

(19)



Евразийское
патентное
ведомство

(21) 202490031 (13) A1

(12) ОПИСАНИЕ ИЗОБРЕТЕНИЯ К ЕВРАЗИЙСКОЙ ЗАЯВКЕ

(43) Дата публикации заявки
2024.03.19

(22) Дата подачи заявки
2022.06.30

(51) Int. Cl. C07K 16/24 (2006.01)
A61K 39/395 (2006.01)
A61P 17/00 (2006.01)
A61P 37/00 (2006.01)
A61K 39/00 (2006.01)

(54) АНТИТЕЛА К IL-13 ДЛЯ ЛЕЧЕНИЯ АТОПИЧЕСКОГО ДЕРМАТИТА

(31) 21382645.6; 22382098.6

(32) 2021.07.16; 2022.02.07

(33) EP

(86) PCT/US2022/035663

(87) WO 2023/287590 2023.01.19

(71) Заявитель:
ДЕРМИРА, ИНК. (US)

(72) Изобретатель:

Агелл Гимено Хелена, Арменгол
Тубау Клара, Гарсия Гиль Мария
Эстер, Маесо Навал Силвия (US)

(74) Представитель:

Гизатуллин Ш.Ф., Гизатулина
Е.М., Угрюмов В.М., Строкова О.В.,
Джермакян Р.В., Костюшенкова М.Ю.
(RU)

(57) В настоящем документе предложены способы, варианты применения и фармацевтические композиции антител, которые связываются с IL-13 человека ("антител к IL-13"), для лечения atopического дерматита или уменьшения зуда, связанного с atopическим дерматитом. В настоящем документе также предложены дозы и режимы дозирования для способов и вариантов применения антител к IL-13 для лечения atopического дерматита или уменьшения зуда, связанного с atopическим дерматитом.

A1

202490031

202490031

A1

АНТИТЕЛА К ИЛ-13 ДЛЯ ЛЕЧЕНИЯ АТОПИЧЕСКОГО ДЕРМАТИТА

ОБЛАСТЬ ТЕХНИКИ

[0001] Настоящее изобретение относится к способам, вариантам применения и фармацевтическим композициям антител, которые связываются с ИЛ-13 человека («антитела к ИЛ-13»), для лечения атопического дерматита или уменьшения зуда, связанного с атопическим дерматитом. Настоящее изобретение также относится к дозам и режимам дозирования для способов и вариантов применения антител к ИЛ-13 для лечения атопического дерматита или уменьшения зуда, связанного с атопическим дерматитом.

УРОВЕНЬ ТЕХНИКИ

[0002] Атопический дерматит (АД) представляет собой хроническое рецидивирующе-ремиттирующее воспалительное расстройство кожи, поражающее все возрастные группы. Клинически АД характеризуется ксерозом, эритематозной корковой сыпью, лихенификацией, нарушением кожного барьера и интенсивным зудом (Bieber T., N Engl J Med 2008;358:1483–94). Пациенты с АД имеют высокое бремя заболевания, а их качество жизни значительно страдает. В одном исследовании было показано, что АД оказывает большее негативное влияние на психическое здоровье пациентов, чем диабет и гипертензия (Zuberbier T, et al., J Allergy Clin Immunol 2006;118:226–32). У пациентов с АД средней и тяжелой степени чаще наблюдаются нарушения социальных функций и сна, что напрямую связано с тяжестью заболевания (Williams H, et al., J Allergy Clin Immunol 2008;121:947–54.e15). Депрессия, тревожность и нарушения социальных функций влияют не только на пациентов с АД, но и на лиц, которые осуществляют за ними уход (Zuberbier T, et al., J Allergy Clin Immunol 2006;118:226–32).

[0003] Интерлейкин (ИЛ)-13 является ключевым медиатором воспаления Т-хелперов 2 типа (Th2) и передает сигналы через гетеродимерный рецептор ИЛ-4R α /ИЛ-13R α 1. Некоторые наборы данных свидетельствуют о том, что ИЛ-13 является ключевым патогенетическим компонентом АД. В коже с АД постоянно отмечается повышенная экспрессия ИЛ-13 (Hamid Q, et al., J Allergy Clin Immunol 98:225-31 [1996]; Jeong CW, et al., Clin Exp Allergy 33:1717-24 [2003]; Tazawa T, et al., Arch Dermatol Res 295:459-64 [2004]; Neis MM, et al., J Allergy Clin Immunol 118:930-7 [2006]; Suárez-Fariñas M, et al., J Allergy

Clin Immunol 132:361-70 [2013]; Choy DF, et al., J Allergy Clin Immunol.130:1335-43 [2012]), и в некоторых статьях предполагается связь между экспрессией IL-13 и тяжестью заболевания. (La Grutta S, et al., Allergy 60:391-5 [2005]). Кроме того, сообщалось о повышенном уровне IL-13 в сыворотке крови пациентов с АД (Novak N, et al., J Invest Dermatol 2002;119:870–5; WO2016149276), а в нескольких исследованиях было продемонстрировано увеличение Т-клеток, экспрессирующих IL-13, в крови пациентов с АД (Akdis M, et al., J Immunol 1997;159:4611–9; Aleksza M, et al., Br J Dermatol 2002;147:1135–41; La Grutta S, et al., Allergy 2005;60:391–5).

[0004] Терапевтические подходы к АД в первую очередь включают избегание триггеров, увлажнение кожи с помощью купания и применение смягчающих средств и противовоспалительной терапии, такой как топические кортикостероиды (ТКС). У многих пациентов лечение ТКС обеспечивает некоторую степень симптоматического ослабления, но не контролирует их заболевание надлежащим образом. Кроме того, применение ТКС обуславливает ряд сопутствующих заболеваний и ограничений, включая высокую нагрузку на пациентов. Длительное применение ТКС не рекомендуется из-за риска атрофии кожи, диспигментации, угревидных высыпаний и рисков, связанных с системной абсорбцией (например, влияние на гипоталамо-гипофизарную систему, болезнь Кушинга).

[0005] Для пациентов, имеющих устойчивый АД умеренной или тяжелой степени и не демонстрирующих надлежащий ответ на ТКС, существует ряд терапевтических вариантов с поэтапным усилением (Ring J, et al., J Eur Acad Dermatol Venereol 2012;26:1176–93; Schneider L, et al., J Allergy Clin Immunol 2013;131:295–9. e1-27). Варианты с поэтапным усилением включают топические ингибиторы кальциневрина, фототерапию и иммунодепрессанты, такие как пероральные кортикостероиды, циклоспорин, азатиоприн, метотрексат и микофенолат. Среди этих вариантов циклоспорин одобрен для лечения АД умеренной или тяжелой степени во многих европейских странах, но не в Соединенных Штатах Америки, и его применение ограничено пациентами в возрасте 16 лет и более (в течение максимум 8 недель [NEORAL®]). Даже в случаях, когда циклоспорин продемонстрировал значительную эффективность, приблизительно у 50% пациентов наблюдался рецидив в течение 2 недель, а у 80% наблюдался рецидив в течение 6 недель после прекращения терапии (Amor KT, et al., J Am Acad Dermatol 2010;63:925–46). Циклоспорин А (CsA) является мощным иммунодепрессантом, влияющим как на

гуморальный, так и на клеточный иммунный ответ, что может приводить к повышенной подверженности инфекциям и снижению иммунного надзора в отношении рака. Другие общепризнанные проявления токсичности CsA включают гипертензию и нарушение функции почек и печени. Кроме того, CsA взаимодействует с другими широко используемыми лекарственными препаратами, потенциально влияя на их метаболизм и эффект.

[0006] Сохраняется неудовлетворенная медицинская потребность в более безопасной и более эффективной терапии и схемах лечения АД умеренной или тяжелой степени, особенно для пациентов, у которых циклоспорин не контролирует АД надлежащим образом, либо он не рекомендован для пациента по медицинским соображениям. Кроме того, существует потребность в терапевтических способах лечения и схемах лечения, которые обеспечивают улучшенный профиль безопасности с ограниченной токсичностью по сравнению с существующими видами лечения или обеспечивают более высокую переносимость или удобство для пациентов, таким образом можно улучшить соблюдение режима лечения пациентом.

КРАТКОЕ ОПИСАНИЕ ИЗОБРЕТЕНИЯ

[0007] В настоящем документе предложены способы, варианты применения и фармацевтические композиции антител к IL-13, таких как лебрикизумаб, для лечения атопического дерматита или уменьшения зуда, связанного с атопическим дерматитом. В настоящем документе также предложены дозы и режимы дозирования для способов и вариантов применения антител к IL-13, таких как лебрикизумаб, для лечения атопического дерматита или уменьшения зуда, связанного с атопическим дерматитом. В некоторых вариантах осуществления в настоящем документе предложены способы и варианты применения антител к IL-13 для лечения атопического дерматита или уменьшения зуда, связанного с атопическим дерматитом, у пациентов с атопическим дерматитом умеренной или тяжелой степени, у которых циклоспорин не контролирует АД надлежащим образом (например, неудовлетворительный ответ или непереносимость циклоспорина) или для которых циклоспорин не рекомендован по медицинским соображениям.

[0008] В одном аспекте в настоящем документе предложены способы лечения атопического дерматита умеренной или тяжелой степени или уменьшения зуда, связанного с атопическим дерматитом у нуждающегося в этом пациента, который имел неудовлетворительный ответ или непереносимость циклоспорина, либо циклоспорин не рекомендован для пациента по медицинским соображениям, которые включают введение пациенту фармацевтической композиции, содержащей антитело к IL-13. В некоторых вариантах осуществления в настоящем документе предложены способы лечения атопического дерматита умеренной или тяжелой степени или уменьшения зуда, которые включают выбор пациента, который имеет атопический дерматит умеренной или тяжелой степени и имел неудовлетворительный ответ или непереносимость циклоспорина, либо циклоспорин не рекомендован для пациента по медицинским соображениям, и введение пациенту фармацевтической композиции, содержащей антитело, которое связывается с IL-13 человека. В некоторых вариантах осуществления возраст пациента составляет 12 лет и более. В некоторых вариантах осуществления пациент имеет атопический дерматит умеренной или тяжелой степени в течение по меньшей мере года. В некоторых вариантах осуществления пациент имеет индекс площади и тяжести экземы (EASI) 16 или более, общую оценку исследователя (IGA) 3 или более и более 10% площади поверхности тела (ППТ), пораженной атопическим дерматитом, перед введением фармацевтической композиции.

[0009] В настоящем документе также предложены способы лечения атопического дерматита умеренной или тяжелой степени или уменьшения зуда, связанного с атопическим дерматитом, которые включают выбор пациента, который (i) имеет возраст 12 лет и более; (ii) имеет хронический атопический дерматит в соответствии с критериями Ханифина и Райки в течение более года; (iii) имеет индекс EASI 16 или выше; (iv) имеет оценку IGA 3 или выше; (v) имеет более 10% ППТ, пораженной атопическим дерматитом; (vi) имел неудовлетворительный ответ на топические кортикостероиды; и (vii) имел неудовлетворительный ответ или непереносимость циклоспорина, либо циклоспорин не рекомендован для пациента по медицинским соображениям, и введение пациенту фармацевтической композиции, содержащей антитело, которое связывается с IL-13 человека.

[0010] В некоторых вариантах осуществления циклоспорин представляет собой циклоспорин А (CsA). В некоторых вариантах осуществления у пациента наблюдался неудовлетворительный ответ на циклоспорин (например, CsA), например, по меньшей мере за 4 недели до введения фармацевтической композиции. В некоторых вариантах осуществления у пациента имелась непереносимость циклоспорина (например, CsA). В некоторых вариантах осуществления применение циклоспорина является нецелесообразным для пациента с медицинской точки зрения по одной из следующих причин: (i) медицинские противопоказания, (ii) применение лекарственных средств, запрещенных для одновременного использования, (iii) повреждение печени и/или повреждение почек, вызванное повышенной восприимчивостью к циклоспорину, (iv) повышенный риск серьезных инфекций, или (v) гиперчувствительность к активному веществу или эксципиентам циклоспорина. В некоторых вариантах осуществления пациент имел неудовлетворительный ответ на топические кортикостероиды.

[0011] В некоторых вариантах осуществления антитело к IL-13 связывается с IL-13 с высокой аффинностью и блокирует передачу сигналов через активный IL-4Ральфа / IL-13Ральфа1 гетеродимер. В некоторых вариантах осуществления антитело к IL-13 содержит вариабельную область тяжелой цепи (VH) и вариабельную область легкой цепи (VL), причем VH содержит HCDR1, содержащую SEQ ID NO: 1, HCDR2, содержащую SEQ ID NO: 2, и HCDR3, содержащую SEQ ID NO: 3, а VL содержит LCDR1, содержащую SEQ ID NO: 4, LCDR2, содержащую SEQ ID NO: 5, и LCDR3, содержащую SEQ ID NO: 6. В некоторых вариантах осуществления антитело к IL-13 содержит VH, содержащую SEQ ID NO: 7, и VL, содержащую SEQ ID NO: 8. В некоторых вариантах осуществления антитело к IL-13 содержит тяжелую цепь, содержащую SEQ ID NO: 9, и легкую цепь, содержащую SEQ ID NO: 10. В некоторых вариантах осуществления антитело к IL-13 представляет собой лебрикизумаб.

[0012] В некоторых вариантах осуществления фармацевтическая композиция содержит 250 мг или 500 мг антитела к IL-13. В некоторых вариантах осуществления фармацевтическую композицию вводят пациенту подкожно.

[0013] В некоторых вариантах осуществления пациенту вводят фармацевтическую композицию в течение периода около 16–52 недель. В некоторых вариантах осуществления пациенту вводят фармацевтическую композицию в течение периода

лечения (или индукционного периода), например, около 16 недель. В течение этого периода лечения, равного 16 неделям, пациенту вводят нагрузочную дозу фармацевтической композиции, содержащую 500 мг антитела, один раз каждые две недели в течение двух доз и последующую дозу фармацевтической композиции, содержащую 250 мг антитела, один раз каждые две недели в течение семи доз.

[0014] После завершения периода лечения или индукционного периода пациент переходит в период поддерживающей терапии, например в течение до 36 недель. В некоторых вариантах осуществления пациенту вводят поддерживающую дозу фармацевтической композиции, содержащую 250 мг антитела, один раз каждые две недели в течение периода поддерживающей терапии.

[0015] В другом аспекте в настоящем документе предложена фармацевтическая композиция, содержащая антитело к IL-13, для применения в лечении атопического дерматита умеренной или тяжелой степени или уменьшения зуда у пациента, у которого наблюдался неудовлетворительный ответ, либо применение циклоспорина является нецелесообразным для пациента с медицинской точки зрения. В настоящем документе также предложена фармацевтическая композиция, содержащая антитело к IL-13, для применения в лечении атопического дерматита умеренной или тяжелой степени или уменьшения зуда у пациента, который (i) имеет возраст 12 лет и более; (ii) имеет хронический атопический дерматит в соответствии с критериями Ханифина и Райки в течение более года; (iii) имеет индекс EASI 16 или выше; (iv) имеет оценку IGA 3 или выше; (v) имеет более 10% ППТ, пораженной атопическим дерматитом; (vi) имел неудовлетворительный ответ на топические кортикостероиды; и (vii) имел неудовлетворительный ответ или непереносимость циклоспорина, либо применение циклоспорина является нецелесообразным для пациента с медицинской точки зрения. В некоторых вариантах осуществления фармацевтическая композиция предназначена для подкожного введения пациенту.

[0016] В другом аспекте в настоящем документе предложены варианты применения фармацевтической композиции, содержащей антитело к IL-13, для получения лекарственного препарата для лечения атопического дерматита умеренной или тяжелой степени или уменьшения зуда у пациента, у которого наблюдался неудовлетворительный ответ, либо применение циклоспорина является нецелесообразным для пациента с

медицинской точки зрения. В настоящем документе также предложены варианты применения фармацевтической композиции, содержащей антитело к IL-13, для получения лекарственного препарата для лечения atopического дерматита умеренной или тяжелой степени или уменьшения зуда у пациента, который (i) имеет возраст 12 лет и более; (ii) имеет хронический atopический дерматит в соответствии с критериями Ханифина и Райки в течение более года; (iii) имеет индекс EASI 16 или выше; (iv) имеет оценку IGA 3 или выше; (v) имеет более 10% ППТ, пораженной atopическим дерматитом; (vi) имел неудовлетворительный ответ на топические кортикостероиды; и (vii) имел неудовлетворительный ответ или непереносимость циклоспорина, либо применение циклоспорина является нецелесообразным для пациента с медицинской точки зрения. В некоторых вариантах осуществления фармацевтическая композиция предназначена для подкожного введения пациенту.

[0017] В некоторых вариантах осуществления способы, варианты применения и фармацевтические композиции, описанные в настоящем документе, дополнительно включают введение пациенту одного или более топических кортикостероидов. В некоторых вариантах осуществления топический кортикостероид представляет собой триамцинолона ацетонид, гидрокортизон или комбинацию триамцинолона ацетонида и гидрокортизона. В некоторых вариантах осуществления топические кортикостероиды вводят одновременно с антителом к IL-13.

КРАТКОЕ ОПИСАНИЕ ГРАФИЧЕСКИХ МАТЕРИАЛОВ

[0018] На Фиг. 1 представлена принципиальная схема дизайна исследования фазы 3, как описано в примере 1.

ПОДРОБНОЕ ОПИСАНИЕ

[0019] В настоящем документе предложены способы, варианты применения и фармацевтические композиции антител к IL-13 для лечения atopического дерматита или уменьшения зуда, связанного с atopическим дерматитом. В настоящем документе также предложены дозы и режимы дозирования для способов и вариантов применения антител к IL-13 для лечения atopического дерматита или уменьшения зуда, связанного с atopическим дерматитом. В некоторых вариантах осуществления в настоящем документе

предложены способы и варианты применения антител к IL-13 для лечения атопического дерматита или уменьшения зуда, связанного с атопическим дерматитом, у пациентов с атопическим дерматитом умеренной или тяжелой степени, у которых циклоспорин не контролирует АД надлежащим образом (например, неудовлетворительный ответ или непереносимость циклоспорина) или для которых циклоспорин не рекомендован по медицинским соображениям.

[0020] В одном аспекте в настоящем документе предложены способы лечения атопического дерматита умеренной или тяжелой степени или уменьшения зуда, связанного с атопическим дерматитом, у пациента, который имел неудовлетворительный ответ или непереносимость циклоспорина, либо циклоспорин не рекомендован для пациента по медицинским соображениям, которые включают введение пациенту фармацевтической композиции, содержащей антитело к IL-13. В некоторых вариантах осуществления в настоящем документе предложены способы лечения атопического дерматита умеренной или тяжелой степени или уменьшения зуда, которые включают выбор пациента, который имеет атопический дерматит умеренной или тяжелой степени и имел неудовлетворительный ответ или непереносимость циклоспорина, либо циклоспорин не рекомендован для пациента по медицинским соображениям, и введение пациенту фармацевтической композиции, содержащей антитело, которое связывается с IL-13 человека. В некоторых вариантах осуществления возраст пациента составляет 12 лет и более. В некоторых вариантах осуществления пациент имеет атопический дерматит умеренной или тяжелой степени в течение по меньшей мере года. В некоторых вариантах осуществления пациент имеет индекс EASI 16 или более, оценку IGA 3 или более и более 10% ППТ, пораженной атопическим дерматитом, перед введением фармацевтической композиции.

[0021] В настоящем документе также предложены способы лечения атопического дерматита умеренной или тяжелой степени или уменьшения зуда, связанного с атопическим дерматитом, которые включают выбор пациента, который (i) имеет возраст 12 лет и более; (ii) имеет хронический атопический дерматит в соответствии с критериями Ханифина и Райки в течение более года; (iii) имеет индекс EASI 16 или выше; (iv) имеет оценку IGA 3 или выше; (v) имеет более 10% ППТ, пораженной атопическим дерматитом; (vi) имел неудовлетворительный ответ на топические кортикостероиды; и (vii) имел

неудовлетворительный ответ или непереносимость циклоспорина, либо циклоспорин не рекомендован для пациента по медицинским соображениям, и введение пациенту фармацевтической композиции, содержащей антитело, которое связывается с IL-13 человека.

[0022] В некоторых вариантах осуществления циклоспорин представляет собой циклоспорин А (CsA). В некоторых вариантах осуществления у пациента наблюдался неудовлетворительный ответ на циклоспорин (например, CsA), например, по меньшей мере за 4 недели до введения фармацевтической композиции. В некоторых вариантах осуществления у пациента имелась непереносимость циклоспорина (например, CsA). В некоторых вариантах осуществления применение циклоспорина является нецелесообразным для пациента с медицинской точки зрения по одной из следующих причин: (i) медицинские противопоказания, (ii) применение лекарственных средств, запрещенных для одновременного использования, (iii) повреждение печени и/или повреждение почек, вызванное повышенной восприимчивостью к циклоспорину, (iv) повышенный риск серьезных инфекций, или (v) гиперчувствительность к активному веществу или эксципиентам циклоспорина. В некоторых вариантах осуществления пациент имел неудовлетворительный ответ на топические кортикостероиды.

[0023] В некоторых вариантах осуществления пациент ранее получал дупилумаб, моноклональное антитело к IL-4R α , для лечения атопического дерматита умеренной или тяжелой степени. В некоторых вариантах осуществления пациент ранее не получал дупилумаб.

[0024] В некоторых вариантах осуществления атопический дерматит умеренной или тяжелой степени может быть определен с помощью критериев Ханифина и Райки. Диагностические критерии Ханифина и Райки описаны в Acta Derm Venereol (Stockh) 1980; Suppl 92:44-7. Для установления диагноза атопического дерматита пациент должен иметь по меньшей мере три «основных признаков» и три или более второстепенных признаков, которые перечислены ниже. Основные признаки включают зуд, типичную морфологию и распространенность, такую как лихенификация или линейность изгибов, хронический или хронически-рецидивирующий дерматит, а также личный или семейный анамнез атопии, такой как астма, аллергический ринит, атопический дерматит. К второстепенным признакам относятся ксероз, ихтиоз, гиперлинейность ладоней или

волосистой кератоз, реакция немедленного типа (тип 1) кожных проб, повышенный уровень IgE в сыворотке, ранний возраст начала заболевания, склонность к кожным инфекциям (особенно *S. aureus* и *Herpes simplex*), нарушенный клеточно-опосредованный иммунитет, склонность к неспецифическому дерматиту кистей или стоп, экзема сосков, хейлит, рецидивирующий конъюнктивит, складка Денни-Моргана под глазами, кератоконус, передняя субкапсулярная катаракта, затемнение орбиты, бледность/покраснение лица, себорейная экзема, складки шеи спереди и зуд при потоотделении. Дополнительные второстепенные признаки включают непереносимость шерсти и липидных растворителей, перифолликулярную акцентуацию, пищевую непереносимость, течение заболевания под влиянием факторов окружающей среды или эмоций, а также белый дермографизм / замедленное побледнение.

[0025] Тяжесть атопического дерматита также может быть определена в соответствии с «критериями Райки и Лангеланда», как описано в Rajka G and Langeland T, *Acta Derm Venereol (Stockh)* 1989; 144(Suppl):13–4. Три категории оценки тяжести заболевания оценивают по шкале от 1 до 3: i) площадь пораженной площади тела, ii) течение, например, более или менее 3 месяцев в течение одного года, либо непрерывное течение, и iii) интенсивность в диапазоне от легкого зуда до тяжелого зуда, обычно нарушающего ночной сон. Допустимы оценки 1,5 или 2,5. Общую тяжесть заболевания определяют суммой индивидуальных баллов по трем категориям оценки заболевания, а тяжесть определяют суммой этих баллов, при этом легкая определяется как общая сумма баллов 3–4, средняя – как сумма 4,5–7,5, а тяжелая – как сумма баллов 8–9.

[0026] Антитела к IL-13, подходящие для применения в способах и вариантах применения, предложенных в настоящем документе, были описаны ранее, например в WO2005062967. В некоторых вариантах осуществления антитело к IL-13 связывается с IL-13 с высокой аффинностью и блокирует передачу сигналов через активный IL-4Ральфа / IL-13Ральфа1 гетеродимер. В некоторых вариантах осуществления антитело к IL-13 содержит вариабельную область тяжелой цепи (VH) и вариабельную область легкой цепи (VL), причем VH содержит HCDR1, содержащую SEQ ID NO: 1, HCDR2, содержащую SEQ ID NO: 2, и HCDR3, содержащую SEQ ID NO: 3, а VL содержит LCDR1, содержащую SEQ ID NO: 4, LCDR2 содержащую SEQ ID NO: 5, и LCDR3, содержащую SEQ ID NO: 6. В некоторых вариантах осуществления антитело к IL-13 содержит VH,

содержащую SEQ ID NO: 7, и VL, содержащую SEQ ID NO: 8. В некоторых вариантах осуществления антитело к IL-13 содержит тяжелую цепь, содержащую SEQ ID NO: 9, и легкую цепь, содержащую SEQ ID NO: 10. В некоторых вариантах осуществления антитело к IL-13 представляет собой лебрикизумаб. Аминокислотные последовательности лебрикизумаба показаны в таблице 1. С-концевое отсечение антител IgG может произойти, когда одна или две С-концевые аминокислоты удаляются из тяжелой цепи антител IgG. Например, если присутствует С-концевой лизин (K), он может быть отсечен или вырезан из тяжелой цепи. Кроме того, предпоследний глицин (G) также может быть отсечен или вырезан из тяжелой цепи. Кроме того, может происходить модификация N-концевой аминокислоты IgG. Например, N-концевой глутамин (Q) или глутаминовая кислота (E) могут спонтанно циклизироваться в пироглутамат (pE). SEQ ID NO: 9 отражает эти потенциальные модификации тяжелой цепи лебрикизумаба.

[0027] Таблица 1. Последовательности лебрикизумаба

SEQ ID NO:	Описание	Последовательность
1	HCDR1 лебрикизумаба	AYSVN
2	HCDR2 лебрикизумаба	MIWGDGKIVYNSALKS
3	HCDR3 лебрикизумаба	DGYYPYAMDN
4	LCDR1 лебрикизумаба	RASKSVDSYGNSFMH
5	LCDR2 лебрикизумаба	LASNLES
6	LCDR3 лебрикизумаба	QQNNEDPRT
7	Вариабельная область тяжелой цепи (VH) лебрикизумаба:	VTLRESGPALVKPTQTLTLCTVSGFSLSAYSVNWI RQPPGKALEWLAMIWGDGKIVYNSALKSRLTISKD TSKNQVVLMTNMDPVDATYYCAGDGYYPYAM DNWGQGS�TVSS
8	Вариабельная область легкой цепи (VL)	DIVMTQSPDLSVSLGERATINCRASKSVDSYGNSF MHWYQQKPGQPPKLLIYLASNLESGVPDRFSGSGS GTDFTLTISSLQAEDVAVYYCQQNNEDPRTFGGGT

	лебрикизумаба:	KVEIK
9	Тяжелая цепь (HC) лебрикизумаба	<p>Xaa1 VTLRESGPALVKPTQTLTLCTVSGFSLSAYSV NWIRQPPGKALEWLAMIWGDGKIVYNSALKSRLTI SKDTSKNQVVLMTNMDPVDATYYCAGDGYYP YAMDNWGQGLVTVSSASTKGPSVFPLAPCSRSTS ESTAALGCLVKDYFPEPVTVSWNSGALTSGVHTFP AVLQSSGLYSLSSVVTVPSSSLGKTYTCNVDHKPS NTKVDKRVESKYGPPCPPCPAPEFLGGPSVFLFPPK PKDTLMISRTPEVTCVVDVDSQEDPEVQFNWYVD GVEVHNAKTKPREEQFNSTYRVVSVLTVLHQDWL NGKEYKCKVSNKGLPSSIEKTISKAKGQPREPQVYV LPPSQEEMTKNQVSLTCLVKGFYPSDIAVEWESNG QPENNYKTTTPVLDSGDGSFFLYSRLTVDKSRWQEG NVFSCSVMHREALHNHYTQKSLSLSSLXaa2Xaa3</p> <p>где Xaa1 представляет собой Q, pE или отсутствует; Xaa2 представляет собой G или отсутствует; Xaa3 представляет собой K или отсутствует;</p>
10	Легкая цепь (LC) лебрикизумаба	<p>DIVMTQSPDLSVSLGERATINCRASKSVDSYGNFS MHWYQQKPGQPPELLIYLAASNLGVPDRFSGSGS GTDFTLTISSLQAEDVAVYYCQQNNEDPRTFGGGT KVEIKRTVAAPSVFIFPPSDEQLKSGTASVVCLLNN FYPREAKVQWKVDNALQSGNSQESVTEQDSKDSST YLSSTLTLSKADYEEKHKVYACEVTHQGLSSPVTK SFNRGEC</p>

[0028] Антитела к IL-13, например лебрикизумаб, могут быть включены вместе с подходящими носителями или эксципиентами в фармацевтическую композицию, подходящую для введения пациентам. Например, антитела к IL-13, например лебрикизумаб, могут быть включены в фармацевтическую композицию, как описано в WO 2013/066866. Фармацевтическая композиция может содержать 100 мг, 150 мг, 200 мг, 250 мг, 300 мг, 350 мг, 400 мг, 450 мг или 500 мг антитела к IL-13. В некоторых вариантах осуществления фармацевтическая композиция содержит 250 мг или 500 мг антитела к IL-13. В некоторых вариантах осуществления концентрация антитела к IL-13 в фармацевтической композиции составляет от 100 мг/мл до 150 мг/мл, например 125 мг/мл. Фармацевтическая композиция может также содержать от 5 мМ до 40 мМ гистидинового буфера, pH от 5,4 до 6,0. В некоторых вариантах осуществления фармацевтическая

композиция дополнительно содержит полиол (например, сахар), который имеет концентрацию от 100 мМ до 200 мМ, и/или поверхностно-активное вещество (например, полисорбат 20), которое имеет концентрацию от 0,01% до 0,1%. В одном варианте осуществления фармацевтическая композиция содержит 125 мг/мл антитела к IL-13 (например, лебрикизумаба), 20 мМ гистидин-ацетатного буфера, рН 5,7, 175 мМ сахарозы и 0,03% полисорбата 20.

[0029] В некоторых вариантах осуществления фармацевтическую композицию вводят пациенту подкожно. Фармацевтическую композицию можно вводить пациенту с частотой дозирования около одного раза в неделю, один раз каждые две недели, один раз каждые три недели, один раз каждые четыре недели, один раз каждые пять недель, один раз каждые шесть недель или один раз каждые восемь недель. В некоторых вариантах осуществления фармацевтическую композицию вводят пациенту один раз каждые две недели или один раз каждые четыре недели. В некоторых вариантах осуществления фармацевтическую композицию, содержащую 250 мг или 500 мг антитела к IL-13, вводят пациенту подкожно один раз каждые две недели или один раз каждые четыре недели.

[0030] В некоторых вариантах осуществления фармацевтическую композицию вводят пациенту с использованием устройства для подкожного введения. Устройство для подкожного введения может быть выбрано из предварительно заполненного шприца, одноразового шприца-ручки, устройства-микроиглы, микроинфузионного устройства, безыгольного устройства для инъекций или автоматического инжектора. Различные устройства для подкожного введения, включая автоматические инжекторы, известны в данной области техники и доступны в продаже. Примеры устройств включают, без ограничений, предварительно заполненные шприцы (такие как BD HYPAK SCF®, READYFILL™ и STERIFILL SCF™ от Becton Dickinson; сополимерные предварительно заполненные шприцы CLEARSHOT™ от Baxter; и предварительно заполненные шприцы Daikyo Seiko CRYSTAL ZENITH® от West Pharmaceutical Services); одноразовые шприц-ручки, такие как BD Pen от Becton Dickinson; сверхострые устройства и микроиглы (такие как INJECT-EASE™ и микроинфузионные устройства от Becton Dickinson; и H-PATCH™ от Valeritas), а также безыгольные устройства для инъекций (такие как BIOJECTOR® и IJECT® от Bioject; и SOF-SERTER® и устройства-пластыри от Medtronic). В некоторых вариантах осуществления устройство для подкожного введения представляет собой

автоматический инжектор, описанный в WO 2008/112472, WO 2011/109205, WO 2014/062488 и/или WO 2016/089864.

[0031] В некоторых вариантах осуществления пациенту вводят фармацевтическую композицию в течение периода около 16–52 недель, например 16 недель, 20 недель, 24 недель, 28 недель, 32 недель, 36 недель, 40 недель, 44 недель, 48 недель, 52 недель.

[0032] В некоторых вариантах осуществления пациенту вводят фармацевтическую композицию в течение периода лечения (или индукционного периода) около 16 недель. В течение периода лечения 16 недель пациенту вводят нагрузочную дозу, содержащую 500 мг антитела, один раз каждые две недели в течение двух доз (например, на исходном уровне (неделе 0) и неделе 2) и последующую дозу, содержащую 250 мг антитела, один раз каждые две недели в течение семи доз (например, на неделе 4, неделе 6, неделе 8, неделе 10, неделе 12, неделе 14 и неделе 16).

[0033] Во время и после периода лечения пациент может оцениваться по одной или более характеристикам шкалы тяжести заболевания атопическим дерматитом (ADDSM), которые задают определенные признаки, симптомы, характеристики или параметры, которые связаны с атопическим дерматитом и которые могут быть оценены количественно или качественно. Примеры ADDSM включают, без ограничений, индекс площади и тяжести экземы (EASI), общую оценку исследователя (IGA), площадь поверхности тела (ППТ), шкалу оценки атопического дерматита (SCORAD), числовую рейтинговую шкалу зуда (NRS), шкалу дефицита сна, показатель NRS для кожной боли, общую оценку тяжести проявлений экземы пациентом (POEM), дерматологический индекс качества жизни (DLQI), дерматологический индекс качества жизни ребенка (CDLQI), показатель DLQI-Relevant (DLQI-R), оценку здоровья по пяти показателям от Всемирной организации здравоохранения (WHO-5), оценку атопической экземы (RECAP), оценку по анкете удовлетворенности лечением для лекарств из 9 пунктов (TSQM-9).

[0034] ADDSM можно измерять на исходном уровне (до введения фармацевтической композиции) и в одной или более временных точках после введения фармацевтической композиции. Например, ADDSM можно измерять в конце недели 1, недели 2, недели 3, недели 4, недели 5, недели 6, недели 7, недели 8, недели 9, недели 10, недели 11,

недели 12, недели 13, недели 14, недели 15, недели 16 или больше после исходного лечения фармацевтической композицией. Разницу между значением ADDSM в конкретный момент времени после начала лечения и значением ADDSM на исходном уровне используют для установления того, произошло ли улучшение (например, уменьшение) показателей ADDSM.

[0035] «Индекс площади и тяжести экземы» или EASI представляет собой проверенный показатель, используемый в клинических условиях для оценки тяжести и распространенности АД (Hanifin et al., *Exp Dermatol.* 2001; 10:11-18). EASI представляет собой составной индекс с баллами от 0 до 72, причем более высокие значения указывают на более тяжелое и/или распространенное заболевание. Врач или другой медицинский работник может оценить тяжесть эритемы, уплотнений / образования папул, эксфолиации и лихенификации по шкале от 0 (отсутствует) до 3 (тяжелая степень) для каждой из 4 областей тела: головы и шеи, туловища, верхних конечностей и нижних конечностей, при этом допускаются половины баллов. Кроме того, степень поражения АД в каждой из 4 областей тела можно оценить в процентах от площади поверхности тела головы, туловища, верхних и нижних конечностей и преобразовать в баллы от 0 до 6. Общий балл (0–72) присваивают на основании суммы общих показателей для каждой из четырех оценок области тела.

[0036] «Общая оценка исследователя» или IGA представляет собой меру оценки, используемую во всем мире для оценки степени тяжести АД (Simpson E, et al. *J Am Acad Dermatol.* 2020;83(3):839-846). Он основан на 5-балльной шкале от 0 (отсутствует) до 4 (тяжелая степень), а оценку выбирают с использованием описательных характеристик, которые лучше всего описывают общий внешний вид поражений в данный момент времени (см. таблицу 2).

Таблица 2. Общая оценка исследователя

Оценка	Степень	Определение
0	Отсутствует	Незначительное, остаточное обесцвечивание; отсутствие покраснения или утолщений / образования папул; отсутствие экссудации / образования струпьев; отсутствие отека.
1	Практически отсутствует	Следовая светло-розовая эритема с едва заметными уплотнениями/папулами, а экссудация / образование

Оценка	Степень	Определение
		Струпьев отсутствует; отсутствие отека.
2	Легкая	Светло-розовая эритема с папулами и отеком, заметными при пальпации, а экссудация / образования струпьев отсутствует; минимально выраженные уплотнения.
3	Средняя	Розово-красная эритема с выраженным отеком кожных папул и бляшек; могут иметь место некоторая экссудация / образование струпьев; определяемые при пальпации уплотнения.
4	Тяжелая	Глубокая/ярко-красная эритема со значительным отеком и явными приподнятыми границами папул и бляшек с экссудацией / образованием струпьев; значительные уплотнения.

[0037] При оценке площади поверхности тела (ППТ) определяют степень заболевания или поражения кожи в отношении АД и выражают в процентах от общей площади тела. ППТ выполняет врач или другой медицинский работник, используя правило о том, что ладонь пациента составляет около 1% ППТ.

[0038] «Шкала оценки атопического дерматита» или SCORAD представляет собой валидированный клинический инструмент для оценки степени тяжести и интенсивности АД, разработанный Европейской специальной группой по атопическому дерматиту (Консенсусный отчет Европейской специальной группы по атопическому дерматиту). *Dermatology*. 1993;186(1):23-31). Оценке подлежат 3 компонента: (i) степень АД оценивают в виде процента для каждой определенной области тела и регистрируют как сумму всех областей с оценкой в диапазоне от 0 до 100; (ii) часть шкалы SCORAD в отношении интенсивности состоит из 6 пунктов: покраснение, отек, экссудация/образование струпьев, царапины, утолщение/лихенификация кожи, сухость. Каждый элемент оценивают следующим образом: отсутствует (0), легкая (1), средняя (2) или тяжелая степень (3) (максимум 18 баллов); (iii) субъективную оценку зуда и бессонницы регистрируют для каждого симптома с использованием визуально-аналоговой шкалы (ВАШ), где 0 — отсутствие зуда (или бессонницы), а 10 — наихудшая представимая степень зуда (или бессонницы; с максимальным возможным показателем, равным 20). Формула индекса SCORAD выглядит следующим образом: $A/5 + 7B/2 + C$. В этой формуле А обозначает степень (0–100), В обозначает интенсивность (0–18), а С

обозначает субъективные симптомы (0–20). Максимальная оценка по шкале SCORAD составляет 103.

[0039] Цифровая рейтинговая шкала (NRS) зуда — это 11-балльная шкала, используемая пациентами (и, если применимо, с помощью родителей/лица, осуществляющего уход, в случае необходимости) для оценки наибольшей степени тяжести зуда за последние 24 часа, где 0 означает «отсутствие зуда», а 10 — «наихудшую предствимую степень зуда» (Phan NQ, et al. *Acta Derm Venereol* 2012; 92: 502-507). Оценки регистрируются пациентом ежедневно до недели 16 и еженедельно, начиная с недели 16, с помощью электронного дневника. Исходный показатель зуда по NRS определяют на основании среднего значения зуда по NRS за день в течение 7 дней, непосредственно предшествующих исходному уровню. Для этого вычисления необходимы по меньшей мере 4 ежедневные оценки за 7 дней, непосредственно предшествующих исходному показателю.

[0040] Цифровая рейтинговая шкала (NRS) кожной боли — это 11-балльная шкала, заполняемая пациентами (и, если применимо, с помощью родителей/ лица, осуществляющего уход, в случае необходимости) для оценки наибольшей степени тяжести кожной боли (например, дискомфорта или болезненных ощущений) за последние 24 часа, где 0 означает «отсутствие боли», а 10 — «наихудшую предствимую степень боли» Newton L, et al. *J Patient Rep Outcomes*. 2019 Jul 16; 3:42). Оценки регистрируются пациентом ежедневно до недели 16 и еженедельно, начиная с недели 16, с помощью электронного дневника. Исходный показатель кожной боли по NRS определяют на основании среднего значения кожной боли по NRS за день в течение 7 дней, непосредственно предшествующих исходному показателю. Для этого вычисления необходимы по меньшей мере 4 ежедневные оценки за 7 дней, непосредственно предшествующих исходному показателю.

[0041] Шкала дефицита сна оценивает сон пациента по 5-балльной шкале Ликерта для оценки нарушения сна (оценки варьируются от 0 [совсем нет], 1 [немного], 2 [умеренно], 3 [довольно сильно] до 4 [вообще невозможно заснуть]). Пациенты проводят оценку с помощью инструмента для сообщаемых пациентом результатов (PRO), например, электронного дневника.

[0042] Оценка тяжести проявлений экземы пациентом (РОЕМ) представляет собой утвержденную анкету из 7 пунктов, заполняемую пациентом (и, если применимо, с помощью родителей/лица, осуществляющего уход, в случае необходимости) для оценки симптомов заболевания (Centre of Evidence Based Dermatology. РОЕМ — Patient Oriented Eczema Measure. <https://www.nottingham.ac.uk/research/groups/cebd/resources/poem.aspx>). Пациентов просят ответить на вопросы о сухости кожи, зуде, шелушении, растрескивании, дефиците сна, кровотечении и плаче. Все ответы имеют одинаковый вес с общим возможным значением от 0 до 28 (ответы оценивают следующим образом: ни одного дня = 0; 1–2 дня = 1; 3–4 дня = 2; 5–6 дней = 3; каждый день = 4). Высокий показатель указывает на плохое качество жизни. Ответы по РОЕМ записывают еженедельно с помощью электронного дневника.

[0043] Дерматологический индекс качества жизни (DLQI) представляет собой утвержденный опросник из 10 пунктов, заполняемый пациентом или лицом, осуществляющим уход, используемый для оценки влияния кожных заболеваний на качество жизни пациента (Finlay, A. Y. and Khan, G. K. 1994. *Clinical and Experimental Dermatology* 1993 Sep 23; 19:210-216). 10 вопросов охватывают следующие темы: симптомы, смущение, покупки и домашние дела, одежда, общение и досуг, спорт, работа или учеба, близкие отношения, секс и лечение в течение предыдущей недели. Каждый вопрос оценивают по шкале от 0 до 3 («совсем нет», «немного», «много» и «очень сильно»), что обеспечивает общий балл от 0 до 30. Высокий показатель указывает на плохое качество жизни.

[0044] Для подростков в возрасте до 16 лет используется детский опросник DLQI (CDLQI), который основан на наборе из 10 вопросов, отличных от вопросов DLQI (Lewis-Jones MS, Finlay AY. *British Journal of Dermatology*, 1995; 132:942-949).

[0045] Шкала DLQI-Relevant (DLQI-R) представляет собой недавно разработанную шкалу оценки, которая корректирует общий балл опросника DLQI с учетом количества нерелевантных ответов (НРО), указанных пациентом. (Rencz F, et al. *Br J Dermatol*. 2020;182(5):1167-1175).

[0046] Оценка здоровья по пяти показателям от Всемирной организации здравоохранения (WHO-5) представляет собой показатель текущего психического благополучия, оцениваемый самостоятельно, охватывающий 5 позитивно

сформулированных пунктов, связанных с позитивным настроением (хорошее настроение, расслабление), жизненной силой (активность и пробуждение, человек свежий и отдохнувший) и интересами в целом (способность интересоваться чем-либо). (Торр CW, et al. *Psychother Psychosom.* 2015;84(3):167-176.). Каждый элемент оценивают по 6-балльной шкале Ликерта от 0 (никогда) до 5 (всегда). Исходные показатели трансформируют в балл от 0 до 100, при этом более низкие оценки указывают на худший уровень.

[0047] Оценка атопической экземы (RECAP) представляет собой заполняемый пациентом опросник из 7 пунктов для определения контроля над экземой за предыдущую неделю (Howells, L., et al. *British Journal of Dermatology* 2019; 183:524-536). Каждый элемент оценивают по 5-балльной шкале Ликерта от 0 (очень хорошо) до 4 (очень плохо). Более высокий показатель указывает на худший опыт контроля над экземой.

[0048] Оценка по анкете удовлетворенности лечением для лекарств из 9 пунктов (TSQM-9) — это показатель из 9 пунктов, который оценивает наиболее распространенные параметры, которые пациенты используют для оценки своего лечения (т. е. общее удовлетворение, эффективность и удобство) (Bharmal M, et al. *Health Qual Life Outcomes.* 2009;7:36). Результаты для каждой шкалы представлены от 0 до 100, где более высокие оценки представляют более высокий уровень удовлетворенности.

[0049] В некоторых вариантах осуществления индекс EASI у пациента определяют после периода лечения, например на неделе 16. В некоторых вариантах осуществления индекс EASI пациента, определенный после периода лечения, снижается на 50% или более по сравнению с индексом EASI, определенным до введения первой нагрузочной дозы антитела, что означает, что пациент достиг значения EASI 50. В некоторых вариантах осуществления индекс EASI пациента, определенный после периода лечения, снижается на 75% или более по сравнению с индексом EASI, определенным до введения первой нагрузочной дозы антитела, что означает, что пациент достиг значения EASI 75. В некоторых вариантах осуществления индекс EASI пациента, определенный после периода лечения, снижается на 90% или более по сравнению с индексом EASI, определенным до введения первой нагрузочной дозы антитела, что означает, что пациент достиг значения EASI 90.

[0050] В некоторых вариантах осуществления оценку IGA у пациента определяют после периода лечения. В некоторых вариантах осуществления оценка IGA пациента,

определенная после периода лечения, составляет 0 или 1, и оценка IGA, определенная после периода лечения, снижена на 2 балла или более по сравнению с оценкой IGA, определенной до введения первой нагрузочной дозы антитела.

[0051] В некоторых вариантах осуществления оценку зуда по NRS у пациента определяют после периода лечения. В некоторых вариантах осуществления оценка зуда по NRS у пациента, определенная после периода лечения, снижена на 4 балла или более по сравнению с оценкой зуда по NRS, определенной до введения первой нагрузочной дозы антитела.

[0052] После завершения периода лечения или индукционного периода пациент переходит в период поддерживающей терапии. Период поддерживающей терапии может составлять до 36 недель (например, около 4 недель, 8 недель, 12 недель, 16 недель, 20 недель, 24 недели, 28 недель, 32 недели, 36 недель). В некоторых вариантах осуществления пациенту вводят поддерживающую дозу фармацевтической композиции, содержащую 250 мг антитела, один раз каждые две недели в течение периода поддерживающей терапии.

[0053] Во время и после периода поддерживающей терапии пациента оценивают по одной или более характеристикам ADDSM, например EASI, IGA, BSA, SCORAD, зуд по NRS, шкала дефицита сна, оценка кожной боли по NRS, общая оценка POEM, оценка DLQI, CDLQI, оценка DLQI-R, оценка WHO-5, оценка RECAP, оценка TSQM-9. ADDSM можно измерить в начале периода поддерживающей терапии и в один или более моментов времени в течение периода поддерживающей терапии. Например, ADDSM можно измерить в конце недели 1, на неделе 2, неделе 3, неделе 4, неделе 5, неделе 6, неделе 7, неделе 8, неделе 9, неделе 10, неделе 11, неделе 12, неделе 13, неделе 14, неделе 15, неделе 16, неделе 17, неделе 18, неделе 19, неделе 20, неделе 21, неделе 22, неделе 23, неделе 24, неделе 25, неделе 26, неделе 27, неделе 28, неделе 29, неделе 30, неделе 31, неделе 32, неделе 33, неделе 34, неделе 35 или неделе 36 периода поддерживающей терапии. Разницу между значением ADDSM в конкретный момент времени в течение периода поддерживающей терапии и значением ADDSM в начале периода поддерживающей терапии используют для установления того, произошло ли улучшение (например, уменьшение) показателей ADDSM.

[0054] В некоторых вариантах осуществления индекс EASI у пациента определяют во время периода поддерживающей терапии или после него. В некоторых вариантах осуществления пациент достиг индекса EASI 50, EASI 75 или EASI 90 во время периода поддерживающей терапии или после него по сравнению с индексом EASI, определенным после периода лечения. В некоторых вариантах осуществления оценку IGA у пациента определяют во время периода поддерживающей терапии или после него. В некоторых вариантах осуществления оценка IGA пациента, определенная во время периода поддерживающей терапии или после него, составляет 0 или 1, и оценка IGA, определенная во время периода поддерживающей терапии или после него, снижена на 2 балла или более по сравнению с оценкой IGA, определенной после периода лечения. В некоторых вариантах осуществления оценку зуда по NRS у пациента определяют во время периода поддерживающей терапии или после него. В некоторых вариантах осуществления оценка зуда по NRS у пациента, определенная во время периода поддерживающей терапии или после него, снижена на 4 балла или более по сравнению с оценкой зуда по NRS, определенной после периода лечения.

[0055] В другом аспекте в настоящем документе предложена фармацевтическая композиция, содержащая антитело к IL-13, для применения в лечении атопического дерматита умеренной или тяжелой степени или уменьшения зуда у пациента, у которого наблюдался неудовлетворительный ответ, либо применение циклоспорина является нецелесообразным для пациента с медицинской точки зрения. В настоящем документе также предложена фармацевтическая композиция, содержащая антитело к IL-13, для применения в лечении атопического дерматита умеренной или тяжелой степени или уменьшения зуда у пациента, который (i) имеет возраст 12 лет и более; (ii) имеет хронический атопический дерматит в соответствии с критериями Ханифина и Райки в течение более года; (iii) имеет индекс EASI 16 или выше; (iv) имеет оценку IGA 3 или выше; (v) имеет более 10% ППТ, пораженной атопическим дерматитом; (vi) имел неудовлетворительный ответ на топические кортикостероиды; и (vii) имел неудовлетворительный ответ или непереносимость циклоспорина, либо применение циклоспорина является нецелесообразным для пациента с медицинской точки зрения. В некоторых вариантах осуществления фармацевтическая композиция предназначена для подкожного введения пациенту.

[0056] В другом аспекте в настоящем документе предложены варианты применения фармацевтической композиции, содержащей антитело к IL-13, для получения лекарственного препарата для лечения atopического дерматита умеренной или тяжелой степени или уменьшения зуда у пациента, у которого наблюдался неудовлетворительный ответ, либо применение циклоспорина является нецелесообразным для пациента с медицинской точки зрения. В настоящем документе также предложены варианты применения фармацевтической композиции, содержащей антитело к IL-13, для получения лекарственного препарата для лечения atopического дерматита умеренной или тяжелой степени или уменьшения зуда у пациента, который (i) имеет возраст 12 лет и более; (ii) имеет хронический atopический дерматит в соответствии с критериями Ханифина и Райки в течение более года; (iii) имеет индекс EASI 16 или выше; (iv) имеет оценку IGA 3 или выше; (v) имеет более 10% ППТ, пораженной atopическим дерматитом; (vi) имел неудовлетворительный ответ на топические кортикостероиды; и (vii) имел неудовлетворительный ответ или непереносимость циклоспорина, либо применение циклоспорина является нецелесообразным для пациента с медицинской точки зрения. В некоторых вариантах осуществления фармацевтическая композиция предназначена для подкожного введения пациенту.

[0057] В некоторых вариантах осуществления способы и варианты применения, описанные в настоящем документе, дополнительно включают введение пациенту одного или более топических кортикостероидов. Примеры топических кортикостероидов включают, без ограничений, триамцинолона ацетонид, гидрокортизон или комбинацию триамцинолона ацетонида и гидрокортизона. Триамцинолона ацетонид, как правило, поставляется в концентрации 0,1% в креме, а гидрокортизон обычно поставляется в концентрации 1% или 2,5% в креме. Некоторые топические кортикостероиды считаются очень высокоактивными, например бетаметазона дипропионат, клобетазола пропионат, дифлоразона диацетат, флуоцинонид и галобетазола пропионат. Некоторые топические кортикостероиды считаются высокоактивными, например амцинонид, дезоксиметазон, галцинонид и триамцинолона ацетонид. Некоторые топические кортикостероиды считаются обладающими средней активностью, такие как, например, бетаметазона валерат, клокортолона пивалат, флуоцинолона ацетонид, флурандренолид, флуоцинонид, флутиказона пропионат, гидрокортизона бутират, гидрокортизона валерат, мометазона

фуроат и предникарбат. Некоторые топические кортикостероиды считаются низкоактивными, такие как, например алклометазона дипропионат, дезонид и гидрокортизон. ТКС можно наносить на пораженные области один раз в день, два раза в день, три раза в день или по мере необходимости. В некоторых вариантах осуществления пациент неудовлетворительно контролируется топическими кортикостероидами. В некоторых вариантах осуществления топический кортикостероид представляет собой триамцинолона ацетонид, гидрокортизон или комбинацию триамцинолона ацетонида и гидрокортизона. В некоторых вариантах осуществления топические кортикостероиды вводят одновременно или последовательно с антителом к IL-13. В некоторых вариантах осуществления топические кортикостероиды вводят одновременно с антителом к IL-13.

[0058] В настоящем документе термин, обозначающий объект в единственном числе (соотв. «a», «an» и «the» в исходном тексте на английском языке), и аналогичные термины, используемые в контексте настоящего раскрытия (в частности в контексте формулы изобретения), должны толковаться как охватывающие как единственное, так и множественное число, за исключением случаев, когда указанное иное, или это явно противоречит контексту.

[0059] Используемый в контексте данного документа термин «около» означает удовлетворительную близость к указанному числовому значению, например плюс или минус 10% от указанного числового значения.

[0060] Термин «антитело», используемый в настоящем документе, относится к молекуле иммуноглобулина, которая связывает антиген. Варианты осуществления антитела включают в себя моноклональное антитело, поликлональное антитело, антитело человека, гуманизированное антитело, химерное антитело или конъюгированное антитело. Антитела могут относиться к любому классу (например, IgG, IgE, IgM, IgD, IgA) и любому подклассу (например, IgG1, IgG2, IgG3, IgG4).

[0061] Пример антитела представляет собой антитело типа иммуноглобулина G (IgG), состоящее из четырех полипептидных цепей: двух тяжелых цепей (HC) и двух легких цепей (LC), которые поперечно сшиты посредством межцепочечных дисульфидных связей. Аминоконцевая часть каждой из четырех полипептидных цепей включает переменную область из примерно 100–125 или более аминокислот, в первую очередь отвечающую за распознавание антигена. Карбоксиконцевая часть каждой из четырех

полипептидных цепей содержит константную область, в первую очередь, отвечающую за эффекторную функцию. Каждая тяжелая цепь состоит из переменной области тяжелой цепи (VH) и константной области тяжелой цепи. Каждая легкая цепь состоит из переменной области легкой цепи (VL) и константной области легкой цепи. Изотип IgG можно дополнительно разделить на подклассы (например, IgG1, IgG2, IgG3 и IgG4).

[0062] Области VH и VL могут быть дополнительно подразделены на области гипервариабельности, называемые определяющими комплементарность областями (CDR), перемежающимися с областями, которые являются более консервативными и называются каркасными областями (FR). CDR экспонируются на поверхности белка и являются важными участками антитела для специфичности связывания антигена. Каждая VH и VL состоит из трех CDR и четырех FR, расположенных от аминоконца к карбоксильному концу в следующем порядке: FR1, CDR1, FR2, CDR2, FR3, CDR3, FR4. В настоящем документе три CDR тяжелой цепи обозначены как «HCDR1, HCDR2 и HCDR3», а три CDR легкой цепи обозначены как «LCDR1, LCDR2 и LCDR3». CDR содержат большинство остатков, которые формируют специфичные взаимодействия с антигеном. Определение принадлежности аминокислотных остатков к CDR может быть выполнено в соответствии с хорошо известными схемами, в том числе описанными в Kabat (Kabat et al., “Sequences of Proteins of Immunological Interest,” National Institutes of Health, Bethesda, Md. (1991)), Chothia (Chothia et al., “Canonical structures for the hypervariable regions of immunoglobulins”, *Journal of Molecular Biology*, 196, 901–917 (1987); Al-Lazikani et al., “Standard conformations for the canonical structures of immunoglobulins”, *Journal of Molecular Biology*, 273, 927–948 (1997)), North (North et al., “A New Clustering of Antibody CDR Loop Conformations”, *Journal of Molecular Biology*, 406, 228–256 (2011)) или в IMGT (международная база данных ImMunoGeneTics, доступная по адресу www.imgt.org; см. Lefranc et al., *Nucleic Acids Res.* 1999; 27:209–212).

[0063] Примеры осуществления антител по настоящему описанию также включают фрагменты антитела или антигенсвязывающие фрагменты, которые содержат по меньшей мере часть антитела, сохраняющую способность специфично взаимодействовать с антигеном, такие как фрагменты Fab, Fab', F(ab')₂, фрагменты Fv, scFv, scFab, дисульфид-связанные Fv (sdFv), фрагмент Fd и линейные антитела.

[0064] Термины «связывать» и «связывает» в контексте настоящего документа предназначены для обозначения, если не указано иное, способности белка или молекулы образовывать химическую связь или взаимодействие на основании притяжения с другим белком или молекулой, что приводит к близости двух белков или молекул, как определено обычными методами, известными в данной области техники.

[0065] Используемый в настоящем документе термин «обострение» относится к усилению признаков и/или симптомов, ведущих к эскалации терапии, которая может представлять собой увеличение дозы, переход на класс лекарств с более высокой активностью или начало приема другого лекарства.

[0066] Используемый в настоящем документе термин «высокая аффинность» относится к силе связывания антитела с IL-13 человека, с равновесной константой диссоциации (K_D), равной менее около 10^{-8} М, например от 10^{-15} М до 10^{-8} М, или от 10^{-12} М до 10^{-9} М.

[0067] Термин «IL-13» относится к интерлейкину 13 человека (также известному как Р600), иммунорегуляторному цитокину, продуцируемому преимущественно активированными клетками Th2. Существует две известные изоформы IL-13 человека: изоформа а и изоформа b. Используемый в настоящем документе термин «IL-13 человека» относится совместно ко всем изоформам IL-13 человека. Аминокислотную последовательность изоформы а IL-13 человека можно найти в документе NCBI № NP_002179.2. Аминокислотную последовательность изоформы b IL-13 человека можно найти в документе NCBI № NP_001341922.1.

[0068] Используемый в настоящем документе термин «неудовлетворительный ответ» относится к неспособности достичь хорошего контроля заболевания атопическим дерматитом (например, невозможность достижения $IGA \leq 2$ или EASI-75) после применения лечения в течение периода, рекомендованного в указаниях о применении препарата, или обострении атопического дерматита, которое возникает во время лечения.

[0069] Используемый в настоящем документе термин «непереносимость» или «непереносимый» относится к неприемлемой токсичности (например, повышенному креатинину, повышенным результатам функционального теста печени, неконтролируемой гипертензии, паранестезии, головной боли, тошноте, гипертрихозу) или потребности в лекарственном средстве в дозах или при продолжительности действия, превышающих приведенные в указаниях о применении препарата.

[0070] Термин «пациент», используемый в настоящем документе, относится к пациенту-человеку.

[0071] Термин «топический кортикостероид» или «ТКС», используемый в настоящем документе, включает топические кортикостероиды группы I, группы II, группы III и группы IV. В соответствии с Анатомо-терапевтической химической классификацией (АТС) Всемирной организации здравоохранения кортикостероиды классифицируются на слабые (группа I), умеренно активные (группа II), активные (группа III) и высокоактивные (группа IV) в зависимости от их активности по сравнению с гидрокортизоном. ТКС группы IV (высокоактивные) в 600 раз активнее гидрокортизона и включают клобетазол и галцинонид. ТКС группы III (активные) в 50–100 раз активнее гидрокортизона и включают, без ограничений, бетаметазона валерат, бетаметазона дипропионат, дифлукортолона валерат, гидрокортизон-17-бутират, мометазона фуоат и метилпреднизолона ацепонат. ТКС группы II (умеренно активные) в 2–25 раз активнее гидрокортизона и включают, без ограничений, клобетазона бутират и триамцинолона ацетонид. ТКС группы I (слабые) включают гидрокортизон, преднизолон и метилпреднизолон.

[0072] В настоящем документе термин «лечение» относится ко всем способам, при которых может иметь место замедление, контроль, отсрочка или остановка прогрессирования расстройств или заболевания, описанных в настоящем документе, или уменьшение симптомов расстройства или заболевания, но не обязательно указывает на полное устранение всех симптомов расстройства или заболевания. Лечение включает введение белка или нуклеиновой кислоты, или вектора, или композиции для лечения заболевания или состояния у пациента, в частности, у человека.

ПРИМЕРЫ

Пример 1. Рандомизированное двойное слепое плацебо-контролируемое клиническое исследование фазы 3 для оценки эффективности и безопасности лебрикизумаба в комбинации с топическими кортикостероидами у взрослых и подростков с атопическим дерматитом средней или тяжелой степени, у которых не обеспечивается адекватный контроль циклоспорином или для которых циклоспорин не рекомендован по медицинским соображениям.

[0073] Это рандомизированное двойное слепое плацебо-контролируемое исследование в параллельных группах продолжительностью 72 недели (до 4 недель скрининга,

52 недели лечения (последнюю дозу вводят на неделе 50) и 18 недель последующего наблюдения после введения последней дозы для контроля безопасности). Исследование призвано подтвердить эффективность и безопасность лебрикизумаба, вводимого одновременно с ТКС, у подростков и взрослых с АД средней и тяжелой степени, у которых не обеспечивается адекватный контроль циклоспорином или для которых циклоспорин не рекомендован по медицинским соображениям.

[0074] Исследование включает два периода лечения: 16-недельный период лечения в двойном слепом режиме (или индукционный период), за которым следует 36-недельный открытый период поддерживающей терапии. Исследование будет двойным слепым до недели 18 и открытым, начиная с недели 20. Пациенты, получавшие плацебо в течение начального периода лечения (или индукционного периода), получают нагрузочные дозы лебрикизумаба на неделях 16 и 18. Для сохранения слепого режима на неделях 16 и 18 все пациенты получают 2 инъекции на неделях 16 и 18 (либо 2 инъекции лебрикизумаба, либо 1 инъекцию лебрикизумаба и 1 инъекцию плацебо). Начиная с недели 20, все пациенты будут получать 1 инъекцию лебрикизумаба в дозе 250 мг каждые 2 недели.

[0075] Цели

[0076] Целью данного исследования является оценка эффективности и безопасности лебрикизумаба с сопутствующей терапией ТКС до недели 52 у взрослых и подростков (в возрасте от ≥ 12 до < 18 лет и с массой тела ≥ 40 кг) с АД средней и тяжелой степени, у которых не обеспечивается адекватный контроль циклоспорином или для которых циклоспорин не рекомендован по медицинским соображениям.

[0077] Основная цель заключается в оценке эффективности лебрикизумаба по сравнению с плацебо у пациентов, у которых не обеспечивается адекватный контроль циклоспорином или для которых циклоспорин не рекомендован по медицинским соображениям, до недели 16.

[0078] Вторичные цели включают: (1) оценку эффективности у пациентов, у которых не обеспечивается адекватный контроль циклоспорином или для которых циклоспорин не рекомендован по медицинским соображениям, в период с недели 16 по неделю 52; (2) оценку безопасности и переносимости лебрикизумаба у пациентов, у которых не обеспечивается адекватный контроль циклоспорином или для которых циклоспорин не рекомендован по медицинским соображениям, до недели 16; (3) оценку безопасности и

переносимости лебрикизумаба у пациентов, у которых не обеспечивается адекватный контроль циклоспорином или для которых циклоспорин не рекомендован по медицинским соображениям, до недели 68.

[0079] Исследовательская цель состоит в том, чтобы идентифицировать биомаркеры, связанные с клиническим улучшением, которые могут быть предикторами ответа на лечение, и изучить изменения биомаркеров после лечения.

[0080] *Популяция пациентов*

[0081] Необходимо обследовать достаточное количество пациентов, чтобы рандомизировать приблизительно 312 пациентов с АД средней и тяжелой степени.

[0082] **Критерии включения:** пациенты, подходящие для включения в это исследование, должны соответствовать всем следующим критериям:

1. Взрослые и подростки (от ≥ 12 до < 18 лет и масса тела ≥ 40 кг).
2. Хронический АД (в соответствии с критериями Ханифина и Райки), который имел место в течение ≥ 1 года до скринингового визита.
3. Индекс EASI ≥ 16 во время исходного посещения.
4. Оценка IGA ≥ 3 (умеренная) (по шкале от 0 [отсутствует] до 4 [тяжелая]) во время исходного посещения.
5. $\geq 10\%$ площади поверхности тела (ППТ) поражения АД во время исходного посещения.
6. Задokumentированный врачом анамнез неудовлетворительного ответа на существующие лекарственные средства для местного применения в течение 6 месяцев до скрининга, определяемый как: неспособность достичь хорошего контроля заболевания (например, невозможность достижения IGA ≤ 2) после применения ТКС по меньшей мере с умеренной активностью в течение не менее 4 недель или в течение максимальной продолжительности, рекомендованной в инструкции по применению препарата (например, 14 дней для высокоактивных / очень высокоактивных ТКС), в зависимости от того, какой из этих периодов короче.
7. Задokumentированный врачом анамнез:
 - (a) ранее не проходил лечение CsA и в настоящее время не является кандидатом на лечение CsA по следующим причинам:

- i. медицинские противопоказания (например, неконтролируемая гипертензия, вызванная лекарственным средством), или
 - ii. применение лекарственных средств, запрещенных для совместного применения с CsA (например, статинов, дигоксина, макролидных антибиотиков, барбитуратов, противосудорожных препаратов, нестероидных противовоспалительных препаратов, диуретиков, ингибиторов ангиотензинпревращающего фермента, зверобоя), или
 - iii. повышенная восприимчивость к CsA-индуцированному повреждению почек (повышение креатинина) и/или повреждению печени (повышение значений функциональных тестов печени), или
 - iv. повышенный риск серьезных инфекций, или
 - v. гиперчувствительность к активному веществу или эксципиентам CsA;
- (b) ИЛИ ранее проходили лечение CsA, и лечение CsA не следует продолжать или возобновлять по следующим причинам:
- i. непереносимость и/или неприемлемая токсичность (например, повышенный уровень креатинина, повышенные значения функциональных тестов печени, неконтролируемая гипертензия, парестезия, головная боль, тошнота, гипертрихоз), или
 - ii. потребность в CsA в дозах или продолжительности, превышающих указанные в инструкции по назначению, или неудовлетворительный ответ.
8. Заполненные записи в электронном дневнике (eDiary) о зуде и дефиците сна в течение как минимум 4 из 7 дней до рандомизации.
9. Желание и готовность выполнять все клинические посещения и проходить процедуры и заполнять опросники, связанные с исследованием.
10. Соблюдение воздержания или применение эффективных методов контрацепции во время исследования и в течение по меньшей мере 18 недель после приема последней дозы лебрикизумаба или плацебо.

11. Пациент должен предоставить подписанное информированное согласие.

[0083] Критерии исключения: пациенты, соответствующие любому из следующих критериев, не могут быть включены в это исследование:

1. Участие в предшествующем клиническом исследовании лебрикизумаба.
2. Лечение биологическими препаратами антагонистов IL-4 или IL-13 до исходного посещения. Исключение: предварительное лечение дупилумабом разрешено для подгруппы пациентов. Для этой подгруппы требуется период вымывания в течение по меньшей мере 8 недель до исходного посещения.
3. Лечение топическими кортикостероидами в течение 1 недели до исходного посещения.
4. Лечение топическими ингибиторами кальциневрина или ингибиторами фосфодиэстеразы-4, такими как крисаборол или каннабиноиды, в течение 2 недель до исходного посещения.
5. Лечение любым из следующих средств в течение 4 недель до исходного посещения:
 - a. иммуносупрессивные/иммуномодулирующие препараты (например, системные кортикостероиды, циклоспорин, микофенолат-мофетил, интерферон- γ , ингибиторы JAK, азатиоприн, метотрексат);
 - b. фототерапия и фотохимиотерапия (PUVA) в отношении АД.
6. Лечение следующим образом до исходного посещения:
 - a. исследуемый препарат в течение 8 недель или в течение 5 периодов полураспада (если известно), в зависимости от того, что дольше;
 - b. биологические препараты, истощающие В-клетки, включая, без ограничений, ритуксимаб, в течение 6 месяцев;
 - c. другие биологические препараты в течение 16 недель или в течение 5 периодов полураспада (если известно), в зависимости от того, что дольше.
7. Лечение живой (ослабленной) вакциной в течение 12 недель после исходного посещения, запланированного во время исследования, или через 18 недель после прекращения исследуемого лечения.
8. Анафилаксия в анамнезе в соответствии с определением критериев Сэмпсона.

9. Регулярное применение (более 2 посещений в неделю) солярия/салона для загара в течение 4 недель после скринингового визита.
10. Неконтролируемое хроническое заболевание, которое может потребовать интенсивной терапии пероральными кортикостероидами, например, сопутствующая тяжелая неконтролируемая астма (определяемая по шкале АСQ-5 $\geq 1,5$ или ≥ 2 обострений астмы в анамнезе в течение последних 12 месяцев, требующих системного [перорального и/или парентерального введения]) лечения кортикостероидами или госпитализации на срок > 24 часов).
11. Любой из следующих типов инфекции в течение 3 месяцев после скрининга или развитие какой-либо из этих инфекций до рандомизации:
 - a. Серьезные (требующие госпитализации и/или внутривенного или эквивалентного перорального лечения антибиотиками);
 - b. Оппортунистические (в соответствии с определением в Winthrop et al. 2015).
ПРИМЕЧАНИЕ. Опоясывающий герпес считается активным и продолжающимся до тех пор, пока все пузырьки не высохнут и не покроются коркой.
 - c. Хронические (длительность симптомов, признаков и/или лечения 6 недель или более);
 - d. Рецидивирующие (включая, без ограничений, простой герпес, опоясывающий герпес, рецидивирующий панникулит, хронический остеомиелит).
12. Текущая или хроническая инфекция вируса гепатита В (ВГВ).
13. Текущая инфекция вируса гепатита С (ВГС) (т. е. положительный результат на РНК ВГС).
14. Наличие подтвержденного цирроза печени и/или хронического гепатита любой этиологии.
15. Диагностированы активные эндопаразитарные инфекции или высокий риск этих инфекций.
16. Известная или предполагаемая иммуносупрессия в анамнезе, включая инвазивные оппортунистические инфекции в анамнезе (например, туберкулез, гистоплазмоз, листериоз, кокцидиоидомикоз, пневмоцистоз и аспергиллез),

- несмотря на разрешение инфекции; или необычно частые, рецидивирующие или длительные инфекции, по мнению исследователя.
17. Инфекция вирусом иммунодефицита человека (ВИЧ) в анамнезе или положительный серологический результат на ВИЧ при скрининге.
 18. По мнению исследователя — любые клинически значимые лабораторные результаты биохимических, гематологических или анализов мочи, полученных во время скринингового визита.
 19. Наличие кожных сопутствующих заболеваний, которые могут препятствовать оценкам исследования.
 20. Злокачественные новообразования в анамнезе, включая грибовидный микоз, в течение 5 лет до скринингового визита, за исключением полностью пролеченной карциномы шейки матки в месте нахождения, полностью пролеченной и находящейся в ремиссии неметастатической плоскоклеточной или базальноклеточной карциномы кожи без признаков рецидива в последние 12 недель.
 21. Тяжелое (-ые) сопутствующее (-ие) заболевание (-я), которое (-ые), по мнению исследователя, может (могут) отрицательно повлиять на участие пациента в исследовании. Любое другое медицинское или психологическое состояние, которое, по мнению исследователя, может указывать на новое и/или недостаточно изученное заболевание, может представлять необоснованный риск для исследуемого пациента из-за его участия в этом клиническом исследовании, может сделать участие пациента ненадежным или может помешать оценкам в рамках исследования.
 22. Женщины, беременные, или кормящие грудью, или планирующие забеременеть или кормить грудью во время исследования.
 23. Наличие важных побочных эффектов ТКС (например, непереносимость лечения, реакции гиперчувствительности, значительная атрофия кожи и системные эффекты), по оценке исследователя или лечащего врача, которые препятствовали бы их дальнейшему применению.

[0084] Критерии исключения включают предшествующее лечение некоторыми лекарствами, которые требуют периода вымывания до даты начала исследования (см. таблицу 3).

[0085] **Таблица 3. Исключения по причине предшествующего лечения и период вымывания**

Класс лекарственного средства	Период вымывания
Антагонисты IL-4 или IL-13	н/д (не допускается) ^a
Топические кортикостероиды	1 неделя
Топические ингибиторы кальциневрина	2 недели
Ингибиторы фосфодиэстеразы-4 (например, крисаборол)	2 недели
Каннабиноиды	2 недели
Иммуносупрессивные/иммуномодулирующие препараты (например, системные кортикостероиды, циклоспорин, микофенолат-мофетил, ИФН-γ, ингибиторы JAK, азатиоприн, метотрексат).	4 недели
Фототерапия и фотохимиотерапия (PUVA)	4 недели
Исследуемые лекарственные средства	8 недель или 5 периодов полураспада (если известно), в зависимости от того, что дольше.
Биологические препараты, истощающие В-клетки, включая, без ограничений, ритуксимаб	6 месяцев
Другие биологические препараты	16 недель или 5 периодов полураспада (если известно), в зависимости от того, что дольше.
Живая (ослабленная) вакцина	12 недель
Условные сокращения: IL — интерлейкин; ИФН — интерферон; PUVA — псорален и ультрафиолет А; JAK — Янус-киназа.	
^a Предварительное лечение дупилумабом разрешено для подгруппы пациентов. Для этой подгруппы требуется период вымывания в течение по меньшей мере 8 недель до исходного посещения.	

[0086] *Исследуемое лекарственное средство*

[0087] Фармацевтические композиции, содержащие 125 мг/мл лебрикизумаба или плацебо, поставляются в виде стерильных предварительно заполненных шприцев с

предварительно собранным устройством безопасности иглы (PFS-NSD) для подкожного введения пациентам. Последовательности лебрикизумаба представлены в таблице 1. Раствор плацебо идентичен по внешнему виду и объему активному раствору, за исключением того, что он не содержит лебрикизумаба.

[0088] Дизайн исследования

[0089] Исследование включает два периода лечения (см. Фиг. 1): 16-недельный период исходного лечения в двойном слепом режиме (или индукционный период), за которым следует 36-недельный открытый период поддерживающей терапии. Исследование будет двойным слепым до недели 18 и открытым, начиная с недели 20.

[0090] В течение 16-недельного индукционного периода приблизительно 312 пациентов рандомизируют в соотношении 2 : 1 либо в группу 250 мг лебрикизумаба (нагрузочная доза 500 мг, вводимая на исходном уровне (неделя 0) и на неделе 2), либо в группу введения плацебо путем подкожной инъекции каждые 2 недели (один раз каждые две недели). Рандомизация стратифицирована по предшествующему применению дупилумаба, возрасту (пациенты-подростки в возрасте от ≥ 12 до < 18 лет составляют до 12,5% от общей популяции по сравнению со взрослыми в возрасте ≥ 18 лет) и исходной тяжести заболевания (IGA 3 или 4).

[0091] Все включенные в исследование пациенты должны начать лечение ТКС средней или низкой активности на исходном уровне и продолжать его на протяжении всего исследования. В этом клиническом исследовании для одновременного применения с лебрикизумабом предусмотрены ТКС средней активности, например 0,1% крем триамцинолона ацетонида, и слабые ТКС, например 1% крем гидрокортизона (для применения на чувствительных участках кожи).

[0092] После завершения 16-недельного индукционного периода пациенты переходят в период поддерживающей терапии. Пациенты, получавшие лебрикизумаб по 250 мг каждые 2 недели в течение индукционного периода, продолжают получать лебрикизумаб по 250 мг каждые 2 недели в течение периода поддерживающей терапии.

[0093] Пациенты, получавшие плацебо в течение индукционного периода, получают нагрузочные дозы лебрикизумаба следующим образом: 500 мг лебрикизумаба на неделях 16 и 18. Чтобы пациенты в группе плацебо могли получать нагрузочные дозы лебрикизумаба в период поддерживающей терапии, слепой режим будет сохранен на

неделях 16 и 18. Таким образом, исследование является открытым, начиная с недели 20. Пациенты, получавшие плацебо в течение индукционного периода, получают лебрикизумаб по 250 мг каждые 2 недели, начиная с недели 20 и далее в течение периода поддерживающей терапии.

[0094] Ответ повторно оценивали на протяжении периода поддерживающей терапии. Из исследования исключаются пациенты, которые не достигают EASI 50 по меньшей мере в течение 2 последовательных посещений, оцениваемых на неделях 24, 28, 32, 36, 40, 44 или 48.

[0095] *Конечные показатели*

[0096] Основная цель этого исследования заключается в оценке эффективности лебрикизумаба по сравнению с плацебо у пациентов, у которых не обеспечивается адекватный контроль циклоспорином или для которых циклоспорин не рекомендован по медицинским соображениям, до недели 16. Эффективность измеряют с использованием одного или более из следующих критериев: (i) клинические признаки: EASI, IGA, ППТ, затронутая поражениями АД; (ii) клинические признаки и симптомы, сообщаемые пациентами: SCORAD; (iii) сообщаемые пациентами симптомы АД; оценка зуда по NRS, шкала дефицита сна, оценка кожной боли по NRS, POEM; (iv) качество жизни (QoL) и влияние заболевания: DLQI или CDLQI, DLQI-R, WHO-5, RECAP и TSQM-9.

[0097] Первичным конечным показателем исследования является процент пациентов, достигших индекса EASI 75 (снижение индекса EASI $\geq 75\%$ от исходного уровня) на неделе 16. Вторичные конечные показатели включают процент пациентов, достигших EASI 90 на неделе 16; процент пациентов, достигших IGA 0/1 и улучшения на 2 балла на неделе 16; процент пациентов, достигших улучшения на 4 балла по шкале зуда по NRS на неделе 16; процент пациентов, достигших EASI 90 на неделе 16; процент пациентов, достигших EASI 75, EASI 90 и EASI 50 (во время посещения вплоть до недели 16); изменение ППТ относительно исходного уровня во время посещения вплоть до недели 16; изменение SCORAD относительно исходного уровня во время посещения вплоть до недели 16; изменение степени зуда по NRS относительно исходного уровня во время посещения вплоть до недели 16; изменение степени дефицита сна относительно исходного уровня по посещениям вплоть до недели 16; изменение POEM относительно исходного уровня во время посещения вплоть до недели 16; изменение оценки в DLQI/CDLQI

относительно исходного уровня во время посещения вплоть до недели 16; процент пациентов, достигших улучшения на 4 балла в DLQI/CDLQI во время посещения вплоть до недели 16; доля дней без ТКС относительно исходного уровня во время посещения вплоть до недели 16; время до применения без ТКС (дни) вплоть до недели 16; изменение степени кожной боли по NRS относительно исходного уровня во время посещения вплоть до недели 16; процент пациентов, достигших улучшения на 4 балла по шкале кожной боли по NRS на неделе 16. Другие поисковые конечные показатели включают изменение RECAP относительно исходного уровня во время посещения вплоть до недели 16; изменение оценки по WHO-5 относительно исходного уровня во время посещения вплоть до недели 16; оценка TSQM-9 во время посещения вплоть до недели 16; изменение оценки в DLQI-R относительно исходного уровня во время посещения вплоть до недели 16; время до EASI 50, EASI 75 и EASI 90 (дни) вплоть до недели 16).

[0098] Вторичной целью является оценка эффективности у пациентов, у которых не обеспечивается адекватный контроль циклоспорином или для которых циклоспорин не рекомендован по медицинским соображениям, в период с недели 16 по неделю 52. Конечные показатели для этой вторичной цели включают процент пациентов, достигших EASI-75 на неделе 16, которые продолжают демонстрировать EASI-75 на неделе 52; процент пациентов, достигших EASI 75, EASI 90, EASI 50 (по посещениям, между неделями 16 и неделями 52); процент пациентов, достигших IGA 0/1 и улучшения на 2 балла (по посещениям, между неделями 16 и неделями 52); процент пациентов, достигших улучшения на 4 балла по шкале зуда по NRS (по посещениям, между неделями 16 и неделями 52); изменение ППТ относительно исходного уровня (по посещениям, между неделями 16 и неделями 52); изменение SCORAD относительно исходного уровня (по посещениям, между неделями 16 и неделями 52); изменение значения зуда по NRS относительно исходного уровня (по посещениям, между неделями 16 и неделями 52); изменение степени дефицита сна относительно исходного уровня (по посещениям, между неделями 16 и неделями 52); изменение POEM относительно исходного уровня (по посещениям, между неделями 16 и неделями 52); изменение значения DLQI/CDLQI относительно исходного уровня (по посещениям, между неделями 16 и неделями 52); процент пациентов, достигших улучшения на 4 балла по DLQI/CDLQI (по посещениям, между неделями 16 и неделями 52); долю дней без ТКС относительно исходного уровня (по

посещениям; между недель 16 и недель 52); время до применения без ТКС (дни); изменение значения кожной боли по NRS относительно исходного уровня (по посещениям, между недель 16 и недель 52); процент пациентов, достигших улучшения на 4 балла по шкале кожной боли по NRS (по посещениям, между недель 16 и недель 52). Другие поисковые конечные показатели включают изменение RECAP относительно исходного уровня (по посещениям; между недель 16 и недель 52); изменение значения WHO-5 относительно исходного уровня (по посещениям, между недель 16 и недель 52); TSQM-9 (по посещениям, между недель 16 и недель 52); изменение значения DLQI-R относительно исходного уровня (по посещениям, между недель 16 и недель 52); время до EASI 75 и EASI 90 (дни) (по посещениям, между недель 16 и недель 52).

[0099] Для оценки безопасности и переносимости лебрикизумаба у пациентов, у которых не обеспечивается адекватный контроль циклоспорином или для которых циклоспорин не рекомендован по медицинским соображениям, отслеживают и оценивают частоту нежелательных явлений (НЯ), включая нежелательные явления, возникшие во время лечения (НЯВЛ), серьезные нежелательные явления (СНЯ), сопутствующие НЯВЛ, сопутствующие СНЯ, НЯВЛ, приводящие к прекращению лечения, нежелательные явления, представляющие особый интерес (АЕСИ) (например, конъюнктивит, герпетическую инфекцию или опоясывающий лишай), и смертельные случаи. У каждого пациента собирают образцы крови и мочи, которые подвергают лабораторным исследованиям, таким как биохимический анализ крови, гематология, серология, коагуляция и анализ мочи; регистрируют и оценивают результаты и изменения относительно исходного уровня. Проводят полное физикальное обследование, которое включает по меньшей мере оценку состояния сердечно-сосудистой, дыхательной, желудочно-кишечной и неврологической систем, и регистрируют и оценивают любые отклонения при физикальном обследовании. Измеряют показатели жизненно-важных функций организма, такие как систолическое и диастолическое артериальное давление (мм рт. ст.), частота сердечных сокращений (удары в минуту), частота дыхания (количество вдохов в минуту) и температура тела (°C), и регистрируют и оценивают результаты и изменения относительно исходного уровня.

[0100] Исследовательская цель заключается в том, чтобы идентифицировать биомаркеры, связанные с клиническим улучшением, которые могут быть предикторами ответа на лечение, и изучить изменения биомаркеров после лечения. У пациентов собирают образцы крови, проводят транскриптомный анализ, геномный анализ и анализ белков. Исследуют дополнительную связь с результатами EASI.

[0101] Проводят статистический анализ для первичных и вторичных конечных показателей.

ФОРМУЛА ИЗОБРЕТЕНИЯ

1. Способ лечения атопического дерматита умеренной или тяжелой степени или уменьшения зуда, связанного с атопическим дерматитом, у нуждающегося в этом пациента, включающий введение пациенту фармацевтической композиции, содержащей антитело, которое связывается с IL-13 человека, причем пациент имел неудовлетворительный ответ или непереносимость циклоспорина, либо применение циклоспорина является нецелесообразным для пациента с медицинской точки зрения, и причем антитело содержит переменную область тяжелой цепи (VH) и переменную область легкой цепи (VL), при этом VH содержит HCDR1, содержащую SEQ ID NO: 1, HCDR2, содержащую SEQ ID NO: 2, и HCDR3, содержащую SEQ ID NO: 3, а VL содержит LCDR1, содержащую SEQ ID NO: 4, LCDR2, содержащую SEQ ID NO: 5, и LCDR3, содержащую SEQ ID NO: 6.
2. Способ лечения атопического дерматита умеренной или тяжелой степени или уменьшения зуда, связанного с атопическим дерматитом, включающий:
выбор пациента, который имеет атопический дерматит умеренной или тяжелой степени и имел неудовлетворительный ответ или непереносимость циклоспорина, либо применение циклоспорина является нецелесообразным для пациента с медицинской точки зрения, и
введение пациенту фармацевтической композиции, содержащей антитело, которое связывается с IL-13 человека, причем антитело содержит переменную область тяжелой цепи (VH) и переменную область легкой цепи (VL), при этом VH содержит HCDR1, содержащую SEQ ID NO: 1, HCDR2, содержащую SEQ ID NO: 2, и HCDR3, содержащую SEQ ID NO: 3, а VL содержит LCDR1, содержащую SEQ ID NO: 4, LCDR2, содержащую SEQ ID NO: 5, и LCDR3, содержащую SEQ ID NO: 6.
3. Способ по п. 1 или 2, в котором пациент имеет атопический дерматит умеренной или тяжелой степени в течение по меньшей мере года.

4. Способ по любому из пп. 1–3, в котором атопический дерматит умеренной или тяжелой степени определяют критериями Ханифина и Райки.
5. Способ по любому из пп. 1–3, в котором атопический дерматит умеренной или тяжелой степени определяют критериями Райки и Лангеланда.
6. Способ по любому из пп. 1–5, в котором пациент имеет индекс площади и тяжести экземы (EASI) 16 или более, общую оценку исследователя (IGA) 3 или более и более 10% площади поверхности тела (ППТ), пораженной атопическим дерматитом, перед введением фармацевтической композиции.
7. Способ по любому из пп. 1–6, в котором пациент имел неудовлетворительный ответ на топические кортикостероиды.
8. Способ по любому из пп. 1–7, в котором возраст пациента составляет 12 лет и более.
9. Способ лечения атопического дерматита умеренной или тяжелой степени или уменьшения зуда, связанного с атопическим дерматитом, включающий:
выбор пациента, который:
 - i. имеет возраст 12 лет и более;
 - ii. имеет хронический атопический дерматит в соответствии с критериями Ханифина и Райки в течение более года;
 - iii. имеет индекс EASI 16 или выше;
 - iv. имеет оценку IGA 3 или выше;
 - v. имеет более 10% площади поверхности тела, пораженной атопическим дерматитом;
 - vi. имел неудовлетворительный ответ на топические кортикостероиды; и
 - vii. имел неудовлетворительный ответ или непереносимость циклоспорина, либо применение циклоспорина является нецелесообразным для пациента с медицинской точки зрения, ивведение пациенту фармацевтической композиции, содержащей антитело, которое связывается с IL-13 человека,

причем антитело содержит переменную область тяжелой цепи (VH) и переменную область легкой цепи (VL), при этом VH содержит HCDR1, содержащую SEQ ID NO: 1, HCDR2, содержащую SEQ ID NO: 2, и HCDR3, содержащую SEQ ID NO: 3, а VL содержит LCDR1, содержащую SEQ ID NO: 4, LCDR2 содержащую SEQ ID NO: 5, и LCDR3, содержащую SEQ ID NO: 6.

10. Способ по любому из пп. 1–9, в котором циклоспорин представляет собой циклоспорин А.
11. Способ по любому из пп. 1–10, в котором пациент имел неудовлетворительный ответ на циклоспорин.
12. Способ по п. 11, в котором у пациента наблюдался неудовлетворительный ответ на циклоспорин по меньшей мере за 4 недели до введения фармацевтической композиции.
13. Способ по любому из пп. 1–10, в котором пациент имел непереносимость циклоспорина.
14. Способ по любому из пп. 1–10, в котором применение циклоспорина является нецелесообразным для пациента с медицинской точки зрения по одной из следующих причин:
 - i. медицинские противопоказания,
 - ii. применение лекарственных средств, запрещенных для совместного применения,
 - iii. повреждение печени и/или повреждение почек, вызванное повышенной восприимчивостью к циклоспорину,
 - iv. повышенный риск серьезных инфекций, или
 - v. гиперчувствительность к активному веществу или эксципиентам циклоспорина.

15. Способ по любому из пп. 1–14, в котором пациент имел неудовлетворительный ответ на топические кортикостероиды по меньшей мере за две недели до введения фармацевтической композиции.
16. Способ по любому из пп. 1–15, в котором пациент ранее не получал дупилумаб.
17. Способ по любому из пп. 1–15, в котором пациент ранее получал дупилумаб.
18. Способ по любому из пп. 1–17, в котором антитело содержит VH, содержащую SEQ ID NO: 7, и VL, содержащую SEQ ID NO: 8.
19. Способ по любому из пп. 1–18, в котором антитело содержит тяжелую цепь, содержащую SEQ ID NO: 9, и легкую цепь, содержащую SEQ ID NO: 10.
20. Способ по любому из пп. 1–19, в котором антитело представляет собой лебрикизумаб.
21. Способ по любому из пп. 1–20, в котором фармацевтическая композиция содержит 250 мг или 500 мг антитела.
22. Способ по любому из пп. 1–21, в котором фармацевтическую композицию вводят пациенту подкожно.
23. Способ по любому из пп. 1–22, в котором фармацевтическую композицию вводят пациенту подкожно один раз каждые две недели.
24. Способ по любому из пп. 1–23, в котором пациенту вводят фармацевтическую композицию в течение периода 16–52 недель.
25. Способ по любому из пп. 1–24, в котором пациенту вводят фармацевтическую композицию в течение периода лечения, равного 16 неделям.

26. Способ по п. 25, в котором в течение периода лечения пациенту вводят нагрузочную дозу фармацевтической композиции, содержащую 500 мг антитела, один раз каждые две недели в течение двух доз и последующую дозу фармацевтической композиции, содержащую 250 мг антитела, один раз каждые две недели в течение семи доз.
27. Способ по п. 25 или 26, дополнительно включающий определение индекса EASI у пациента после периода лечения.
28. Способ по п. 27, в котором индекс EASI, определенный после периода лечения, уменьшается на 50% или более по сравнению с индексом EASI, определенным до введения первой нагрузочной дозы антитела.
29. Способ по п. 27, в котором индекс EASI, определенный после периода лечения, уменьшается на 75% или более по сравнению с индексом EASI, определенным до введения первой нагрузочной дозы антитела.
30. Способ по п. 27, в котором индекс EASI, определенный после периода лечения, уменьшается на 90% или более по сравнению с индексом EASI, определенным до введения первой нагрузочной дозы антитела.
31. Способ по любому из пп. 25–30, дополнительно включающий определение оценки IGA у пациента после периода лечения.
32. Способ по п. 31, в котором оценка IGA, определенная после периода лечения, составляет 0 или 1, и оценка IGA, определенная после периода лечения, снижена на 2 балла или более по сравнению с оценкой IGA, определенной до введения первой нагрузочной дозы антитела.
33. Способ по любому из пп. 25–32, дополнительно включающий определение процентного значения ППТ, пораженной атопическим дерматитом, у пациента после периода лечения.

34. Способ по любому из пп. 25–33, дополнительно включающий определение показателя зуда по числовой рейтинговой шкале (NRS) у пациента после периода лечения.
35. Способ по п. 34, в котором оценка зуда по NRS, определенная после периода лечения, уменьшается на 4 балла или более по сравнению с оценкой зуда по NRS, определенной до введения первой нагрузочной дозы антитела.
36. Способ по любому из пп. 25–35, дополнительно включающий определение одной или более следующих характеристик пациента после периода лечения:
- i. шкала оценки атопического дерматита (SCORAD);
 - ii. шкала дефицита сна;
 - iii. оценка кожной боли по NRS;
 - iv. общая оценка тяжести проявлений экземы пациентом (ПОЕМ);
 - v. дерматологический индекс качества жизни (DLQI), дерматологический индекс качества жизни ребенка (CDLQI) или показатель DLQI-Relevant (DLQI-R);
 - vi. оценка здоровья по пяти показателям от Всемирной организации здравоохранения (WHO-5);
 - vii. оценка атопической экземы (RECAP);
 - viii. оценка по анкете удовлетворенности лечением для лекарств из 9 пунктов (TSQM-9).
37. Способ по любому из пп. 25–36, в котором пациенту дополнительно вводят фармацевтическую композицию в течение периода поддерживающей терапии до 36 недель.
38. Способ по п. 37, в котором пациенту вводят поддерживающую дозу фармацевтической композиции, содержащую 250 мг антитела, один раз каждые две недели в течение периода поддерживающей терапии.

39. Способ по любому из пп. 37–38, дополнительно включающий определение индекса EASI у пациента в течение периода поддерживающей терапии или после него.
40. Способ по п. 39, в котором индекс EASI, определенный во время периода поддерживающей терапии или после него, снижен на 50% или более по сравнению с индексом EASI, определенным после периода лечения.
41. Способ по п. 39, в котором индекс EASI, определенный во время периода поддерживающей терапии или после него, снижен на 75% или более по сравнению с индексом EASI, определенным после периода лечения.
42. Способ по п. 39, в котором индекс EASI, определенный во время периода поддерживающей терапии или после него, снижен на 90% или более по сравнению с индексом EASI, определенным после периода лечения.
43. Способ по любому из пп. 37–42, дополнительно включающий определение индекса EASI у пациента в течение периода поддерживающей терапии или после него.
44. Способ по п. 43, в котором оценка IGA, определенная во время периода поддерживающей терапии или после него, составляет 0 или 1, и оценка IGA, определенная во время периода поддерживающей терапии или после него, снижена на 2 балла или более по сравнению с оценкой IGA, определенной после периода лечения.
45. Способ по любому из пп. 37–44, дополнительно включающий определение процентного значения ППТ, пораженной атопическим дерматитом, у пациента во время периода поддерживающей терапии или после него.
46. Способ по любому из пп. 37–45, дополнительно включающий определение оценки зуда по NRS у пациента в течение периода поддерживающей терапии или после него.

47. Способ по п. 46, в котором оценка зуда по NRS, определенная во время периода поддерживающей терапии или после него, снижена на 4 балла или более по сравнению с оценкой зуда по NRS, определенной после периода лечения.
48. Способ по любому из пп. 37–47, дополнительно включающий определение одной или более следующих характеристик пациента после периода поддерживающей терапии:
- i. SCORAD;
 - ii. шкала дефицита сна;
 - iii. оценка кожной боли по NRS;
 - iv. общая оценка POEM;
 - v. оценка DLQI, CDLQI или оценка DLQI-R;
 - vi. оценка по WHO-5;
 - vii. оценка по RECAP;
 - viii. оценка по TSQM-9.
49. Способ по любому из пп. 1–48, в котором фармацевтическую композицию вводят пациенту с помощью устройства для подкожного введения.
50. Способ по п. 49, в котором устройство для подкожного введения выбрано из предварительно заполненного шприца, одноразового шприца-ручки, устройства-микроиглы, микроинфузионного устройства, безыгольного устройства для инъекций или автоматического инжектора.
51. Способ по любому из пп. 1–49, который дополнительно включает введение пациенту одного или более топических кортикостероидов.
52. Способ по п. 51, в котором один или более топических кортикостероидов представляют собой триамцинолона ацетонид, гидрокортизон или комбинацию триамцинолона ацетонида и гидрокортизона.
53. Способ по п. 51 или 52, в котором один или более топических кортикостероидов вводят одновременно с антителом.

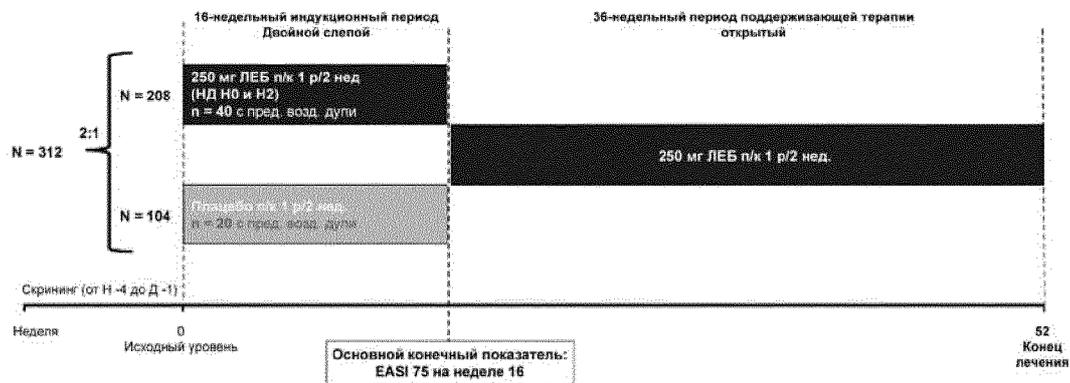
54. Фармацевтическая композиция, содержащая антитело, которое связывается с IL-13 человека, для применения в лечении атопического дерматита умеренной или тяжелой степени или уменьшения зуда, связанного с атопическим дерматитом, у пациента, у которого наблюдался неудовлетворительный ответ или непереносимость циклоспорина, либо применение циклоспорина является нецелесообразным для пациента с медицинской точки зрения, причем антитело содержит переменную область тяжелой цепи (VH) и переменную область легкой цепи (VL), причем VH содержит HCDR1, содержащую SEQ ID NO: 1, HCDR2, содержащую SEQ ID NO: 2, и HCDR3, содержащую SEQ ID NO: 3, а VL содержит LCDR1, содержащую SEQ ID NO: 4, LCDR2, содержащую SEQ ID NO: 5, и LCDR3, содержащую SEQ ID NO: 6.
55. Фармацевтическая композиция для применения по п. 54, причем пациент:
- i. имеет возраст 12 лет и более;
 - ii. имеет хронический атопический дерматит в соответствии с критериями Ханифина и Райки в течение более года;
 - iii. имеет индекс EASI 16 или выше;
 - iv. имеет оценку IGA 3 или выше;
 - v. имеет более 10% ППТ, пораженной атопическим дерматитом;
 - vi. имел неудовлетворительный ответ на топические кортикостероиды; и
 - vii. имел неудовлетворительный ответ или непереносимость циклоспорина, либо применение циклоспорина является нецелесообразным для пациента с медицинской точки зрения.
56. Фармацевтическая композиция для применения по п. 54 или 55, которая предназначена для введения в комбинации с одним или более топическими кортикостероидами.
57. Применение фармацевтической композиции, содержащей антитело, которое связывается с IL-13 человека, для получения лекарственного средства для лечения атопического дерматита умеренной или тяжелой степени или уменьшения зуда,

связанного с атопическим дерматитом, у пациента, у которого наблюдался неудовлетворительный ответ или непереносимость циклоспорина, либо применение циклоспорина является нецелесообразным для пациента с медицинской точки зрения, причем антитело содержит вариабельную область тяжелой цепи (VH) и вариабельную область легкой цепи (VL), при этом VH содержит HCDR1, содержащую SEQ ID NO: 1, HCDR2, содержащую SEQ ID NO: 2, и HCDR3, содержащую SEQ ID NO: 3, а VL содержит LCDR1, содержащую SEQ ID NO: 4, LCDR2 содержащую SEQ ID NO: 5, и LCDR3, содержащую SEQ ID NO: 6.

58. Применение по п. 57, в котором пациент:

- i. имеет возраст 12 лет и более;
- ii. имеет хронический атопический дерматит в соответствии с критериями Ханифина и Райки в течение более года;
- iii. имеет индекс EASI 16 или выше;
- iv. имеет оценку IGA 3 или выше;
- v. имеет более 10% ППТ, пораженной атопическим дерматитом;
- vi. имел неудовлетворительный ответ на топические кортикостероиды; и
- vii. имел неудовлетворительный ответ или непереносимость циклоспорина, либо применение циклоспорина является нецелесообразным для пациента с медицинской точки зрения.

59. Применение по п. 57 или 58, в котором фармацевтическая композиция предназначена для введения в комбинации с одним или более топическими кортикостероидами.



Условные сокращения: D — день; дули = дупилумаб; EASI = индекс площади и тяжести экземы;
НД = нагрузочная доза; ЛЕБ = лебрикизумаб; 1 р/2 нед = 1 раз каждые 2 недели, п/к = подкожно; Н = неделя.

Фиг. 1