furlong A, Campbell RL, Adkinson NF, Jr., Bock SA, Branum A, et al. Second symposium on the definition and management of anaphylaxis: summary report--Second National Institute of Allergy and Infectious Disease/Food Allergy and Anaphylaxis Network symposium. J Allergy Clin Immunol. 2006;117(2):391-7) и будет оцениваться в соответствии с общими терминологическими критериями нежелательных явлений Национального института рака v5.0 (27 ноября 2017 г.), включенными в данный документ посредством ссылки</p>

Гистология биоптата почки	Гистологическая оценка биоптата почки будет включать следующие параметры: Классификация ISN/RPS, индекс активности, индекс хронизации, сосудистые поражения, включая тромботическую микроангиопатию
Волчаночный нефрит по ISN/RPS	Волчаночный нефрит по ISN/RPS будет определяться в соответствии с пересмотренной в 2018 году классификацией волчаночного нефрита в соответствии с международным обществом нефрологов/обществом патологии почек (Bajema IM, Wilhelmus S, Alpers CE, Bruijn JA, Colvin RB, Cook HT, et al. Revision of the International Society of Nephrology/Renal Pathology Society classification for lupus nephritis: clarification of definitions, and modified National Institutes of Health activity and chronicity indices. <i>Kidney international</i> . 2018;93(4):789-96; Weening JJ, D'Agati VD, Schwartz MM, Seshan SV, Alpers CE, Appel GB, et al. The classification of glomerulonephritis in systemic lupus erythematosus revisited. <i>Kidney international</i> . 2004;65(2):521-30)
Утерян контакт для последующего наблюдения	Последующее наблюдение невозможно, поскольку попытки восстановить контакт с субъектом не увенчались успехом
Исследуемый агент	VIB4920 или плацебо
Исследуемая терапия	Исследуемая терапия включает VIB4920 или плацебо, микофенолат мофетил и преднизон
Преждевременное прекращение участия в исследовании	Субъектам, которые преждевременно прекратили участие в исследовании или были исключены из исследования, будет предложено явиться для прохождения визитов последующего наблюдения для оценки безопасности.
Предполагаемая нежелательная реакция (ПНЯ)	Любое нежелательное явление, для которого существует разумная вероятность того, что исследуемый агент вызвал нежелательное явление. Для составления отчетов о безопасности «обоснованная вероятность» означает наличие доказательств, позволяющих предположить наличие причинно-следственной связи между лекарственным средством и нежелательным явлением. Предполагаемая побочная реакция подразумевает меньшую степень

	<p>надежности в отношении причинности, чем нежелательная реакция, под которой понимается любое нежелательное явление, вызванное лекарственным средством.</p>
<p>Неожиданное нежелательное явление</p>	<p>Нежелательное явление или предполагаемая нежелательная реакция считаются «неожиданными», если они не указаны с учетом наблюдаемой специфичности, степени тяжести или частоты возникновения.</p> <p>«Неожиданные» также относятся к нежелательным явлениям или предполагаемым нежелательным реакциям, возникающим при применении определенного класса лекарств или ожидаемым на основании фармакологических свойств лекарственного средства, но конкретно не упоминаются как возникающие при применении конкретного исследуемого лекарственного средства.</p>
<p>Серьезное нежелательное явление (СНЯ)</p>	<p>Нежелательное явление или предполагаемая нежелательная реакция считается «серьезной», если, по мнению исследователя или спонсора DAIT/NIAID, оно приводит к любому из следующих исходов: (1) Смерть; (2) угрожающее жизни явление: НЯ или СНЯ считаются «опасными для жизни», если, по мнению исследователя или спонсора DAIT/NIAID, их возникновение подвергает субъекта непосредственному риску смерти. В них не входят НЯ или СНЯ, которые, если бы они возникли в более тяжелой форме, могли бы привести к смерти; (3) стационарная госпитализация или продление текущей госпитализации; (4) стойкая или значительная недееспособность или существенное нарушение способности вести нормальную жизнедеятельность; (5) врожденная аномалия или врожденный дефект; (6) важные медицинские явления, которые не приводят к смерти, не угрожают жизни и не требуют госпитализации, могут считаться серьезными, если на основании соответствующего медицинского заключения они могут угрожать жизни субъекта и могут потребовать медицинского или хирургического вмешательства для предотвращения одного из перечисленных выше исходов.</p> <p>Плановые госпитализации или госпитализации с целью</p>

	<p>проведения процедур, предусмотренных протоколом, не следует регистрировать как СНЯ, за исключением случаев, когда госпитализация продлевается из-за осложнений.</p>
<p>Представляющие особый интерес нежелательные явления</p>	<p>Любое возникновение следующих НЯ будет рассматриваться как представляющее особый интерес нежелательное явление (НЯОИ). О НЯОИ необходимо сообщить спонсору IND DAIT/NIAID в течение 24 часов после того, как стало известно о явлении, в соответствии с процедурой для СНЯ и НЯОИ, описанной в данном документе: (1) Анафилаксия, определенная согласно таблице 7 (8); (2) инфузионная реакция 3 степени тяжести или выше; (3) реакция гиперчувствительности 3 степени тяжести или выше; (4) инфекция 3 степени тяжести или выше; (5) тромбоз/эмболическое событие.</p>
<p>Выборка для оценки безопасности (SS)</p>	<p>Все субъекты, которые получают хотя бы одну дозу или любую часть одной дозы VIB4920 или плацебо, или лекарственных препаратов, предусмотренных протоколом, указанных в данном документе. Анализ безопасности будет основан на фактическом лечении, которое получают субъекты.</p>
<p>Выборка субъектов с назначенным лечением (mITT)</p>	<p>Все рандомизированные субъекты, получившие хотя бы одну дозу или любую часть дозы VIB4920 или плацебо. Первичный анализ эффективности будет основан на выборке mITT в соответствии с группой, к которой отнесены субъекты.</p>
<p>Выборка субъектов, строго придерживающихся протокола (PP)</p>	<p>Все субъекты выборки mITT, соответствующие следующим критериям: (1) Отсутствие серьезных отклонений от протокола, влияющих на оценку эффективности, включая использование запрещенных лекарственных препаратов и несоблюдение режима применения MMF и преднизона; (2) субъекты, соответствующие любому из следующих критериев: (a) завершили оценку для визита на 38 неделе и получили как минимум 7 из 8 доз VIB4920 или инфузию плацебо, или (b) досрочно прекратили лечение из-за неэффективности лечения почек и пропустили не более одной дозы VIB4920 или плацебо до прекращения лечения. Данные о значительных отклонениях будут рассмотрены в ходе анализа маскированных данных</p>

	<p>после визита последнего субъекта по первичной конечной точке, чтобы определить, какие субъекты должны быть исключены из популяции для анализа PP.</p>
Аббревиатуры	<p>ингибитор ангиотензинпревращающего фермента (ACEi), антитела к лекарственному средству (ADA), нежелательное явление (НЯ), блокатор рецепторов ангиотензина (ARB), площадь под кривой (AUC), полный анализ крови (CBC), клинический индекс активности заболевания (CDAI), лиганд кластера дифференцировки 40 (CD40L), Свод федеральных законов (CFR), индивидуальная регистрационная карта (CRF), контрактная исследовательская организация (CRO), индекс активности заболевания по 28 суставам с использованием С-реактивного белка (DAS28-CRP), Независимый комитет по мониторингу данных (DSMB), Управление по контролю за качеством продуктов питания и лекарственных средств (FDA), надлежащая клиническая практика (GCP), брошюра исследователя (IB), Международный совет по гармонизации технических требований к фармацевтическим препаратам для медицинского использования (ICH), институциональный наблюдательный совет (IRB), международная сеть клинических исследователей, занимающихся разработкой и проведением клинических исследований по иммунной толерантности (ITN), внутривенная (в/в), гемоцианин лимфы улитки (KLH), волчаночный нефрит (ВН), Медицинский словарь терминологии регулятивной деятельности (MedDRA), модифицированная популяция пациентов с назначенным лечением (mITT), микофенолата мофетил (MMF), общие терминологические критерии нежелательных явлений Национального института онкологии США (NCI-CTCAE), Национальный институт по изучению аллергических и инфекционных заболеваний (NIAID), национальный институт здравоохранения (NIH), доза, не вызывающая развитие наблюдаемых нежелательных эффектов, (NOAEL), фармакодинамика (ФД), фармакокинетика (ФК), выборка пациентов, выполнивших требования протокола (PP),</p>

	<p>ревматоидный артрит (РА), ревматоидный фактор (RF), серьезное нежелательное явление (СНЯ), план статистического анализа (SAP), подкожная (п/к), системная красная волчанка (СКВ), индекс активности заболевания СКВ 2000 (SLEDAI-2K), индекс повреждения международной организации сотрудничества клиник системной красной волчанки/Американской коллегии ревматологии (SLICC/ACR-DI), выборка для оценки безопасности (SS), период полужизни (t1/2), нежелательное явление, возникшее в ходе лечения (НЯВЛ), соотношение белок: креатинин в моче (UPCR), Всемирная организация здравоохранения (ВОЗ), критерий Вилкоксона-Манна-Уитни (WMW)</p>
--	---

[00327] Особые рекомендации в связи с COVID 19

[00328] На проведение клинических исследований может повлиять чрезвычайная ситуация в области общественного здравоохранения, вызванная COVID-19. Эти последствия могут включать закрытие объектов, ограничения на поездки, ограниченную доступность персонала и исследовательских помещений, логистические проблемы с биообразцами и заражение SARS-CoV-2 среди персонала или субъектов исследования. Эти факторы могут привести к трудностям при выполнении предусмотренных протоколом оценок и процедур, что приведет к неизбежным отклонениям и модификациям протокола.

[00329] Следующие принципы будут определять проведение исследования во время чрезвычайной ситуации в области общественного здравоохранения, вызванной COVID-19: Любые решения о начале, продолжении или прекращении участия в исследовании будут приниматься с учетом потенциального влияния чрезвычайной ситуации в области общественного здравоохранения, вызванной COVID-19, на безопасность субъектов. Решение о прекращении применения исследуемого агента или исключении субъекта из исследования будет основываться на безопасности и благополучии субъекта. Это решение будет принято спонсором DAIT/NIAID после консультации с исследовательской группой и исследователем, а также с учетом того, что VIB4920 может влиять на способность иммунной системы субъекта вырабатывать нейтрализующие антитела к SARS-CoV-2 и может значительно увеличить степень тяжести инфекции. Процедуры скрининга или тестирования на COVID-19, санкционированные местными органами здравоохранения или системой здравоохранения, в которой проводится клиническое исследование, могут выполняться без необходимости внесения изменений в протокол. Срочные изменения в протоколе из-за инфекции, вызванной SARS-CoV-2, или последствий чрезвычайной ситуации в области общественного здравоохранения для обеспечения безопасности субъектов могут быть внесены немедленно с одновременным уведомлением IRB. Спонсор DAIT/NIAID представит пересмотренные документы органам здравоохранения в

соответствии с действующими рекомендациями. В определенных случаях субъект может быть не в состоянии прийти в исследовательский центр, либо местная институциональная политика или другие факторы могут ограничить доступ к исследовательскому центру. Спонсор DAIT/NIAID после консультации с исследовательской группой и исследователем определит, необходимы ли и осуществимы ли альтернативные методы проведения оценок и процедур. Для документирования и оценки потенциального влияния на безопасность субъектов и результаты исследования будет проводиться сбор информации о последствиях визитов в рамках исследования в связи с чрезвычайной ситуацией в области общественного здравоохранения COVID-19. Невыполнение необходимых оценок и процедур исследования или использование альтернативных методов для проведения оценок или процедур исследования будет задокументировано как отклонения от протокола.

[00330] Этические аспекты и соблюдение правил надлежащей клинической практики

[00331] Это клиническое исследование будет проводиться с использованием правил надлежащей клинической практики (GCP), как указано в руководстве ICH: E6 по надлежащей клинической практике, и в соответствии с критериями, указанными в протоколе исследования. До начала исследования протокол исследования и документы информированного согласия будут просмотрены и одобрены IRB. Любые изменения протокола исследования или материалов информированного согласия также должны быть одобрены IRB до их внедрения.



ПреднизонN2		x	x	x	x	x	x	x	x	x	x	x	x	x	x	x	
VIB4920 или плацебо					x		x	x	x	x	x	x	x				
<b>КЛИНИЧЕСКИЕ ЛАБОРАТОРНЫЕ ИССЛЕДОВАНИЯ</b>																	
Гематологический анализ	x	x	x	x	x		x	x	x	x	x	x	x	x	x	x	x
Биохимия	x	x	x	x	x		x	x	x	x	x	x	x	x	x	x	x
CD19	x				x				x		x			x	x	x	
ВИЧ	x																
Гепатит В	x																
Гепатит С	x																
Тестирование на туберкулез	x																
Сывороточный тест на беременность	x																
Тест мочи на беременность		x	x	x	x		x	x	x	x	x	x	x	x	x	x	x
Порция мочи	x	x	x	x	x		x	x	x	x	x	x	x	x	x	x	x
Анализ мочи	x			x	x						x			x	x	x	x
24-часовая порция мочи	x			x							x			x	x	x	x
Сывороточные иммуноглобулины	x				x						x			x	x	x	x
Антифосфолипидные антитела	x																
Антитела к дцДНК	x				x				x		x			x	x	x	x
С3, С4	x				x				x		x			x	x	x	x
Гистология биоптата почки	x													x			
<b>ПРОЦЕДУРЫ</b>																	

Биопсия почек	x														x			
ОЦЕНКИ VIB4920																		
ФК анализы плазмы					xN3	x	x <sup>4</sup>	x	x	x	x	x	x <sup>4</sup>	x	x	x		
ФК анализы мочи					x		x						x					
Анализы плазмы на ADA					x		x	x		x		x		x	x			
Анализы плазмы на sCD40L					x						x			x	x	x		
МЕХАНИСТИЧЕСКИЕ ОЦЕНКИ <sup>4</sup>																		
Анализы РВМС		x			x				x		x			x	x	x		
Анализы сыворотки		x			x				x		x			x	x	x		
Анализы РНК цельной крови		x			x				x		x			x	x	x		
Анализы мочи		x			x				x		x			x	x	x		
Анализы биоптата почки	x													x				

[00333] Таблица 6: График процедур: Прекращение участия в исследовании и последующее наблюдение для оценки безопасности

Неделя	DSCN5	DSC+12N6
Визит	DSC	DSC+12
<b>ОБЩИЕ ОЦЕНКИ</b>		
Комплексное физикальное обследование	x	
Ограниченное физикальное обследование		
Основные показатели жизнедеятельности	x	x
Нежелательные явления		x
Сопутствующие лекарственные препараты	x	x
<b>ОЦЕНКА КОНКРЕТНЫХ ЗАБОЛЕВАНИЙ</b>		
SLEDAI-2K	x	
SLICC/ACR-DI	xN7	
<b>КЛИНИЧЕСКИЕ ЛАБОРАТОРНЫЕ ИССЛЕДОВАНИЯ</b>		
Гематологический анализ	x	x
Биохимия	x	x
CD19	x	
Тест мочи на беременность	x	x
Порция мочи	x	x
Анализ мочи	x	
24-часовая порция мочи	x	
Сывороточные иммуноглобулины	x	
Антитела к дцДНК	x	
C3, C4	x	
<b>ОЦЕНКИ VIB4920</b>		
ФК анализы плазмы	x	
Анализ плазмы на ADA	x	
Анализ плазмы на sCD40L	x	
<b>МЕХАНИСТИЧЕСКИЕ ОЦЕНКИ</b>		
Анализ РВМС	x	
Анализ сыворотки	x	
Анализ ДНК цельной крови	x	
Анализ РНК цельной крови	x	
Анализ мочи	x	

[00334] Таблица 7. Клинические критерии диагностики анафилаксии

**Анафилаксия весьма вероятна при наличии любого из следующих 3 критериев:**

---

1. Острый дебют заболевания (от нескольких минут до нескольких часов) с поражением кожи, слизистой оболочки или того и другого (например, генерализованная крапивница, зуд или гиперемия, опухание губ, языка, язычка)

*И ПО МЕНЬШЕЙ ОДНО ИЗ СЛЕДУЮЩЕГО*

Дыхательная недостаточность (например, одышка, сухие свистящие хрипы-бронхоспазм, стридор, снижение ПСВ, гипоксемия)

Снижение АД или сопутствующие симптомы дисфункции органов-мишеней (например, гипотония [коллапс], обмороки, недержание мочи)

2. Два или более следующих признаков, которые развиваются вскоре после контакта с вероятным аллергеном для данного субъекта (от нескольких минут до нескольких часов):

Поражение кожи и слизистых оболочек (например, генерализованная крапивница, зуд и покраснение, опухание губ, языка, язычка)

Дыхательная недостаточность (например, одышка, сухие свистящие хрипы-бронхоспазм, стридор, снижение ПСВ, гипоксемия)

Снижение АД или сопутствующие симптомы (например, гипотония [коллапс], обмороки, недержание мочи)

Стойкие желудочно-кишечные симптомы (например, спастические боли в животе, рвота)

3. Снижение АД после контакта с известным для данного субъекта аллергеном (от нескольких минут до нескольких часов):

Младенцы и дети: низкое систолическое АД (в зависимости от возраста) или снижение систолического АД более чем на 30%\*

Взрослые: систолическое АД менее 90 мм рт. ст. или снижение более чем на 30% по сравнению с исходным уровнем для данного человека

---

ПСВ, пиковая скорость выдоха; АД, артериальное давление.

\* Низкое систолическое артериальное давление у детей определяется как менее 70 мм рт. ст. для ребенка в возрасте от 1 месяца до 1 года, менее (70 мм рт. ст. + [2 x возраст]) для ребенка в возрасте от 1 до 10 лет и менее 90 мм рт. ст. для ребенка в возрасте от 11 до 17 лет.

По материалам Второго национального института по изучению аллергических и инфекционных заболеваний/организации по проблемам пищевой аллергии и анафилаксии

**ВКЛЮЧЕНИЕ ПОСРЕДСТВОМ ССЫЛКИ**

[00335] Данная патентная заявка включает посредством ссылки во всей своей полноте для всех целей следующие патентные заявки: PCT/US2012/059477 и PCT/US2019/052997. 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 волчаночного нефрита у субъекта, нуждающегося в этом, включающий:

введение субъекту каркаса Tn3, содержащего CD40L-специфическую мономерную субъединицу,

при этом каркас Tn3 связывается с CD40L,

при этом CD40L-специфическая мономерная субъединица содержит семь бета-цепей, обозначенных A, B, C, D, E, F и G, и шесть петлевых областей, обозначенных AB, BC, CD, DE, EF и FG, где петля AB включает SEQ ID NO: 11, петля BC включает SEQ ID NO: 12, петля CD включает SEQ ID NO: 13, петля DE включает SEQ ID NO: 14, петля EF включает SEQ ID NO: 15, а петля FG включает SEQ ID NO: 16,

при этом каркас Tn3, содержащий CD40L-специфическую мономерную субъединицу, вводят в дозе около 1500 мг, и

при этом каркас Tn3 вводят один раз в примерно 2 недели по меньшей мере 2 дозами, а затем вводят примерно один раз в месяц.

2. Способ лечения волчаночного нефрита у субъекта, нуждающегося в этом, включающий:

введение субъекту каркаса Tn3, содержащего CD40L-специфическую мономерную субъединицу,

при этом каркас Tn3 связывается с CD40L,

при этом CD40L-специфическая мономерная субъединица содержит семь бета-цепей, обозначенных A, B, C, D, E, F и G, и шесть петлевых областей, обозначенных AB, BC, CD, DE, EF и FG, где петля AB включает SEQ ID NO: 11, петля BC включает SEQ ID NO: 12, петля CD включает SEQ ID NO: 13, петля DE включает SEQ ID NO: 14, петля EF включает SEQ ID NO: 15, а петля FG включает SEQ ID NO: 16,

при этом каркас Tn3, содержащий CD40L-специфическую мономерную субъединицу, вводят в дозе около 1500 мг, и

при этом каркас Tn3 вводят один раз в примерно 2 недели по меньшей мере 3 дозами, а затем вводят примерно один раз в месяц.

3. Способ лечения волчаночного нефрита у субъекта, нуждающегося в этом, включающий:

введение субъекту каркаса Tn3, содержащего CD40L-специфическую мономерную субъединицу, в комбинации с циклофосфамидом,

при этом каркас Tn3 связывается с CD40L,

при этом мономерная субъединица содержит семь бета-цепей, обозначенных A, B, C, D, E, F и G, и шесть петлевых областей, обозначенных AB, BC, CD, DE, EF и FG, где петля AB включает SEQ ID NO: 11, петля BC включает SEQ ID NO: 12, петля CD включает SEQ ID NO: 13, петля DE включает SEQ ID NO: 14, петля EF включает SEQ ID NO: 15, а петля FG включает SEQ ID NO: 16, и

при этом каркас Tn3 вводят в дозе около 1500 мг.

4. Способ по п. 3, отличающийся тем, что циклофосфамид вводят за по меньшей мере примерно восемь, десять, двенадцать или более недель до введения каркаса Tn3.

5. Способ по п. 4, отличающийся тем, что циклофосфамид вводят за по меньшей мере примерно восемь недель до введения каркаса Tn3.

6. Способ по п. 4, отличающийся тем, что циклофосфамид вводят за по меньшей мере примерно десять недель до введения каркаса Tn3.

7. Способ по п. 4, отличающийся тем, что циклофосфамид вводят за по меньшей мере примерно двенадцать недель до введения каркаса Tn3.

8. Способ по любому из пп. 2-7, отличающийся тем, что каркас Tn3 вводят один раз в примерно две, три, четыре недели или примерно один раз в месяц.

9. Способ по любому из пп. 2-7, отличающийся тем, что каркас Tn3 вводят один раз в примерно 2 недели по меньшей мере 2 дозами, а затем вводят примерно один раз в месяц.

10. Способ по любому из пп. 2-7, отличающийся тем, что каркас Tn3 вводят один раз в примерно 2 недели по меньшей мере 3 дозами, а затем вводят примерно один раз в месяц.

11. Способ по любому из пп. 1-10, отличающийся тем, что каркас Tn3 вводят внутривенно.

12. Способ по любому из пп. 1-11, отличающийся тем, что каркас Tn3 содержит две CD40L-специфические мономерные субъединицы, соединенные в тандем.

13. Способ по любому из пп. 1-12, отличающийся тем, что каркас Tn3:

a. связывает CD40L, тем самым уменьшая или предотвращая связывание CD40L с CD40;

b. уменьшает или устраняет опосредованный CD40 сигналинг; или

c. a и b.

14. Способ по любому из пп. 1-13, отличающийся тем, что по меньшей мере одна CD40L-специфическая мономерная субъединица слита или конъюгирована с гетерологичным фрагментом, выбранным из группы, состоящим из: белка, пептида, белкового домена, линкера, лекарственного средства, токсина, цитотоксического агента, визуализирующего агента, радионуклида, радиоактивного соединения, органического полимера, неорганического полимера, полиэтиленгликоля (ПЭГ), биотина, альбумина, сывороточного альбумина человека (ЧСА), FcRn-связывающей части ЧСА, антитела, домена антитела, фрагмента антитела, одноцепочечного антитела, доменного антитела, альбуминсвязывающего домена, фермента, лиганда, рецептора, связывающего пептида, каркаса, не содержащего FnIII, эпитопной метки, рекомбинантного полипептидного полимера и цитокина.

15. Способ по любому из пп. 12-14, отличающийся тем, что по меньшей мере одна из двух CD40L-специфических мономерных субъединиц конъюгирована с ПЭГ или слита с человеческим сывороточным альбумином (ЧСА).

16. Способ по п. 15, отличающийся тем, что ЧСА представляет собой вариант ЧСА, включающий аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 4.

17. Способ по любому из пп. 1-16, отличающийся тем, что каркас Tn3 включает

последовательность SEQ ID NO: 1.

18. Способ по любому из пп. 1-17, отличающийся тем, что каркас Tn3 представляет собой дазодалибеп.

19. Способ по любому из пп. 1-18, отличающийся тем, что субъекту дополнительно вводят преднизон.

20. Способ по любому из пп. 1-19, отличающийся тем, что субъект получает один или более стандартных видов терапии до введения каркаса Tn3.

21. Способ по п. 20, отличающийся тем, что после введения каркаса Tn3 продолжают стандартную терапию.

22. Способ по п. 20, отличающийся тем, что стандартная терапия включает циклофосфамид.

23. Способ по п. 20, отличающийся тем, что стандартная терапия включает преднизон.

24. Способ по любому из предшествующих пунктов, отличающийся тем, что бета-цепь А включает SEQ ID NO: 5, SEQ ID NO: 23 или SEQ ID NO: 24, при этом бета-цепь В включает SEQ ID NO: 6, при этом бета-цепь С включает SEQ ID NO: 17, при этом бета-цепь D включает SEQ ID NO: 18, при этом бета-цепь Е включает SEQ ID NO: 19, при этом бета-цепь F включает SEQ ID NO: 20, и при этом бета-цепь G включает SEQ ID NO: 21.

25. Способ по п. 24, отличающийся тем, что бета-цепь А состоит из SEQ ID NO: 5.

26. Способ по п. 24, отличающийся тем, что бета-цепь А состоит из SEQ ID NO: 23.

27. Способ по п. 24, отличающийся тем, что бета-цепь А состоит из SEQ ID NO: 24.

28. Способ по п. 24, отличающийся тем, что бета-цепь В состоит из SEQ ID NO: 6.

29. Способ по п. 24, отличающийся тем, что бета-цепь С состоит из SEQ ID NO: 17.

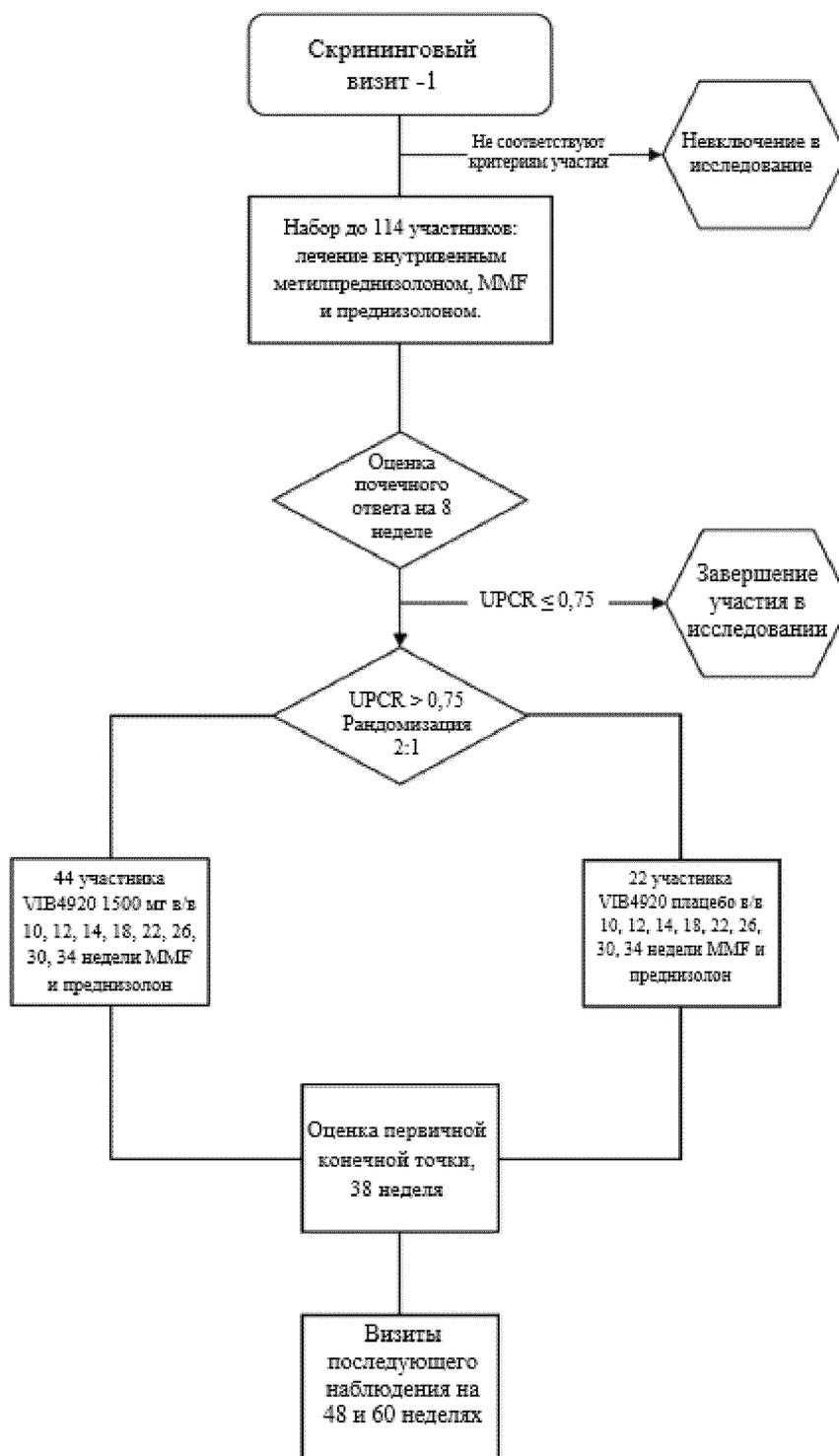
30. Способ по п. 24, отличающийся тем, что бета-цепь D состоит из SEQ ID NO: 18.

31. Способ по п. 24, отличающийся тем, что бета-цепь Е состоит из SEQ ID NO: 19.

32. Способ по п. 24, отличающийся тем, что бета-цепь F состоит из SEQ ID NO: 20.

33. Способ по п. 24, отличающийся тем, что бета-цепь G состоит из SEQ ID NO: 21.

По доверенности



ФИГ. 1