

(19)



Евразийское  
патентное  
ведомство

(21) 202490221 (13) A1

(12) ОПИСАНИЕ ИЗОБРЕТЕНИЯ К ЕВРАЗИЙСКОЙ ЗАЯВКЕ

(43) Дата публикации заявки  
2024.06.26

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

(22) Дата подачи заявки  
2022.08.12

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

(31) 63/232,977; 63/233,544; 63/247,821;  
63/327,539; 63/343,315

(72) Изобретатель:  
Бауэр Юджин А., Дрю Джанис  
Сюзанн, Лима Рената Гонтиджо,  
Уитчер Дженнифер Райт (US)

(32) 2021.08.13; 2021.08.16; 2021.09.24;  
2022.04.05; 2022.05.18

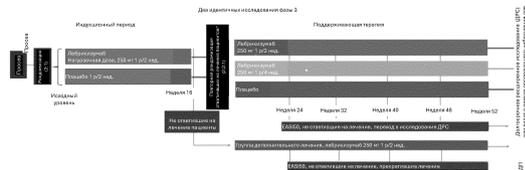
(33) US

(74) Представитель:  
Гизатуллин Ш.Ф., Гизатуллина  
Е.М., Угрюмов В.М., Строкова О.В.,  
Джермакян Р.В., Костюшенкова М.Ю.  
(RU)

(86) PCT/US2022/074926  
(87) WO 2023/019260 2023.02.16

(71) Заявитель:  
ДЕРМИРА, ИНК. (US)

(57) В изобретении представлены способы, варианты применения и фармацевтические композиции антител, которые связываются с IL-13 человека ("антитела к IL-13"), для лечения атопического дерматита. В настоящем документе также предложены режимы дозирования для способов и вариантов применения антител к IL-13 для лечения атопического дерматита.



\* Ответившего на исследование пациента определяют как имеющего оценку IGA 0 или 1 или снижение EASI на 75% от исходного уровня до недели 16 (EASI-75)

202490221  
A1

202490221  
A1

## **АНТИТЕЛА К IL-13 ДЛЯ ЛЕЧЕНИЯ АТОПИЧЕСКОГО ДЕРМАТИТА**

### **ПЕРЕЧЕНЬ ПОСЛЕДОВАТЕЛЬНОСТЕЙ**

**[0001]** Настоящая заявка подается вместе с перечнем последовательностей в формате ST.26 XML. Перечень последовательностей представлен в виде файла под названием X23063\_SequenceListing, созданного 3 августа 2022 г. и имеющего размер 15 килобайт. Информация перечня последовательностей в формате ST.26 XML включена в настоящий документ путем ссылки в полном объеме.

### **ОБЛАСТЬ ТЕХНИКИ**

**[0002]** Настоящее изобретение относится к способам, вариантам применения и фармацевтическим композициям антител, которые связываются с IL-13 человека («антитела к IL-13»), для лечения атопического дерматита. Настоящее изобретение также относится к режимам дозирования для способов и вариантов применения антител к IL-13 для лечения атопического дерматита.

### **УРОВЕНЬ ТЕХНИКИ**

**[0003]** 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).

**[0004]** Интерлейкин (IL)-13 является ключевым медиатором воспаления Т-хелперов 2 типа (Th2) и передает сигналы через гетеродимерный рецептор IL-4R $\alpha$ /IL-13R $\alpha$ 1.

Некоторые наборы данных свидетельствуют о том, что IL-13 является ключевым патогенетическим компонентом АД. В коже с АД постоянно отмечается повышенная экспрессия IL-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).

**[0005]**       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). Топические ингибиторы кальциневрина (ТИК), как правило, эффективны и безопасны при краткосрочном лечении, но из-за опасений по поводу злокачественных новообразований кожи и повышенного риска лимфом регулирующие органы требуют включать в инструкции по назначению предупреждения относительно долгосрочной безопасности местного применения такролимуса и пимекролимуса. Многократное применение любой местной терапии в течение длительного периода времени или на больших площадях поверхности также приводит к ухудшению соблюдения режима лечения пациентом.

**[0006]**       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). Иммунодепрессанты (Schmitt et al 2007, JEADV 21: 606-619) и глюкокортикоиды для перорального применения являются эффективными, но иногда связаны с тяжелой токсичностью и побочными эффектами, что ограничивает их применение короткими курсами и/или прерывистой терапией. 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.

[0007] Сохраняется неудовлетворенная медицинская потребность в более безопасной и более эффективной терапии и схемах лечения АД умеренной или тяжелой степени. Существует также потребность в терапевтических методах лечения и режимах дозирования, которые обеспечивают более высокую переносимость и удобство, а также меньший риск для пациентов, таким образом можно улучшить соблюдение режима лечения и удовлетворенность пациентов.

### **КРАТКОЕ ОПИСАНИЕ ИЗОБРЕТЕНИЯ**

[0008] В настоящем документе предложены способы, варианты применения и фармацевтические композиции антител к IL-13 (например, лебрикизумаба) для лечения atopического дерматита. В настоящем документе также предложены режимы дозирования для способов и вариантов применения антител к IL-13 (например, лебрикизумаба) для лечения atopического дерматита. Способы и режимы дозирования, представленные в

настоящем документе, обеспечивают одно или более из следующих преимуществ: оптимизированная и улучшенная частота дозирования, которая обеспечивает лучшее соблюдение пациентами режима лечения и более высокую удовлетворенность пациентов при сохранении желаемой эффективности; более низкий риск реакций в месте инъекции; и/или более низкие затраты на производство.

**[0009]** В одном аспекте в настоящем документе предложены способы лечения атопического дерматита умеренной или тяжелой степени у нуждающегося в этом пациента, причем способ включает: введение пациенту антитела к IL-13 в течение индукционного периода (или первого периода) продолжительностью до 16 недель (например, от 4 до 16 недель), при этом в течение индукционного периода (или первого периода) антитело к IL-13 вводят в дозе 500 мг на исходном уровне (неделя 0) и на неделе 2, а затем в дозе 250 мг один раз в две недели в течение 2–14 недель; и введение пациенту антитела к IL-13 в дозе 250 мг один раз в четыре недели в течение периода поддерживающей терапии (или второго периода) продолжительностью до 36 недель (например, от 8 до 36 недель). В некоторых вариантах осуществления индукционный период (или первый период) составляет 16 недель. В течение индукционного периода (или первого периода) антитело к IL-13 вводят в дозе 500 мг на исходном уровне (неделя 0) и на неделе 2, а затем по 250 мг один раз в две недели в течение 14 недель. В некоторых вариантах осуществления период поддерживающей терапии (или второй период) составляет 36 недель. В некоторых вариантах осуществления антитело к IL-13 вводят пациенту подкожно.

**[0010]** В некоторых вариантах осуществления в настоящем документе предложены способы лечения атопического дерматита умеренной или тяжелой степени у нуждающегося в этом пациента, и такие способы включают введение пациенту антитела к IL-13 в течение индукционного периода (или первого периода) продолжительностью до 16 недель (например, от 4 до 16 недель), причем в течение индукционного периода (или первого периода) антитело к IL-13 вводят в дозе 500 мг на исходном уровне (неделя 0) и на неделе 2, а затем в дозе 250 мг один раз в две недели в течение 2–14 недель; и введение пациенту антитела к IL-13 в дозе 250 мг один раз в две недели в течение периода поддерживающей терапии (или второго периода) продолжительностью до 36 недель (например, от 8 до 36 недель). В некоторых вариантах осуществления индукционный

период (или первый период) составляет 16 недель. В течение индукционного периода (или первого периода) антитело к IL-13 вводят в дозе 500 мг на исходном уровне (неделя 0) и на неделе 2, а затем по 250 мг один раз в две недели в течение 14 недель. В некоторых вариантах осуществления период поддерживающей терапии (или второй период) составляет 36 недель. В некоторых вариантах осуществления антитело к IL-13 вводят пациенту подкожно.

**[0011]** Кроме того, в настоящем документе предложены способы лечения атопического дерматита умеренной или тяжелой степени у нуждающегося в этом пациента, причем способ включает: введение пациенту антитела к IL-13 в течение индукционного периода (или первого периода) продолжительностью до 16 недель (например, от 4 до 16 недель), при этом в течение индукционного периода (или первого периода) антитело к IL-13 вводят в дозе 500 мг на исходном уровне (неделя 0) и на неделе 2, а затем в дозе 250 мг один раз в две недели в течение 2–14 недель; определение того, отвечает ли пациент на антитело к IL-13 после индукционного периода (или первого периода); и если пациент отвечает на лечение, введение пациенту антитела к IL-13 в дозе 250 мг один раз в две недели, или один раз в четыре недели, или один раз в восемь недель в течение периода поддерживающей терапии (или второго периода) продолжительностью до 36 недель (например, от 8 до 36 недель); если пациент не отвечает на лечение, введение пациенту антитела к IL-13 в дозе 250 мг один раз в две недели в течение периода поддерживающей терапии (или второго периода) продолжительностью до 36 недель (например, от 8 до 36 недель). В некоторых вариантах осуществления индукционный период (или первый период) составляет 16 недель. В течение индукционного периода (или первого периода) антитело к IL-13 вводят в дозе 500 мг на исходном уровне (неделя 0) и на неделе 2, а затем по 250 мг один раз в две недели в течение 14 недель. В некоторых вариантах осуществления период поддерживающей терапии (или второй период) составляет 36 недель. Наличие у пациента ответа на антитело к IL-13 можно оценить путем оценки очищения кожи пациента, улучшения состояния кожи и/или уменьшения зуда, улучшения сна или качества жизни. Например, очищение кожи и улучшение ее состояния можно измерить на основе общей оценки исследователя (IGA) или индекса площади и тяжести экземы (EASI). Измерения зуда, дефицита сна и качества жизни могут быть выполнены по числовой рейтинговой шкале зуда (NRS), шкале дефицита сна и

шкалам дерматологического индекса качества жизни (DLQI) или дерматологического индекса качества жизни ребенка (CDLQI) соответственно. В некоторых вариантах осуществления пациент отвечает на лечение, если индекс EASI пациента, определенный после индукционного периода (или первого периода), снижается на 75% или более по сравнению с индексом EASI пациента на исходном уровне. В некоторых вариантах осуществления пациент отвечает на лечение, если оценка IGA пациента составляет 0 или 1 после индукционного периода (или первого периода). В некоторых вариантах осуществления пациент отвечает на лечение, если оценка IGA пациента составляет 0 или 1 после индукционного периода (или первого периода) и оценка IGA пациента, определенная после индукционного периода (или первого периода), снижается на 2 или более балла по сравнению с оценкой IGA пациента на исходном уровне. В некоторых вариантах осуществления, если пациент отвечает на лечение, антитело к IL-13 вводят в дозе 250 мг один раз в четыре недели в течение поддерживающего периода (или второго периода). В некоторых вариантах осуществления антитело к IL-13 вводят пациенту подкожно.

**[0012]** В некоторых вариантах осуществления в настоящем документе предложены способы лечения атопического дерматита умеренной или тяжелой степени у нуждающегося в этом пациента, и способ включает: введение пациенту антитела к IL-13 в течение первого периода продолжительностью от 4 до 16 недель, причем в течение первого периода антитело к IL-13 вводят в дозе 500 мг на исходном уровне (неделя 0) и на неделе 2, а затем в дозе 250 мг один раз в две недели в течение 2–14 недель; и введение пациенту антитела к IL-13 в дозе 250 мг один раз в четыре недели или один раз в восемь недель в течение второго периода продолжительностью от 8 до 36 недель, причем антитело к IL-13 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.

**[0013]** В некоторых вариантах осуществления в настоящем документе предложены способы лечения атопического дерматита умеренной или тяжелой степени у нуждающегося в этом пациента, и способ включает: введение пациенту антитела к IL-13 в

течение первого периода продолжительностью от 4 до 16 недель, причем в течение первого периода антитело к IL-13 вводят в дозе 500 мг на исходном уровне (неделя 0) и на неделе 2, а затем в дозе 250 мг один раз в две недели в течение 2–14 недель; определение того, отвечает ли пациент на лечение антителом к IL-13 после первого периода; и если пациент отвечает на лечение, введение пациенту антитела к IL-13 в дозе 250 мг один раз в четыре недели или один раз в восемь недель в течение второго периода продолжительностью от 8 до 36 недель; если пациент не отвечает на лечение, введение пациенту антитела к IL-13 в дозе 250 мг один раз в две недели в течение второго периода продолжительностью от 8 до 36 недель, причем антитело к IL-13 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.

**[0014]** В некоторых вариантах осуществления пациент имеет atopический дерматит умеренной или тяжелой степени в течение по меньшей мере года на исходном уровне. Atopический дерматит умеренной или тяжелой степени можно определить с помощью критериев, известных в данной области, например, единых критериев Американской академии дерматологии для хронического atopического дерматита. В некоторых вариантах осуществления пациент имеет индекс EASI 16 или более, оценку IGA 3 или более и более 10% площади поверхности тела (ППТ), пораженной atopическим дерматитом, на исходном уровне. В некоторых вариантах осуществления пациент имел неудовлетворительный ответ на топические кортикостероиды, топические ингибиторы кальциневрина или крисаборол; или применение топических кортикостероидов, топических ингибиторов кальциневрина или крисаборола является нецелесообразным для пациента с медицинской точки зрения. В некоторых вариантах осуществления возраст пациента составляет 12 лет и более.

**[0015]** В некоторых вариантах осуществления способы, описанные в настоящем документе, дополнительно включают определение одной или более из следующих характеристик пациента на исходном уровне и во время индукционного периода (или первого периода) и после него: индекс EASI; оценка IGA; процент ППТ, пораженной atopическим дерматитом; оценка зуда по NRS; оценка по шкале оценки atopического

дерматита (SCORAD); оценка по шкале дефицита сна; оценка тяжести проявлений экземы пациентом (POEM); оценка по дерматологическому индексу качества жизни (DLQI) или дерматологическому индексу качества жизни ребенка (CDLQI); Европейская оценка качества жизни в 5 категориях (EQ-5D); опросник для оценки контроля симптомов астмы в 5 категориях (ACQ-5); симптомы тревоги и депрессии в соответствии с информационной системой измерения сообщаемых пациентами результатов (PROMIS).

**[0016]** В некоторых вариантах осуществления способы, описанные в настоящем документе, дополнительно включают определение одной или более из следующих характеристик пациента во время поддерживающей терапии (или второго периода) и после периода: индекс EASI; оценка IGA; процент ППТ, пораженной атопическим дерматитом; оценка зуда по NRS; оценка по SCORAD; оценка по шкале дефицита сна; общая оценка POEM; оценка по DLQI или CDLQI; EQ-5D; ACQ-5; симптомы тревоги и депрессии в соответствии с PROMIS.

**[0017]** В другом аспекте в настоящем документе предложены способы восполнения дефицита сна у пациента с атопическим дерматитом умеренной или тяжелой степени; такие способы включают введение пациенту антитела к IL-13 (например, лебрикизумаба) при нагрузочной дозе 500 мг на исходном уровне (неделя 0) и неделе 2 с последующим введением дозы 250 мг один раз в две недели. В некоторых вариантах осуществления антитело к IL-13 вводят пациенту в течение периода от 4 до 52 недель. В некоторых вариантах осуществления антитело к IL-13 вводят пациенту в течение периода от 4 до 16 недель. В некоторых вариантах осуществления дефицит сна определяют по шкале дефицита сна пациента. В некоторых вариантах осуществления оценка по шкале дефицита сна пациента после лечения антителом к IL-13 снижается на два балла или более по сравнению с оценкой сна пациента на исходном уровне.

**[0018]** Кроме того, в настоящем документе предложены способы восполнения дефицита сна у пациента с атопическим дерматитом умеренной или тяжелой степени; такие способы включают введение пациенту антитела к IL-13 (например, лебрикизумаба) в течение индукционного периода (или первого периода) продолжительностью от 4 до 16 недель, причем в течение индукционного периода (или первого периода) антитело к IL-13 вводят в дозе 500 мг на исходном уровне (неделя 0) и на неделе 2, а затем в дозе 250 мг один раз в две недели в течение 2–14 недель; и введение пациенту антитела к IL-13 в дозе

250 мг один раз в две недели, или один раз в четыре недели или один раз в восемь недель в течение периода поддерживающей терапии (или второго периода) продолжительностью от 8 до 36 недель. В некоторых вариантах осуществления дефицит сна определяют по шкале дефицита сна пациента. В некоторых вариантах осуществления оценка по шкале дефицита сна пациента после лечения антителом к IL-13 снижается на два балла или более по сравнению с оценкой сна пациента на исходном уровне.

**[0019]** Кроме того, в настоящем документе предложены способы восполнения дефицита сна у пациента с атопическим дерматитом умеренной или тяжелой степени; такие способы включают введение пациенту антитела к IL-13 (например, лебрикизумаба) в течение индукционного периода (или первого периода) продолжительностью от 4 до 16 недель, причем в течение индукционного периода (или первого периода) антитело к IL-13 вводят в дозе 500 мг на исходном уровне (неделя 0) и на неделе 2, а затем в дозе 250 мг один раз в две недели в течение 2–14 недель; определение того, отвечает ли пациент на антитело к IL-13 после индукционного периода (или первого периода); и если пациент отвечает на лечение, введение пациенту антитела к IL-13 в дозе 250 мг один раз в две недели, или один раз в четыре недели, или один раз в восемь недель в течение периода поддерживающей терапии (или второго периода) продолжительностью от 8 до 36 недель; если пациент не отвечает на лечение, введение пациенту антитела к IL-13 в дозе 250 мг один раз в две недели в течение периода поддерживающей терапии (или второго периода) продолжительностью от 8 до 36 недель. В некоторых вариантах осуществления дефицит сна определяют по шкале дефицита сна пациента. В некоторых вариантах осуществления оценка по шкале дефицита сна пациента после лечения антителом к IL-13 снижается на два балла или более по сравнению с оценкой сна пациента на исходном уровне.

**[0020]** В некоторых вариантах осуществления способы, описанные в настоящем документе, дополнительно включают определение одной или более из следующих характеристик пациента: индекс EASI; оценка IGA; процент ППТ, пораженной атопическим дерматитом; оценка зуда по NRS; оценка по SCORAD; шкала дефицита сна; общая оценка POEM; оценка по DLQI или CDLQI; EQ-5D; ACQ-5; симптомы тревоги и депрессии в соответствии с PROMIS.

**[0021]** В некоторых вариантах осуществления антитело к IL-13 связывается с IL-13 с высокой аффинностью и блокирует передачу сигналов через активный IL-4Ральфа / IL-

13Rальфа1 гетеродимер. В некоторых вариантах осуществления антитело к IL-13 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. 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.

**[0022]** В другом аспекте в настоящем документе предложено антитело к IL-13 или фармацевтическая композиция, содержащая антитело к IL-13, для применения в лечении atopического дерматита умеренной или тяжелой степени у пациента.

**[0023]** В другом аспекте в настоящем документе предложено антитело к IL-13 или фармацевтическая композиция, содержащая антитело к IL-13, для применения в способе восполнения дефицита сна у пациента с atopическим дерматитом умеренной или тяжелой степени. В другом аспекте в настоящем документе предложено антитело к IL-13 или фармацевтическая композиция, содержащая антитело к IL-13, для применения в восполнении дефицита сна у пациента с atopическим дерматитом умеренной или тяжелой степени.

**[0024]** В некоторых вариантах осуществления настоящего изобретения предложено антитело к IL-13 или фармацевтическая композиция, содержащая антитело к IL-13, для применения в восполнении дефицита сна у пациента с atopическим дерматитом умеренной или тяжелой степени, причем антитело к IL-13 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, и VL содержит LCDR1, содержащую SEQ ID NO: 4, LCDR2, содержащую SEQ ID NO: 5, и LCDR3, содержащую SEQ ID NO: 6, и при этом антитело к IL-13 или фармацевтическая композиция предназначены для введения в нагрузочной дозе 500 мг на исходном уровне (неделя 0) и на неделе 2 с последующим введением дозы 250 мг один раз в две недели.

**[0025]** В некоторых вариантах осуществления настоящего изобретения предложено антитело к IL-13 или фармацевтическая композиция, содержащая антитело к IL-13, для применения в восполнении дефицита сна у пациента с atopическим дерматитом умеренной или тяжелой степени, причем антитело к IL-13 содержит вариabельную область тяжелой цепи (VH) и вариabельную 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, и VL содержит LCDR1, содержащую SEQ ID NO: 4, LCDR2, содержащую SEQ ID NO: 5, и LCDR3, содержащую SEQ ID NO: 6, и при этом антитело к IL-13 или фармацевтическая композиция предназначены для введения в течение индукционного периода (или первого периода) в течение от 4 до 16 недель, и в течение индукционного периода (или первого периода) антитело к IL-13 предназначено для введения в дозе 500 мг на исходном уровне (неделя 0) и на неделе 2 с последующим введением дозы 250 мг один раз в две недели в течение от 2 до 14 недель; и при этом антитело к IL-13 предназначено для введения в дозе 250 мг один раз в четыре недели в течение периода поддерживающей терапии (или второго периода) продолжительностью от 8 до 36 недель.

**[0026]** В другом аспекте в настоящем документе предложены варианты применения антитела к IL-13 в производстве лекарственного средства для лечения atopического дерматита умеренной или тяжелой степени у пациента. Кроме того, в настоящем документе предложены варианты применения антитела к IL-13 в производстве лекарственного средства для восполнения дефицита сна у пациента с atopическим дерматитом умеренной или тяжелой степени.

**[0027]** 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

[0028] На Фиг. 1 представлена принципиальная схема дизайнов исследования фазы 3, как описано в примере 1.

[0029] На Фиг. 2А и 2В представлены исходные демографические данные участников в ADvocate 1; а на Фиг. 2С показаны исходные характеристики заболевания у участников в ADvocate 1. АД — атопический дерматит; ИТТ — выборка «все рандомизированные пациенты согласно назначенному лечению»; ЛЕБ — лебрикизумаб; 1 р/2 нед — один раз в 2 недели; ПБО — плацебо; СО — стандартное отклонение; ИМТ — индекс массы тела; ППТ — площадь поверхности тела; DLQI — Дерматологический индекс качества жизни; EASI — индекс площади и тяжести экземы; IGA — общая оценка исследователя; IQR — межквартильный размах; NRS — численная рейтинговая шкала; РОЕМ — оценка тяжести проявлений экземы пациентом; SCORAD — шкала оценки атопического дерматита.

[0030] На Фиг. 3А представлен обзор нежелательных явлений на неделе 16 в ADvocate 1. На Фиг. 3В представлены серьезные нежелательные явления на неделе 16 в ADvocate 1. На Фиг. 3С представлены НЯВЛ в рамках специальных тем безопасности на неделе 16 в ADvocate 1. На Фиг. 3D представлены реакции в месте инъекции вплоть до недели 16 в ADvocate 1. НЯ — нежелательное явление; ЛЕБ — лебрикизумаб; 1 р/2 нед — один раз в 2 недели; ПБО — плацебо; НЯВЛ — нежелательное явление, возникшее во время лечения.

[0031] На Фиг. 4А представлен обзор достижений ключевых конечных показателей эффективности в ADvocate 1. На Фиг. 4В показаны показатели ответа IGA на неделе 16 в ADvocate 1, которые измеряют процент оценок по IGA (0,1) с улучшением на  $\geq 2$  балла по сравнению с исходным уровнем на неделе 16. На Фиг. 4С представлены доли ответов EASI-75 на неделе 16 в ADvocate 1. На Фиг. 4D представлены доли ответов IGA с течением времени до недели 16 в ADvocate 1. На Фиг. 4Е представлены доли ответов EASI-75 с течением времени до недели 16 в ADvocate 1. На Фиг. 4F представлены доли ответов EASI-90 с течением времени до недели 16 в ADvocate 1. На Фиг. 4G представлено изменение EASI в процентах от исходного уровня с течением времени до недели 16 в ADvocate 1.

**[0032]** На Фиг. 5A представлено изменение оценки зуда по NRS на  $\geq 4$  балла от исходного уровня с течением времени до недели 16 в ADvocate 1. На Фиг. 5B представлено изменение оценки зуда по NRS в процентах от исходного уровня с течением времени до недели 16 в ADvocate 1. На Фиг. 5C представлено улучшение оценки дефицита сна на  $\geq 2$  балла от исходного уровня с течением времени до недели 16 в ADvocate 1. На Фиг. 5D представлено изменение оценки дефицита сна от исходного уровня с течением времени до недели 16 в ADvocate 1. На Фиг. 5E представлено улучшение оценки DLQI на  $\geq 4$  балла от исходного уровня с течением времени до недели 16. На Фиг. 5F представлено изменение оценки DLQI от исходного уровня с течением времени до недели 16 в ADvocate 1.

**[0033]** На Фиг. 6A и 6B представлены показатели ответа IGA на неделе 52 в ADvocate 1 (6A) и ADvocate 2 (6B), которые измеряют процент пациентов, достигших IGA (0,1). На Фиг. 6C и 6D представлены показатели ответа EASI-75 на неделе 52 в ADvocate 1 (6C) и ADvocate 2 (6D), которые измеряют процент пациентов, достигших EASI-75. На Фиг. 6E и 6F представлены показатели ответа в отношении зуда на неделе 52 в ADvocate 1 (6E) и ADvocate 2 (6F), которые измеряют процент пациентов, имевших оценку зуда по NRS  $\geq 4$  на исходном уровне и достигших улучшения на  $\geq 4$  балла.

**[0034]** На Фиг. 7 представлен обзор нежелательных явлений с недели 16 до недели 52 в ADvocate 1 и ADvocate 2.

**[0035]** На Фиг. 8A представлена графическая иллюстрация конечной модели ФК-ФД в примере 2. На Фиг. 8B представлены оценки параметров конечной модели ФК-ФД.

**[0036]** На Фиг. 9 показана смоделированная частота ответа EASI-75 для ответивших на лечение пациентов на неделе 16, которые прошли через различные режимы дозирования при поддерживающей терапии в течение недель 16–52. Линия показывает медианное значение для 500 моделирований.

**[0037]** На Фиг. 10 показана смоделированная частота ответа EASI-75 для ответивших на лечение пациентов на неделе 16, которые прошли через режимы дозирования лебрикизумаба 250 мг 1 p/4 нед или 250 мг 1 p/8 нед при поддерживающей терапии в течение недель 16–52. Линия показывает медианное значение для 500 моделирований, а затененная область демонстрирует 95% доверительный интервал.

**[0038]** На Фиг. 11 показана смоделированная частота ответа EASI-90 для ответивших на лечение пациентов на неделе 16, которые прошли через различные режимы дозирования в течение недель 16–52. Линия показывает медианное значение для 500 моделирований.

**[0039]** На Фиг. 12 показана смоделированная частота ответа EASI-90 для ответивших на лечение пациентов на неделе 16, которые прошли через режимы дозирования лебрикизумаба 250 мг 1 p/4 нед или 250 мг 1 p/8 нед при поддерживающей терапии в течение недель 16–52. Линия показывает медианное значение для 500 моделирований, а затененная область демонстрирует 95% доверительный интервал.

### **ПОДРОБНОЕ ОПИСАНИЕ**

**[0040]** В настоящем документе предложены способы, варианты применения и фармацевтические композиции антител к IL-13 для лечения atopического дерматита. В настоящем документе также предложены режимы дозирования для способов и вариантов применения антител к IL-13 для лечения atopического дерматита. Способы и режимы дозирования, представленные в настоящем документе, обеспечивают одно или более из следующих преимуществ: оптимизированная и/или улучшенная частота дозирования, которая обеспечивает лучшее соблюдение пациентами режима лечения и более высокую удовлетворенность пациентов при сохранении желаемой эффективности; более низкий риск реакций в месте инъекции; более низкие затраты на производство.

**[0041]** В одном аспекте в настоящем документе предложены способы лечения atopического дерматита умеренной или тяжелой степени у нуждающегося в этом пациента, причем способ включает: введение пациенту антитела к IL-13 в течение индукционного периода (или первого периода) продолжительностью до 16 недель (например, от 4 до 16 недель), при этом в течение индукционного периода (или первого периода) антитело к IL-13 вводят в дозе 500 мг на исходном уровне (неделя 0) и на неделе 2, а затем в дозе 250 мг один раз в две недели в течение 2–14 недель; и введение пациенту антитела к IL-13 в дозе 250 мг один раз в четыре недели в течение периода поддерживающей терапии (или второго периода) продолжительностью до 36 недель (например, от 8 до 36 недель). В некоторых вариантах осуществления индукционный период (или первый период) составляет 16 недель. В течение 16-недельного

индукционного периода (или первого периода) антитело к ПЛ-13 вводят в дозе 500 мг на исходном уровне (неделя 0) и на неделе 2, а затем по 250 мг один раз в две недели в течение 14 недель. В некоторых вариантах осуществления период поддерживающей терапии (или второй период) составляет 36 недель. В некоторых вариантах осуществления антитело к ПЛ-13 вводят пациенту подкожно.

**[0042]** В одном аспекте в настоящем документе предложены способы лечения атопического дерматита умеренной или тяжелой степени у нуждающегося в этом пациента, причем способ включает: введение пациенту антитела к ПЛ-13 в течение индукционного периода (или первого периода) продолжительностью до 16 недель (например, от 4 до 16 недель), при этом в течение индукционного периода (или первого периода) антитело к ПЛ-13 вводят в дозе 500 мг на исходном уровне (неделя 0) и на неделе 2, а затем в дозе 250 мг один раз в две недели в течение 2–14 недель; и введение пациенту антитела к ПЛ-13 в дозе 250 мг один раз в восемь недель в течение периода поддерживающей терапии (или второго периода) продолжительностью до 36 недель (например, от 8 до 36 недель). В некоторых вариантах осуществления индукционный период (или первый период) составляет 16 недель. В течение 16-недельного индукционного периода (или первого периода) антитело к ПЛ-13 вводят в дозе 500 мг на исходном уровне (неделя 0) и на неделе 2, а затем по 250 мг один раз в две недели в течение 14 недель. В некоторых вариантах осуществления период поддерживающей терапии (или второй период) составляет 36 недель. В некоторых вариантах осуществления антитело к ПЛ-13 вводят пациенту подкожно.

**[0043]** В некоторых вариантах осуществления в настоящем документе предложены способы лечения атопического дерматита умеренной или тяжелой степени у нуждающегося в этом пациента, и такие способы включают введение пациенту антитела к ПЛ-13 в течение индукционного периода (или первого периода) продолжительностью до 16 недель (например, от 4 до 16 недель), причем в течение индукционного периода (или первого периода) антитело к ПЛ-13 вводят в дозе 500 мг на исходном уровне (неделя 0) и на неделе 2, а затем в дозе 250 мг один раз в две недели в течение 2–14 недель; и введение пациенту антитела к ПЛ-13 в дозе 250 мг один раз в две недели в течение периода поддерживающей терапии (или второго периода) продолжительностью до 36 недель (например, от 8 до 36 недель). В некоторых вариантах осуществления индукционный

период (или первый период) составляет 16 недель; и в течение индукционного периода (или первого периода) антитело к IL-13 вводят в дозе 500 мг на исходном уровне (неделя 0) и на неделе 2, а затем по 250 мг один раз в две недели в течение 14 недель. В некоторых вариантах осуществления период поддерживающей терапии (или второй период) составляет 36 недель. В некоторых вариантах осуществления антитело к IL-13 вводят пациенту подкожно.

**[0044]** Кроме того, в настоящем документе предложены способы лечения атопического дерматита умеренной или тяжелой степени у нуждающегося в этом пациента, причем способ включает: введение пациенту антитела к IL-13 в течение индукционного периода (или первого периода) продолжительностью до 16 недель (например, от 4 до 16 недель), при этом в течение индукционного периода (или первого периода) антитело к IL-13 вводят в дозе 500 мг на исходном уровне (неделя 0) и на неделе 2, а затем в дозе 250 мг один раз в две недели в течение 2–14 недель; определение того, отвечает ли пациент на антитело к IL-13 после индукционного периода (или первого периода); и если пациент отвечает на лечение, введение пациенту антитела к IL-13 в дозе 250 мг один раз в две недели или один раз в четыре недели в течение периода поддерживающей терапии (или второго периода) продолжительностью до 36 недель (например, от 8 до 36 недель); если пациент не отвечает на лечение, введение пациенту антитела к IL-13 в дозе 250 мг один раз в две недели в течение периода поддерживающей терапии (или второго периода) продолжительностью до 36 недель (например, от 8 до 36 недель). В некоторых вариантах осуществления индукционный период (или первый период) составляет 16 недель. В течение индукционного периода (или первого периода) антитело к IL-13 вводят в дозе 500 мг на исходном уровне (неделя 0) и на неделе 2, а затем по 250 мг один раз в две недели в течение 14 недель. В некоторых вариантах осуществления период поддерживающей терапии (или второй период) составляет 36 недель. В некоторых вариантах осуществления антитело к IL-13 вводят пациенту подкожно.

**[0045]** Кроме того, в настоящем документе предложены способы лечения атопического дерматита умеренной или тяжелой степени у нуждающегося в этом пациента, причем способ включает: введение пациенту антитела к IL-13 в течение индукционного периода (или первого периода) продолжительностью до 16 недель

(например, от 4 до 16 недель), при этом в течение индукционного периода (или первого периода) антитело к IL-13 вводят в дозе 500 мг на исходном уровне (неделя 0) и на неделе 2, а затем в дозе 250 мг один раз в две недели в течение 2–14 недель; определение того, отвечает ли пациент на антитело к IL-13 после индукционного периода (или первого периода); и если пациент отвечает на лечение, введение пациенту антитела к IL-13 в дозе 250 мг один раз в две недели или один раз в восемь недель в течение периода поддерживающей терапии (или второго периода) продолжительностью до 36 недель (например, от 8 до 36 недель); если пациент не отвечает на лечение, введение пациенту антитела к IL-13 в дозе 250 мг один раз в две недели в течение периода поддерживающей терапии (или второго периода) продолжительностью до 36 недель (например, от 8 до 36 недель). В некоторых вариантах осуществления индукционный период (или первый период) составляет 16 недель. В течение индукционного периода (или первого периода) антитело к IL-13 вводят в дозе 500 мг на исходном уровне (неделя 0) и на неделе 2, а затем по 250 мг один раз в две недели в течение 14 недель. В некоторых вариантах осуществления период поддерживающей терапии (или второй период) составляет 36 недель. В некоторых вариантах осуществления антитело к IL-13 вводят пациенту подкожно.

**[0046]** Наличие у пациента ответа на антитело к IL-13 можно оценить путем оценки очищения кожи пациента, улучшения состояния кожи и/или уменьшения зуда, улучшения сна или качества жизни. Например, очищение кожи и улучшение ее состояния могут быть измерены по шкалам IGA или EASI. Оценки зуда, дефицита сна и качества жизни можно получить с помощью шкал зуда по NRS, дефицита сна и DLQI или CDLQI соответственно. В некоторых вариантах осуществления пациент отвечает на лечение, если индекс EASI пациента, определенный после индукционного периода (или первого периода), снижается на 75% или более по сравнению с индексом EASI пациента на исходном уровне. В некоторых вариантах осуществления пациент отвечает на лечение, если оценка IGA пациента составляет 0 или 1 после индукционного периода (или первого периода). В некоторых вариантах осуществления пациент отвечает на лечение, если оценка IGA пациента составляет 0 или 1 после индукционного периода (или первого периода) и оценка IGA пациента, определенная после индукционного периода (или первого периода), снижается на 2 или более балла по сравнению с оценкой IGA пациента на исходном

уровне. В некоторых вариантах осуществления, если пациент отвечает на лечение, антитело к IL-13 вводят в дозе 250 мг один раз в четыре недели в течение поддерживающего периода (или второго периода). В некоторых вариантах осуществления, если пациент отвечает на лечение, антитело к IL-13 вводят в дозе 250 мг один раз в восемь недель в течение поддерживающего периода (или второго периода).

**[0047]** В другом аспекте в настоящем документе предложены способы восполнения дефицита сна у пациента с атопическим дерматитом умеренной или тяжелой степени; такие способы включают введение пациенту антитела к IL-13 (например, лебрикизумаба) при нагрузочной дозе 500 мг на исходном уровне (неделя 0) и неделе 2 с последующим введением дозы 250 мг один раз в две недели. В некоторых вариантах осуществления антитело к IL-13 вводят пациенту в течение периода от 4 до 52 недель (например, в течение примерно 4 недель, примерно 6 недель, примерно 8 недель, примерно 10 недель, примерно 12 недель, примерно 14 недель, примерно 16 недель, примерно 18 недель, примерно 20 недель, примерно 22 недель, примерно 24 недель, примерно 26 недель, примерно 28 недель, примерно 30 недель, примерно 32 недель, примерно 34 недель, примерно 36 недель, примерно 38 недель, примерно 40 недель, примерно 42 недель, примерно 44 недель, примерно 46 недель, примерно 48 недель, примерно 50 недель, примерно 52 недель). В некоторых вариантах осуществления антитело к IL-13 вводят пациенту в течение периода от 4 до 16 недель (например, примерно 4 недель, примерно 6 недель, примерно 8 недель, примерно 10 недель, примерно 12 недель, примерно 14 недель, примерно 16 недель). В некоторых вариантах осуществления дефицит сна определяют по шкале дефицита сна пациента, например, как описано в настоящем документе. В некоторых вариантах осуществления оценка по шкале дефицита сна пациента после лечения антителом к IL-13 снижается на два балла или более по сравнению с оценкой сна пациента на исходном уровне.

**[0048]** Кроме того, в настоящем документе предложены способы восполнения дефицита сна у пациента с атопическим дерматитом умеренной или тяжелой степени; такие способы включают введение пациенту антитела к IL-13 (например, лебрикизумаба) в течение индукционного периода (или первого периода) продолжительностью от 4 до 16 недель, причем в течение индукционного периода (или первого периода) антитело к IL-13 вводят в дозе 500 мг на исходном уровне (неделя 0) и на неделе 2, а затем в дозе 250 мг

один раз в две недели в течение 2–14 недель; и введение пациенту антитела к IL-13 в дозе 250 мг один раз в две недели или один раз в четыре недели в течение периода поддерживающей терапии (или второго периода) продолжительностью от 8 до 36 недель. В некоторых вариантах осуществления дефицит сна определяют по шкале дефицита сна пациента. В некоторых вариантах осуществления оценка по шкале дефицита сна пациента после лечения антителом к IL-13 снижается на два балла или более по сравнению с оценкой сна пациента на исходном уровне. В некоторых вариантах осуществления индукционный период (или первый период) составляет 16 недель, и в течение индукционного периода (или первого периода) антитело к IL-13 вводят в дозе 500 мг на исходном уровне (неделя 0) и на неделе 2, а затем по 250 мг один раз в две недели в течение 14 недель. В некоторых вариантах осуществления период поддерживающей терапии (или второй период) составляет 36 недель. В некоторых вариантах осуществления антитело к IL-13 вводят пациенту подкожно.

**[0049]** Кроме того, в настоящем документе предложены способы восполнения дефицита сна у пациента с атопическим дерматитом умеренной или тяжелой степени; такие способы включают введение пациенту антитела к IL-13 (например, лебрикизумаба) в течение индукционного периода (или первого периода) продолжительностью от 4 до 16 недель, причем в течение индукционного периода (или первого периода) антитело к IL-13 вводят в дозе 500 мг на исходном уровне (неделя 0) и на неделе 2, а затем в дозе 250 мг один раз в две недели в течение 2–14 недель; и введение пациенту антитела к IL-13 в дозе 250 мг один раз в восемь недель в течение периода поддерживающей терапии (или второго периода) продолжительностью от 8 до 36 недель. В некоторых вариантах осуществления дефицит сна определяют по шкале дефицита сна пациента. В некоторых вариантах осуществления оценка по шкале дефицита сна пациента после лечения антителом к IL-13 снижается на два балла или более по сравнению с оценкой сна пациента на исходном уровне. В некоторых вариантах осуществления индукционный период (или первый период) составляет 16 недель, и в течение индукционного периода (или первого периода) антитело к IL-13 вводят в дозе 500 мг на исходном уровне (неделя 0) и на неделе 2, а затем по 250 мг один раз в две недели в течение 14 недель. В некоторых вариантах осуществления периода поддерживающей терапии (или второй период) составляет 36

недель. В некоторых вариантах осуществления антитело к IL-13 вводят пациенту подкожно.

**[0050]** Кроме того, в настоящем документе предложены способы восполнения дефицита сна у пациента с атопическим дерматитом умеренной или тяжелой степени; такие способы включают введение пациенту антитела к IL-13 в течение индукционного периода (или первого периода) продолжительностью от 4 до 16 недель, причем в течение индукционного периода (или первого периода) антитело к IL-13 вводят в дозе 500 мг на исходном уровне (неделя 0) и на неделе 2, а затем в дозе 250 мг один раз в две недели в течение 2–14 недель; определение того, отвечает ли пациент на антитело к IL-13 после индукционного периода (или первого периода); и если пациент отвечает на лечение, введение пациенту антитела к IL-13 в дозе 250 мг один раз в две недели или один раз в четыре недели в течение периода поддерживающей терапии (или второго периода) продолжительностью от 8 до 36 недель; если пациент не отвечает на лечение, введение пациенту антитела к IL-13 в дозе 250 мг один раз в две недели в течение периода поддерживающей терапии (или второго периода) продолжительностью от 8 до 36 недель. В некоторых вариантах осуществления дефицит сна определяют по шкале дефицита сна пациента. В некоторых вариантах осуществления оценка по шкале дефицита сна пациента после лечения антителом к IL-13 снижается на два балла или более по сравнению с оценкой сна пациента на исходном уровне. В некоторых вариантах осуществления индукционный период (или первый период) составляет 16 недель, и в течение индукционного периода (или первого периода) антитело к IL-13 вводят в дозе 500 мг на исходном уровне (неделя 0) и на неделе 2, а затем по 250 мг один раз в две недели в течение 14 недель. В некоторых вариантах осуществления период поддерживающей терапии (или второй период) составляет 36 недель. В некоторых вариантах осуществления антитело к IL-13 вводят пациенту подкожно.

**[0051]** Кроме того, в настоящем документе предложены способы восполнения дефицита сна у пациента с атопическим дерматитом умеренной или тяжелой степени; такие способы включают введение пациенту антитела к IL-13 в течение индукционного периода (или первого периода) продолжительностью от 4 до 16 недель, причем в течение индукционного периода (или первого периода) антитело к IL-13 вводят в дозе 500 мг на исходном уровне (неделя 0) и на неделе 2, а затем в дозе 250 мг один раз в две недели в

течение 2–14 недель; определение того, отвечает ли пациент на антитело к IL-13 после индукционного периода (или первого периода); и если пациент отвечает на лечение, введение пациенту антитела к IL-13 в дозе 250 мг один раз в восемь недель в течение периода поддерживающей терапии (или второго периода) продолжительностью от 8 до 36 недель; если пациент не отвечает на лечение, введение пациенту антитела к IL-13 в дозе 250 мг один раз в две недели в течение периода поддерживающей терапии (или второго периода) продолжительностью от 8 до 36 недель. В некоторых вариантах осуществления дефицит сна определяют по шкале дефицита сна пациента. В некоторых вариантах осуществления оценка по шкале дефицита сна пациента после лечения антителом к IL-13 снижается на два балла или более по сравнению с оценкой сна пациента на исходном уровне. В некоторых вариантах осуществления индукционный период (или первый период) составляет 16 недель, и в течение индукционного периода (или первого периода) антитело к IL-13 вводят в дозе 500 мг на исходном уровне (неделя 0) и на неделе 2, а затем по 250 мг один раз в две недели в течение 14 недель. В некоторых вариантах осуществления период поддерживающей терапии (или второй период) составляет 36 недель. В некоторых вариантах осуществления антитело к IL-13 вводят пациенту подкожно.

**[0052]** В некоторых вариантах осуществления пациент имеет атопический дерматит умеренной или тяжелой степени в течение по меньшей мере года на исходном уровне. В некоторых вариантах осуществления пациент имеет индекс EASI 16 или более, оценку IGA 3 или более и более 10% ППТ, пораженной атопическим дерматитом, на исходном уровне. В некоторых вариантах осуществления пациент имел неудовлетворительный ответ на топические кортикостероиды, топические ингибиторы кальциневрина или крисаборол; или применение топических кортикостероидов, топических ингибиторов кальциневрина или крисаборола является нецелесообразным для пациента с медицинской точки зрения. В некоторых вариантах осуществления возраст пациента составляет 12 лет и более. В некоторых вариантах осуществления возраст пациента составляет 18 лет и более.

**[0053]** В некоторых вариантах осуществления атопический дерматит умеренной или тяжелой степени может быть определен с помощью критериев, известных в данной области, например, критериев Ханифина и Райки (*Acta Derm Venereol (Stockh)* 1980; Suppl 92:44-7); критериев Райки и Лангеланда (Rajka G and Langeland T, *Acta Derm Venereol*

(Stockh) 1989; 144(Suppl):13–4); или единых критериев Американской академии дерматологии для хронического атопического дерматита (Eichenfield LF, et al. *J Am Acad Dermatol.* 2014;70(2):338-351). В некоторых вариантах осуществления атопический дерматит умеренной или тяжелой степени определяют с помощью единых критериев Американской академии дерматологии для хронического атопического дерматита. В соответствии с критериями основные признаки атопического дерматита включают зуд; экзему (острую, подострую, хроническую); типичную морфологию и возрастные особенности; хроническое или рецидивирующее заболевание в анамнезе. Типичная морфология и возрастные особенности включают вовлечение лица, шеи и мышц-разгибателей у младенцев и детей; текущие или имеющие место ранее поражения изгибов в любой возрастной группе; минимальное воздействие на паховую и подмышечную области. Другие важные особенности, которые подтверждают диагноз, включают ранний возраст возникновения заболевания; атопию; личный и/или семейный анамнез; реактивность иммуноглобулина E; ксероз. Сопутствующие признаки, которые могут помочь в постановке диагноза атопического дерматита, но являются неспецифичными и могут быть использованы для определения или выявления атопического дерматита в научных и эпидемиологических исследованиях: атипичные сосудистые реакции (например, бледность лица, белый дермографизм, замедленная реакция побледнения); волосяной кератоз / себорейная экзема / гиперлинеарность ладоней / ихтиоз; изменения глазной/периорбитальной области; перифолликулярная акцентуация / лихенификация / очаги пруриго. В некоторых случаях образцы биопсии кожи или другие тесты (например, сывороточный иммуноглобулин E, препарат гидроксида калия, кожная аллергологическая проба и/или генетическое тестирование) могут быть полезны для исключения других или сопутствующих кожных заболеваний. Условия исключения включают чесотку; себорейный дерматит; контактный дерматит (из-за раздражителя или аллергический); ихтиоз; кожную Т-клеточную лимфому; псориаз; фотосенсибилизирующие дерматозы; иммунодефицитные заболевания; эритродерму, вызванную другими причинами.

**[0054]** 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 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. 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 циклизоваться в пироглутамат (pE). SEQ ID NO: 9 отражает эти потенциальные модификации тяжелой цепи лебрикизумаба.

**[0055]           Таблица 1. Последовательности лебрикизумаба**

<b>SEQ ID NO:</b>	<b>Описание</b>	<b>Последовательность</b>
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:	VTLRESGPALVKPTQTLTLTCTVSGFSLAYS VNWIRQPPGKALEWLAMIWGDGKIVYNSAL KSRLTISKDTSKNQVVLMTNMDPVDTATY YCAGDGYYPYAMDNDWGQGS�VTVSS
8	Вариабельная область легкой цепи (VL) лебрикизумаба:	DIVMTQSPDLSVSLGERATINCRASKSVDS YGNSFMHWYQQKPGQPPKLLIYLASNLESG VPDRFSGSGSGTDFTLTISSLQAEDVAVYYC QQNNEPRTFGGGTKVEIK
9	Тяжелая цепь (HC) лебрикизумаба	Хаа1VTLRESGPALVKPTQTLTLTCTVSGFSL SAYSVNWIRQPPGKALEWLAMIWGDGKIVY NSALKSRLTISKDTSKNQVVLMTNMDPVD TATYYCAGDGYYPYAMDNDWGQGS�VTVSS ASTKGPSVFPLAPCSRSTSESTAALGCLVKD YFPEPVTVSWNSGALTSQVHTFPAVLQSSGL YSLSSVVTVPSSSLGKTYTCNVDPKPSNTK VDKRVESKYGPPCPPCPAPEFLGGPSVFLFPP KPKDTLMISRTPEVTCVVVDVSDPEVQFN WYVDGVEVHNAKTKPREEQFNSTYRVVSV LTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKGLPSSIEKTI SKAKGQPREPQVYTLPPSQEEMTKNQVSLTCL LVKGFYPSDIAVEWESNGQPENNYKTTPPVLD SDGSFFLYSRLTVDKSRWQEGNVFSCSVM HEALHNHYTQKSLSLSLХаа2Хаа3  где Хаа1 представляет собой Q, pE или отсутствует; Хаа2 представляет собой G или отсутствует; Хаа3 представляет собой K или отсутствует;
10	Легкая цепь (LC) лебрикизумаба	DIVMTQSPDLSVSLGERATINCRASKSVDS YGNSFMHWYQQKPGQPPKLLIYLASNLESG VPDRFSGSGSGTDFTLTISSLQAEDVAVYYC QQNNEPRTFGGGTKVEIKRTVAAPSVFIFPP SDEQLKSGTASVVCLLNNFYPREAKVQWKV DNALQSGNSQESVTEQDSKDYSLSTLTL SKADYEEKHKVYACEVTHQGLSSPVTKSFNR GEC

[0056] Антитела к ПЛ-13, например лебрикизумаб, могут быть включены вместе с подходящими носителями или эксципиентами в фармацевтическую композицию, подходящую для введения пациентам. Например, антитела к ПЛ-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, pH 5,7, 175 мМ сахарозы и 0,03% полисорбата 20.

**[0057]** В некоторых вариантах осуществления антитело к IL-13 или фармацевтическую композицию, содержащую антитело к IL-13, вводят пациенту подкожно. В некоторых вариантах осуществления антитело к IL-13 или фармацевтическую композицию, содержащую антитело к IL-13, вводят пациенту один раз в две недели или один раз в четыре недели. В некоторых вариантах осуществления антитело к IL-13 или фармацевтическую композицию, содержащую антитело к IL-13, вводят пациенту в дозе 250 мг один раз в две недели или один раз в четыре недели. В некоторых вариантах осуществления антитело к IL-13 или фармацевтическую композицию, содержащую антитело к IL-13, вводят подкожно пациенту в дозе 250 мг один раз в две недели. В некоторых вариантах осуществления антитело к IL-13 или фармацевтическую композицию, содержащую антитело к IL-13, вводят подкожно пациенту в дозе 250 мг один раз в четыре недели.

**[0058]** В некоторых вариантах осуществления антитело к IL-13 или фармацевтическую композицию, содержащую антитело к IL-13, вводят пациенту с помощью 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.

**[0059]** В некоторых вариантах осуществления пациента могут лечить антителом к IL-13 или фармацевтической композицией, содержащей антитело к IL-13, в течение периода до 52 недель, например, в течение примерно от 4 до 52 недель, примерно 4 недель, примерно 6 недель, примерно 8 недель, примерно 10 недель, примерно 12 недель, примерно 14 недель, примерно 16 недель, примерно 18 недель, примерно 20 недель, примерно 22 недель, примерно 24 недель, примерно 26 недель, примерно 28 недель, примерно 30 недель, примерно 32 недель, примерно 34 недель, примерно 36 недель, примерно 38 недель, примерно 40 недель, примерно 42 недель, примерно 44 недель, примерно 46 недель, примерно 48 недель, примерно 50 недель, примерно 52 недель.

**[0060]** В некоторых вариантах осуществления пациента лечат антителом к IL-13 или фармацевтической композицией, содержащей антитело к IL-13, в течение индукционного периода (или первого периода) до 16 недель (например, примерно от 4 до 16 недель, примерно от 6 до 16 недель, примерно от 8 до 16 недель, примерно от 10 до 16 недель, примерно от 12 до 16 недель, примерно от 4 до 12 недель, примерно от 6 до 12 недель, примерно от 8 до 12 недель, примерно от 4 до 8 недель, примерно от 4 до 10 недель, примерно 4 недели, 6 недель, 8 недель, 10 недель, 12 недель, 14 недель, 16 недель). В течение индукционного периода (или первого периода) антитело к IL-13 вводят в

нагрузочной дозе 500 мг на исходном уровне (неделя 0) и на неделе 2 с последующим введением дозы 250 мг один раз в две недели в течение от 2 до 14 недель (например, примерно от 4 до 14 недель, примерно от 6 до 14 недель, примерно от 8 до 14 недель, примерно от 10 до 14 недель, примерно от 12 до 14 недель, примерно от 4 до 12 недель, примерно от 6 до 12 недель, примерно от 8 до 12 недель, примерно от 10 до 12 недель, примерно от 4 до 6 недель, примерно от 4 до 8 недель, примерно от 4 до 10 недель, примерно от 6 до 10 недель, примерно от 8 до 10 недель, примерно 2 недели, 4 недели, 6 недель, 8 недель, 10 недель, 12 недель, 14 недель). В некоторых вариантах осуществления индукционный период (или первый период) составляет от 4 до 16 недель. В некоторых вариантах осуществления индукционный период (или первый период) составляет 16 недель. В таких вариантах осуществления в течение индукционного периода (или первого периода) антитело к IL-13 вводят в нагрузочной дозе 500 мг на исходном уровне (неделя 0) и на неделе 2 с последующим введением дозы 250 мг один раз в две недели в течение 14 недель.

**[0061]** До, во время и после периода лечения антителом к IL-13 пациента могут оценивать 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, оценку тяжести проявлений экземы пациентом (ПОЕМ), дерматологический индекс качества жизни (DLQI) или дерматологический индекс качества жизни ребенка (CDLQI), показатель DLQI-Relevant (DLQI-R), информационную систему измерения сообщаемых пациентами результатов (PROMIS), симптомы тревоги и депрессии, Европейскую оценку качества жизни в 5 категориях (EQ-5D), опросник для оценки контроля симптомов астмы в 5 категориях (ACQ-5), 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). ADDSM можно измерять на исходном уровне и в один или более

моментов времени после введения антитела к IL-13 или фармацевтической композиции, содержащей антитело к IL-13. 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.

**[0062]** В некоторых вариантах осуществления способы и варианты терапевтического применения, описанные в настоящем документе, дополнительно включают определение одной или более из следующих характеристик пациента на исходном уровне и во время индукционного периода (или первого периода) и после него: индекс EASI; оценка IGA; процент ППТ, пораженной атопическим дерматитом; оценка зуда по NRS; оценка по SCORAD; шкала дефицита сна; общая оценка POEM; оценка по DLQI или CDLQI; EQ-5D; ACQ-5; симптомы тревоги и депрессии в соответствии с PROMIS.

**[0063]** В некоторых вариантах осуществления индекс EASI пациента определяется после индукционного периода (или первого периода). В некоторых вариантах осуществления индекс EASI пациента, определенный после индукционного периода (или первого периода), снижается на 50% или более по сравнению с индексом EASI пациента на исходном уровне, что означает, что пациент достиг частоты ответа EASI-50. В некоторых вариантах осуществления индекс EASI пациента, определенный после индукционного периода (или первого периода), снижается на 75% или более по сравнению с индексом EASI пациента на исходном уровне, что означает, что пациент достиг частоты ответа EASI-75. В некоторых вариантах осуществления индекс EASI пациента, определенный после индукционного периода (или первого периода), снижается на 90% или более по сравнению с индексом EASI пациента на исходном уровне, что означает, что пациент достиг частоты ответа EASI-90. Пациент считается ответившим на лечение антителом к IL-13, если пациент достиг EASI-75 после индукционного периода (или первого периода).

**[0064]** В некоторых вариантах осуществления оценку IGA пациента определяют после индукционного периода (или первого периода). Пациент считается ответившим на лечение антителом к IL-13, если оценка IGA пациента составляет 0 или 1 после индукционного периода (или первого периода). В некоторых вариантах осуществления

считается, что пациент отвечает на лечение антителом к IL-13, если оценка IGA пациента составляет 0 или 1 после индукционного периода (или первого периода) и оценка IGA пациента после индукционного периода (или первого периода), снижается на 2 или более по сравнению с оценкой IGA пациента, определенной на исходном уровне.

**[0065]** После завершения индукционного периода (или первого периода) пациент переходит в период поддерживающей терапии (или второй период). В течение периода поддерживающей терапии (или второго периода) пациента дополнительно лечат антителом к IL-13 или фармацевтической композицией, содержащей антитело к IL-13. Режим дозирования для периода поддерживающей терапии (или второго периода) может быть выбран на основе оценки и ответа ADDSM пациента на антитело к IL-13 после индукционного периода (или первого периода), например, индекса IGA или EASI пациента после индукционного периода (или первого периода) и/или собственных характеристик пациента, например, массы тела, возраста, расы.

**[0066]** Период поддерживающей терапии (или второй период) может составлять до 36 недель (например, примерно от 4 до 36 недель, примерно от 8 до 36 недель, примерно от 12 до 36 недель, примерно от 16 до 36 недель, примерно от 20 до 36 недель, примерно от 24 до 36 недель, примерно от 28 до 36 недель, примерно от 4 до 32 недель, примерно от 8 до 32 недель, примерно от 12 до 32 недель, примерно от 16 до 32 недель, примерно от 20 до 32 недель, примерно от 24 до 32 недель, примерно от 28 до 32 недель, примерно от 4 до 24 недель, примерно от 8 до 24 недель, примерно от 12 до 24 недель, примерно от 16 до 24 недель, примерно от 20 до 24 недель, примерно от 4 до 20 недель, примерно от 8 до 20 недель, примерно от 12 до 20 недель, примерно от 16 до 20 недель, примерно от 4 до 16 недель, примерно от 8 до 16 недель, примерно от 12 до 16 недель, примерно от 4 до 12 недель, примерно от 8 до 12 недель, примерно 4 недели, примерно 8 недель, примерно 12 недель, примерно 16 недель, примерно 20 недель, примерно 24 недель, примерно 28 недель, примерно 32 недели, примерно 36 недель). В некоторых вариантах осуществления период поддерживающей терапии (или второй период) составляет от 8 до 36 недель. В некоторых вариантах осуществления период поддерживающей терапии (или второй период) составляет 36 недель.

**[0067]** В некоторых вариантах осуществления способы и варианты терапевтического применения, описанные в настоящем документе, дополнительно

включают определение одной или более из следующих характеристик пациента во время периода поддерживающей терапии (или второго периода) и после него: индекс EASI; оценка IGA; процент ППТ, пораженной атопическим дерматитом; оценка зуда по NRS; оценка по SCORAD; шкала дефицита сна; общая оценка POEM; оценка по DLQI или CDLQI; EQ-5D; ACQ-5; симптомы тревоги и депрессии в соответствии с PROMIS.

Аналогично индекс EASI пациента можно оценить во время периода поддерживающей терапии (или второго периода) и после него, чтобы определить, достиг ли пациент EASI-50, EASI-75 или EASI-90. Оценку IGA пациента во время периода поддерживающей терапии (или второго периода) и после него можно оценить для того, чтобы определить, составляет ли оценка IGA пациента 0 или 1 и снижается ли оценка IGA пациента на 2 балла или более.

**[0068]** «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). Нет необходимости в том, чтобы присутствовали все характеристики, соответствующие морфологическому описанию. Оценку IGA можно проводить до проведения оценок EASI и BSA.

**Таблица 2. Общая оценка исследователя (IGA)**

<b>Оценка</b>	<b>Степень</b>	<b>Определение</b>
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 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

Оценка	Степень	Определение
		уплотнения.
4	Тяжелая	Глубокая/ярко-красная эритема со значительным отеком и явными приподнятыми границами папул и бляшек с экссудацией / образованием струпьев; значительные уплотнения.

**[0069]** «Индекс площади и тяжести экземы» или EASI представляет собой 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, эскориации 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.

**[0070]** 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.

**[0071]** «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 (присваивается значение «А» в общем расчете SCORAD); (ii) степень тяжести 6 симптомов АД: покраснение, отек,

экссудация / образование струпьев, царапины, утолщение/лихенификация кожи, сухость. Каждый элемент оценивают следующим образом: отсутствует (0), легкая (1), средняя (2) или тяжелая (3) (максимум 18 баллов, присваивается значение «В» в общем расчете SCORAD); (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), максимально возможная оценка 20 баллов (присваивается значение «С» в общем расчете SCORAD); Формула индекса SCORAD выглядит следующим образом:  $A/5 + 7B/2 + C$ . Максимальная оценка по шкале SCORAD составляет 103.

**[0072]** 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 представимую степень зуда» (Phan NQ, et al. *Acta Derm Venereol* 2012; 92: 502-507). Пациент ежедневно записывает оценки с использованием 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.

**[0073]** Шкала дефицита сна оценивает дефицит сна пациента из-за зуда по 5-балльной шкале Ликерта для оценки дефицита сна (оценки варьируются от 0 [совсем нет], 1 [немного], 2 [умеренно], 3 [довольно сильно] до 4 [вообще невозможно заснуть]). Пациент ежедневно записывает оценки с использованием электронного дневника.

**[0074]** 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 представимую 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.

**[0075]** 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 за последнюю неделю (Centre of Evidence Based Dermatology. РОЕМ —общая оценка тяжести проявлений экземы. Доступ по адресу <https://www.nottingham.ac.uk/research/groups/cebd/resources/poem.aspx>). Пациентов просят ответить на 7 вопросов о сухости кожи, зуде, шелушении, растрескивании, дефиците сна, кровотечении и плаче. Все 7 ответов 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.

**[0076]** 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.

**[0077]** 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).

**[0078]** 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).

**[0079]** Информационная система измерения сообщаемых пациентами результатов (PROMIS) представляет собой набор личностно-ориентированных мер, которые оценивают и контролируют физическое, психическое и социальное здоровье взрослых и детей. Показатели PROMIS®, использованные в этом исследовании, включают краткие формы для тревоги и депрессии, в которых оцениваются симптомы пациентов за предыдущую неделю. Пациенты в возрасте  $\leq 17$  лет будут заполнять педиатрические версии на протяжении исследования.

**[0080]** Краткая форма PROMIS Anxiety v1.0 – Anxiety 8a представляет собой опросник, заполняемый участниками, который оценивает следующие элементы у взрослых: самооценка страха (пугливость, паника); тревожное страдание (беспокойство, страх); гипервозбуждение (напряжение, нервозность, беспокойство) и соматические симптомы, связанные с возбуждением (учащенное сердцебиение, головокружение) (PROMIS Anxiety 2019, опубликовано 1 марта, 2019. Доступ осуществлен 8 марта 2021 г. Доступ по адресу [https://www.healthmeasures.net/images/PROMIS/manuals/PROMIS\\_Anxiety\\_Scoring\\_Manual.pdf](https://www.healthmeasures.net/images/PROMIS/manuals/PROMIS_Anxiety_Scoring_Manual.pdf)). Каждый вопрос имеет 5 вариантов ответа, с оценками в диапазоне от 1 до 5. Сумма баллов варьируется от 8 до 40, причем более высокий балл указывает на более высокий уровень тревожности. В самостоятельной оценке взрослого оценивается тревога «за последние 7 дней».

**[0081]** Краткая форма PROMIS Depression v1.0 – Depression 8a представляет собой опросник, заполняемый участниками, который оценивает следующие элементы у взрослых: самостоятельная оценка плохого настроения (печаль, чувство вины); самооценка (самокритика, чувство никчемности); социальное познание (чувство одиночества, межличностное отчуждение) и снижение позитивной аффективности и вовлеченности (потеря интереса, смысла и цели) (PROMIS Depression 2019, опубликовано 28 февраля 2019 г. Доступ осуществлен 8 марта 2021 г. Доступ по адресу [https://www.healthmeasures.net/images/PROMIS/manuals/PROMIS\\_Depression\\_Scoring\\_Manual.pdf](https://www.healthmeasures.net/images/PROMIS/manuals/PROMIS_Depression_Scoring_Manual.pdf)). Соматические симптомы (такие как изменения аппетита или привычки, связанные со сном) не включены. Это помогает устранить потенциальные затрудняющие

интерпретацию эффекты этих симптомов при оценке участников с сопутствующими физическими заболеваниями. Каждый вопрос имеет 5 вариантов ответа, с оценками в диапазоне от 1 до 5. Сумма баллов варьируется от 8 до 40, причем более высокий балл указывает на более высокий уровень депрессии. В самостоятельной оценке взрослого оценивается депрессия «за последние 7 дней».

**[0082]** Европейская оценка качества жизни в 5 категориях (EQ-5D) включает пять разделов: подвижность, самообслуживание, повседневную активность, боль/дискомфорт и тревожность/депрессию. EQ VAS записывает самостоятельную оценку здоровья пациента по вертикальной визуальной аналоговой шкале. Оценки по этим пяти разделам могут быть представлены в виде профиля здоровья или преобразованы в единый итоговый числовой индекс, отражающий предпочтительность по сравнению с другими профилями здоровья. EQ-5D заполняется пациентом в исследовательской клинике.

**[0083]** Европейская оценка качества жизни в 5 категориях (EuroQol-5D-5L или EQ-5D-5L) представляет собой стандартизированный показатель состояния здоровья у взрослых, включающий 5 задаваемых участникам вопросов и 1 визуальную аналоговую шкалу (ВАШ), которые обеспечивают простую общую оценку здоровья для клинической и экономической оценки. EQ-5D-5L состоит из 2 компонентов: системы описания здоровья респондента и оценки текущего состояния его здоровья с использованием шкалы ВАШ от 0 до 100 мм (20 см). Описательная система содержит следующие 5 аспектов: подвижность, самоуход, обычная деятельность, боль/дискомфорт и тревожность/депрессия. Каждое измерение имеет 5 уровней: нет проблем, незначительные проблемы, умеренные проблемы, серьезные проблемы и экстремальные проблемы. Респондента просят указать состояние здоровья, отметив (или поставив крестик) поле напротив наиболее подходящего утверждения в каждом из 5 параметров. Следует отметить, что цифры от 1 до 5 не имеют арифметических свойств и не должны использоваться в качестве порядкового счета. Состояния здоровья EQ-5D-5L, определенные описательной системой EQ-5D-5L, могут быть преобразованы в единый сводный индекс путем применения формулы, которая по сути присваивает значения (также называемые весами) каждому из уровней в каждом измерении. ВАШ регистрирует самооценку состояния респондента на вертикальной ВАШ, где конечные показатели обозначены как «наилучшее состояние здоровья, которое можно представить», и «худшее

состояние здоровья, которое можно представить». Эту информацию можно использовать в качестве количественного показателя состояния здоровья (Herdman et al., *Qual Life Res.* 2011;20(10):1727-1736; EuroQol Group, EQ-5D-5L User Guide. Версия 2.1. апрель 2015 г. Доступ осуществлен: 14 января 2021 г. Доступ по адресу [https://euroqol.org/wp-content/uploads/2016/09/EQ-5D-5L\\_UserGuide\\_2015.pdf](https://euroqol.org/wp-content/uploads/2016/09/EQ-5D-5L_UserGuide_2015.pdf)). Самостоятельно оцененное состояние здоровья, зафиксированное EQ-5D-5L, относится к ситуации участника на момент завершения. Не предпринимаются никакие попытки восстанавливать оценку состояния здоровья за предыдущие дни или недели (EuroQol Group, 2015).

**[0084]** ACQ-5 представляет собой опросник для оценки контроля симптомов астмы. Пациенты, сообщившие о сопутствующей астме до включения в исследование, должны заполнить опросник для оценки контроля симптомов астмы (ACQ-5) в дополнение к другим результатам, сообщаемым пациентами в этом исследовании. Было показано, что ACQ-5 обеспечивает надежное измерение контроля астмы и позволяет отличать пациентов с хорошо контролируемой астмой (оценка  $\leq 0,75$  балла) от пациентов с неконтролируемой астмой (оценка  $\geq 1,5$  баллов). Он состоит из 5 вопросов, которые оцениваются по 7-балльной шкале Ликерта с периодом оценки, составляющим 1 неделю. Общая оценка ACQ-5 представляет собой среднюю оценку для всех вопросов; более низкий показатель представляет лучший контроль над астмой. ACQ-5 заполняется пациентом в исследовательской клинике.

**[0085]** В другом аспекте в настоящем документе предложено антитело к IL-13 или фармацевтическая композиция, содержащая антитело к IL-13, для применения в лечении атопического дерматита умеренной или тяжелой степени у пациента.

**[0086]** В другом аспекте в настоящем документе предложены варианты применения антитела к IL-13 в производстве лекарственного средства для лечения атопического дерматита умеренной или тяжелой степени у пациента.

**[0087]** 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 фураат 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.

**[0088]** 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.

**[0089]** Используемый в контексте данного документа термин «около» означает удовлетворительную близость к указанному числовому значению, например плюс или минус 10% от указанного числового значения.

**[0090]** 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).

**[0091]** 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).

**[0092]** Области VH и VL могут быть дополнительно подразделены на области гиперпеременности, 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](http://www.imgt.org); см. Lefranc et al., *Nucleic Acids Res.* 1999; 27:209–212).

**[0093]** 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')<sub>2</sub>, фрагменты Fv, scFv, scFab, дисульфидсвязанные Fv (sdFv), фрагмент Fd и линейные антитела.

**[0094]** Термин «исходный уровень», используемый в настоящем документе, означает время до или во время введения первой дозы (неделя 0) антитела к IL-13 или фармацевтической композиции, содержащей антитело к IL-13. Например, численное значение показателя тяжести заболевания атопическим дерматитом (ADDSM) до или во время введения первой дозы антитела к IL-13 или фармацевтической композиции, содержащей антитело к IL-13, считается исходным значением для этого ADDSM.

**[0095]** 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.

**[0096]** 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.

**[0097]** 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.

**[0098]** 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 в. Используемый в настоящем документе термин «IL-13 человека»

относится совместно ко всем изоформам IL-13 человека. Аминокислотную последовательность изоформы a 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.

**[0099]** 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 при обострении атопического дерматита, которое возникает во время лечения.

**[00100]** 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.

**[00101]** Термин «пациент», используемый в настоящем документе, относится к пациенту-человеку.

**[00102]** 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 фуроат 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.

**[00103]** Термин «топический ингибитор кальциневрина» или «ТИК», используемый в настоящем документе, включает пимекролимус, такролимус и другие ингибиторы, которые подавляют активность кальциневрина и могут наноситься местно на кожу пациента.

**[00104]** В настоящем документе термины «лечить» или «лечение» относятся 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. Два рандомизированных двойных слепых плацебо-контролируемых исследования по оценке эффективности и безопасности лебрикизумаба у пациентов с атопическим дерматитом умеренной и тяжелой степени.**

**[00105]** Два идентичных рандомизированных двойных слепых плацебо-контролируемых исследования фазы 3 в параллельных группах проводили для оценки безопасности и эффективности лебрикизумаба в качестве монотерапии при атопическом дерматите умеренной и тяжелой степени (ADvocate 1 и ADvocate 2, т. е. NCT04146363 и NCT04178967). Продолжительность каждого исследования составляет 52 недели, включая 16-недельный индукционный период (или первый период) и 36-недельный период поддерживающей терапии (или второй период).

**[00106]** *Популяция пациентов*

**[00107]** Подходящие для включения взрослые и подростки (в возрасте  $\geq 12$  и  $< 18$  лет с массой тела  $\geq 40$  кг) с атопическим дерматитом умеренной и тяжелой степени в течение по меньшей мере одного года, определенные в соответствии с едиными критериями Американской академии дерматологии, индексом площади и тяжести экземы (EASI)  $\geq 16$ ,

величиной общей оценки исследователя (IGA)  $\geq 3$  и площадью поверхности тела (ППТ)  $\geq 10\%$ .

**[00108] Критерии включения:** Для включения в исследование пациенты должны соответствовать всем перечисленным ниже критериям:

1. Взрослые и подростки (от  $\geq 12$  до  $< 18$  лет и масса тела  $\geq 40$  кг).
2. Хронический АД (в соответствии с едиными критериями Американской академии дерматологии для хронического атопического дерматита), который имел место в течение  $\geq 1$  года до скринингового визита.
3. Индекс площади и тяжести экземы (EASI)  $\geq 16$  во время исходного визита.
4. Общая оценка исследователя (IGA)  $\geq 3$  (шкала от 0 до 4) во время исходного визита.
5.  $\geq 10\%$  площади поверхности тела (ППТ) поражения АД во время исходного визита.
6. В анамнезе неудовлетворительный ответ на лечение местными лекарственными средствами; или определение того, что местные лекарственные средства являются иным образом нецелесообразными с медицинской точки зрения.
7. Нанесение стабильной дозы немедикаментозного увлажняющего крема для местного применения по меньшей мере два раза в день в течение  $\geq 7$  дней до исходного визита.
8. Заполненные записи в электронном дневнике о зуде и дефиците сна в течение как минимум 4 из 7 дней до рандомизации.
9. Желание и готовность выполнять все клинические визиты и проходить процедуры и заполнять опросники, связанные с исследованием.
10. Для женщин с репродуктивным потенциалом: согласие воздерживаться или использовать высокоэффективный метод контрацепции в течение периода лечения и в течение по меньшей мере 18 недель после приема последней дозы лебрикизумаба или плацебо.
11. Пациенты мужского пола должны согласиться использовать эффективный барьерный метод контрацепции во время исследования и в течение как минимум 18 недель после приема последней дозы исследуемого препарата,

если они ведут активную половую жизнь с женщиной с репродуктивным потенциалом.

12. Предоставление подписанного информированного согласия / согласия недееспособного лица.

**[00109] Критерии исключения:** Пациенты, которые удовлетворяют любому из следующих критериев, будут исключены из исследования:

1. Участие в предшествующем клиническом исследовании лебрикизумаба.
2. Анафилаксия в анамнезе в соответствии с определением критериев Сэмпсона (Sampson et al., *J Allergy Clin Immunol.* 2006;117(2):391-397).
3. Лечение топическими кортикостероидами, ингибиторами кальциневрина или ингибиторами фосфодиэстеразы-4, такими как крисаборол, в течение 1 недели до исходного визита.
4. Предшествующее лечение дупилумабом или тралокинумабом.
5. Лечение любым из следующих средств в течение 4 недель до исходного визита:
  - a. иммуносупрессивные/иммуномодулирующие препараты (например, системные кортикостероиды, циклоспорин, микофенолат-мофетил, ИФН- $\gamma$ , ингибиторы Янус-киназы, азатиоприн, метотрексат);
  - b. фототерапия и фотохимиотерапия (PUVA) в отношении АД.
6. Лечение следующим образом до исходного визита:
  - 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 ритуксимаб, в течение 6 месяцев;
  - c. другие биологические препараты в течение 5 периодов полураспада (если известно) или в течение 16 недель, в зависимости от того, что дольше.
7. Применение рецептурных увлажняющих кремов в течение 7 дней после исходного визита.
8. Регулярное применение (более 2 посещений в неделю) солярия/салона для загара в течение 4 недель после скринингового визита.
9. Лечение живой (ослабленной) вакциной в течение 12 недель после исходного визита или запланированного во время исследования.

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  $\geq 2$  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. Активная хроническая или острая инфекция, требующая лечения системными антибиотиками, противовирусными, противопаразитарными, противопротозойными или противогрибковыми средствами, в течение 2 недель до исходного визита, или поверхностные кожные инфекции в течение 1 недели до исходного визита.
12. Признаки активного острого или хронического гепатита (согласно определению Центров по контролю и профилактике заболеваний Министерства здравоохранения и социальных служб) или подтвержденного цирроза печени.
13. Диагностированы активные эндопаразитарные инфекции или высокий риск этих инфекций.
14. Известная или предполагаемая иммуносупрессия в анамнезе, включая инвазивные оппортунистические инфекции в анамнезе (например, туберкулез [ТВ], гистоплазмоз, листериоз, кокцидиоидомикоз, пневмоцистоз и аспергиллез), несмотря на разрешение инфекции; или необычно частые, рецидивирующие или длительные инфекции, по мнению исследователя.
15. Инфекция вирусом иммунодефицита человека (ВИЧ) в анамнезе или положительный серологический результат на ВИЧ при скрининге.
16. По мнению исследователя — любые клинически значимые лабораторные результаты биохимических или анализов мочи, полученных во время скринингового визита.
17. Наличие кожных сопутствующих заболеваний, которые могут препятствовать оценкам исследования.
18. 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.

19. 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.
20. Женщины, беременные, или кормящие грудью, или планирующие забеременеть или кормить грудью во время исследования.

**[00110]        *Исследуемое лекарственное средство***

**[00111]**        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.

**[00112]        *Дизайн исследования***

**[00113]**        Дизайн данного исследования показан на Фиг. 1.

**[00114]**        В каждом исследовании в течение 16-недельного индукционного периода (или первого периода) приблизительно 400 пациентов стратифицируют и 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 (п/к) инъекции один раз в 2 недели (1 p/2 нед). Все инъекции исследуемого лекарственного средства производят в клинике.

**[00115]**        После завершения визита на неделе 16 пациенты, ответившие на лечение [определяется как наличие IGA 0 или 1 или снижение EASI на 75% от исходного уровня до недели 16 (EASI-75)], вступают в период поддерживающего лечения (или второй

период), и их повторно рандомизируют в соотношении 2 : 2 : 1 в одну из следующих групп лечения: лебрикизумаб 250 мг один раз в две недели (1 p/2 нед), лебрикизумаб 250 мг один раз в четыре недели (1 p/4 нед) или плацебо 1 p/2 нед. Пациентов инструктируют самостоятельно принимать исследуемый препарат дома.

**[00116]** Ответившие на лечение пациенты, которые получали плацебо в течение первых 16 недель исследования и которые были повторно рандомизированы в группы получения лебрикизумаба, получают нагрузочную дозу лебрикизумаба либо 500 мг на 16 неделе, либо 500 мг на 16 и 18 неделях, в зависимости от назначенной группы активного лечения в период поддерживающей терапии.

**[00117]** Пациенты, которые не достигают IGA 0 или 1 или EASI-75 на 16 неделе, а также те пациенты, у которых не сохраняется ответ EASI-50 после повторной рандомизации на неделях 24, 32, 40 или 48, распределяют в группу дополнительного лечения, и они получают лебрикизумаб по 250 мг через 2 недели в качестве длительного лечения до недели 52. Пациентов, не достигших ответа EASI-50 после 8 недель лечения в группе дополнительного лечения, выводят из участия в исследовании.

**[00118]** Эффективность измеряют по шкалам IGA, EASI, BSA, SCORAD, зуда и дефицита сна.

**[00119]** Безопасность оценивают путем мониторинга нежелательных явлений, биохимического анализа сыворотки, гематологических лабораторных исследований и анализа мочи, физикального осмотра, измерения пульса и артериального давления. Независимый совет по мониторингу безопасности данных контролирует безопасность пациентов, периодически проводя официальные проверки накопленных данных о безопасности на протяжении всего исследования. Дополнительно ведется контроль подростков в отношении гормонов.

**[00120]** Качество жизни и влияние заболевания оценивают с использованием POEM, DLQI/CDLQI, EQ-5D и показателей тревоги и депрессии PROMIS®. Пациенты, сообщившие о сопутствующей астме при включении в исследование, заполняют опросник ACQ-5.

**[00121]** Образцы сыворотки собирают для фармакокинетического анализа и анализа на иммуногенность.

**[00122]** Пациентам, завершившим это 52-недельное исследование, предлагают возможность продолжения лечения в отдельном долгосрочном расширенном исследовании. Пациенты, которые досрочно прекращают участие в долгосрочном расширенном исследовании или решают не участвовать в нем, проходят контрольный визит по вопросам безопасности примерно через 12 недель после последней инъекции исследуемого лекарственного средства.

**[00123]** *Цели и конечные показатели*

**[00124]** Основная цель этого исследования заключается в оценке безопасности и эффективности лебрикизумаба по сравнению с плацебо у пациентов с АД умеренной и тяжелой степени.

**[00125]** В США первичным конечным показателем эффективности является процент пациентов с оценкой IGA 0 или 1 и снижением на  $\geq 2$  балла от исходного уровня до недели 16. Вторичные цели включают: (1) процент пациентов, достигших EASI-75 (снижение индекса EASI на  $\geq 75\%$  относительно исходного уровня) на неделе 16; (2) процент пациентов, достигших EASI-90 (снижение индекса EASI на  $\geq 90\%$  относительно исходного уровня) на неделе 16; (3) процентное изменение показателя по числовой рейтинговой шкале зуда (NRS) от исходного уровня до недели 16; (4) процент пациентов с оценкой зуда по NRS  $\geq 4$  баллов на исходном уровне, которые достигли снижения на  $\geq 4$  балла от исходного уровня до недели 16; (5) процентное изменение индекса EASI от исходного уровня до недели 16; (6) изменение ППТ в процентах относительно исходного уровня до недели 16; (7) процент пациентов, достигших EASI-90 на неделе 4; (8) процентное изменение оценки дефицита сна от исходного уровня до недели 16; (9) изменение оценки дефицита сна относительно исходного уровня на неделе 16; (10) процент пациентов с оценкой зуда по NRS  $\geq 4$  баллов на исходном уровне, которые достигли снижения на  $\geq 4$  балла от исходного уровня до недели 4; (11) процент пациентов с оценкой зуда по NRS  $\geq 4$  баллов на исходном уровне, которые достигли снижения на  $\geq 4$  балла от исходного уровня до недели 2; (12) процент пациентов с оценкой зуда по NRS  $\geq 4$  баллов на исходном уровне, которые достигли снижения на  $\geq 4$  балла от исходного уровня до недели 1; Для периода поддерживающей терапии вторичные цели включают: (1) процент пациентов из числа повторно рандомизированных, достигших EASI-75 на неделе 16, у которых сохраняется EASI-75 на неделе 52 (EASI-75 рассчитывается относительно

исходного индекса EASI); (2) процент пациентов из числа повторно рандомизированных, достигших IGA 0 или 1 и улучшения на  $\geq 2$  балла по сравнению с исходным уровнем на неделе 16, у которых сохраняется IGA 0 или 1 и улучшение на  $\geq 2$  балла по сравнению с исходным уровнем на неделе 52.

**[00126]** Для Европы комбинированными основными конечными показателями являются: (1) процент пациентов с оценкой IGA 0 или 1 и снижением на  $\geq 2$  балла от исходного уровня до недели 16; и (2) процент пациентов, достигших EASI-75 (снижение индекса EASI на  $\geq 75\%$  относительно исходного уровня) на неделе 16. Вторичные цели включают: (1) процент пациентов, достигших EASI-90 (снижение индекса EASI на  $\geq 90\%$  относительно исходного уровня) на неделе 16; (2) процентное изменение показателя по числовой рейтинговой шкале зуда (NRS) от исходного уровня до недели 16; (3) процент пациентов с оценкой зуда по NRS  $\geq 5$  баллов на исходном уровне, которые достигли снижения на  $\geq 4$  балла от исходного уровня до недели 16; (4) процент пациентов с оценкой зуда по NRS  $\geq 4$  баллов на исходном уровне, которые достигли снижения на  $\geq 4$  балла от исходного уровня до недели 16; (5) процентное изменение индекса EASI от исходного уровня до недели 16; (6) процент пациентов, достигших EASI-90 на неделе 4; (7) изменение оценки DLQI от исходного уровня на неделе 16; (8) процент пациентов, достигших улучшения на  $\geq 4$  балла в DLQI от исходного уровня до недели 16; (9) процентное изменение оценки дефицита сна от исходного уровня до недели 16; (10) изменение оценки дефицита сна относительно исходного уровня на неделе 16; (11) процент пациентов с оценкой зуда по NRS  $\geq 5$  баллов на исходном уровне, которые достигли снижения на  $\geq 4$  балла от исходного уровня до недели 1, 2 и 4; (12) процент пациентов с оценкой зуда по NRS  $\geq 4$  баллов на исходном уровне, которые достигли снижения на  $\geq 4$  балла от исходного уровня до недели 1, 2 и 4; Для периода поддерживающей терапии вторичные цели включают: (1) процент пациентов из числа повторно рандомизированных, достигших EASI-75 на неделе 16, у которых сохраняется EASI-75 на неделе 52 (EASI-75 рассчитывается относительно исходного индекса EASI); (2) процент пациентов из числа повторно рандомизированных, достигших IGA 0 или 1 и улучшения на  $\geq 2$  балла по сравнению с исходным уровнем на неделе 16, у которых сохраняется IGA 0 или 1 и улучшение на  $\geq 2$  балла по сравнению с исходным уровнем на неделе 52; (3) процент пациентов с зудом NRS  $\geq 4$  баллов на исходном уровне и

достигших, при повторной рандомизации, снижения на  $\geq 4$  балла по сравнению с исходным уровнем на неделе 16, у которых продолжает наблюдаться снижение на  $\geq 4$  балла по сравнению с исходным уровнем на неделе 52; (4) процент пациентов с зудом NRS  $\geq 5$  баллов на исходном уровне и достигших, при повторной рандомизации, снижения на  $\geq 4$  балла по сравнению с исходным уровнем на неделе 16, у которых продолжает наблюдаться снижение на  $\geq 4$  балла по сравнению с исходным уровнем на неделе 52; (5) процентное изменение SCORAD (достижение EASI-75 на неделе 16) по сравнению с исходным уровнем на неделе 52.

**[00127]** Для оценки фармакокинетики лебрикизумаба измеряют среднюю концентрацию лебрикизумаба в сыворотке крови.

**[00128]** К другим вторичным конечным показателям относятся: доля пациентов с EASI-75, EASI-90 и EASI-50 по визитам; доля пациентов с оценкой IGA 0 или 1 и снижением на  $\geq 2$  балла от исходного уровня по визитам; процентное изменение индекса EASI относительно исходного уровня по визитам; процентное изменение оценки зуда по NRS относительно исходного уровня по визитам; процентное содержание пациентов с изменением уровня зуда по NRS на  $\geq 4$  балла от исходного уровня по визитам; процент пациентов с оценкой зуда по NRS  $\geq 4$  баллов на исходном уровне, которые достигли снижения на  $\geq 4$  балла от исходного уровня по визитам; изменение оценки дефицита сна относительно исходного уровня по визитам; изменение оценки DLQI/CDLQI относительно исходного уровня по визитам; изменение оценки EQ5D относительно исходного уровня по визитам; изменение оценки POEM относительно исходного уровня по визитам; изменение оценки тревоги согласно PROMIS относительно исходного уровня по визитам; изменение оценки депрессии согласно PROMIS относительно исходного уровня по визитам; изменение показателя ACQ-5 относительно исходного уровня до недели 16 у пациентов, сообщивших о сопутствующей астме; процентное изменение относительно исходного уровня до недели 16 в SCORAD.

**[00129]** Проводят статистический анализ для первичных и вторичных конечных показателей. Оценочные данные и методы вменения недостающих данных включают в себя множественное восстановление пропусков по алгоритму Монте-Карло с применением цепи Маркова (MCMC-MI) и восполнение данных по пациентам, не ответивших на лечение (NRI).

**[00130]**        *Результаты*

**[00131]**        В исследовании ADvocate 1 все первичные конечные показатели и ключевые вторичные конечные показатели, включая улучшение состояния кожи и уменьшение зуда, были достигнуты на неделе 16 (Фиг. 4A–4G и 5A–5F).

**[00132]**        На Фиг. 2A–2C показаны исходные демографические данные и исходные характеристики заболевания у участников в ADvocate 1. На Фиг. 3A–3C представлены нежелательные явления до недели 16. На Фиг. 3D представлены реакции в месте инъекции вплоть до недели 16.

**[00133]**        По сравнению с группой плацебо статистически значимо более высокий процент участников в группе, получавшей лебрикизумаб, достиг очищения кожи и улучшения состояния кожи уже на неделе 4, согласно измерениям IGA 0/1, EASI-75 и EASI-90 (см. Фиг. 4D–4G). Статистически значимо более высокий процент участников в группе, получавшей лебрикизумаб, достиг улучшения зуда уже на неделе 2, согласно измерению степени зуда по NRS (Фиг. 5A–5B). У статистически значимо более высокого процента участников в группе, получавшей лебрикизумаб, наблюдалось улучшение сна и качества жизни, что измерялось по шкале дефицита сна и шкале DLQI соответственно (Фиг. 5C–5F).

**[00134]**        По результатам оценки на неделе 16 лебрикизумаб оставался хорошо переносимым с частотой нежелательных явлений, сопоставимой с группой плацебо, включая низкую частоту реакций в месте инъекции. Общая частота СНЯ и прекращения лечения из-за НЯ была низкой, летальные исходы отсутствовали.

**[00135]**        Аналогичные результаты наблюдали в исследовании ADvocate 2, при этом все первичные конечные показатели и ключевые вторичные конечные показатели, включая улучшение состояния кожи и уменьшение зуда, были достигнуты на неделе 16.

**[00136]**        Таким образом, в двух основных клинических исследованиях фазы 3 при лечении лебрикизумабом были достигнуты первичные и все ключевые вторичные конечные показатели, включая зуд, влияние зуда на сон и качество жизни, на неделе 16.

**[00137]**        На основании промежуточного анализа данных на неделе 16 в ADvocate 1 доля пациентов, получавших лебрикизумаб в дозе 250 мг (N = 283) и плацебо (N = 141), достигших IGA 0/1 на неделе 16, составила 43,0% и 12,8% (p < 0,001); ответы EASI-75 составляли 59,3% и 16,4% (p < 0,001); доля уменьшения зуда по NRS на  $\geq 4$  балла по

сравнению с исходным уровнем ( $P \geq 4$ ) составила 46,3% и 12,7% ( $p < 0,001$ ) соответственно. Средний балл DLQI на исходном уровне у пациентов, принимавших лебрикизумаб в дозе 250 мг ( $N = 283$ ) и плацебо ( $N = 141$ ), составлял 15,3 и 15,7 соответственно. Соответствующие исходные средние значения для оценки EQ-5D по ВАШ составляли 68,2 и 67,0; Значения состояния здоровья по индексу EQ-5D-5L США составили 0,7 и 0,7 соответственно. На неделе 16 доля пациентов с улучшением показателя DLQI на  $\geq 4$  балла по сравнению с исходным уровнем на неделе 16 составила 71,2% и 29,3% в группах лебрикизумаба и плацебо соответственно среди пациентов с исходным показателем DLQI  $\geq 4$ . Доля ответа пациентов, получавших лебрикизумаб и плацебо, по DLQI (0,1), составила 26,3% и 4,2% среди пациентов с исходным уровнем DLQI  $> 1$  соответственно. Среднее значение изменения общего балла DLQI относительно исходного уровня на неделе 16 улучшилось на -10,0 для пациентов, получавших лебрикизумаб, и на -4,4 для пациентов, получавших плацебо. Статистическая значимость была достигнута уже на неделе 4, при первой оценке после исходного уровня, и продолжалась до недели 16 для всех анализов DLQI. Кроме того, наблюдали значимую разницу между изменением среднего показателя по шкале ВАШ EQ-5D относительно исходного уровня (10,5 и 2,2 соответственно) и изменением индекса состояния здоровья США по EQ-5D-5L относительно исходного уровня (0,13 и 0,03 соответственно) на неделе 16 у пациентов, получавших лебрикизумаб и плацебо.

**[00138]** На основании промежуточного анализа данных недели 16 в ADvocate2 (лебрикизумаб,  $N = 281$ , плацебо,  $N = 146$ ) соответствующие доли для IGA 0/1 составили 33,1% и 10,9% ( $p < 0,001$ ); ответы EASI-75 составляли 50,8% и 18,2% ( $p < 0,001$ ); доля уменьшения зуда по NRS на  $\geq 4$  балла по сравнению с исходным уровнем ( $P \geq 4$ ) составила 38,3% и 11,3% ( $p < 0,001$ ) соответственно. Исходные средние значения для оценки по DLQI составляли 15,4 и 15,9; показатель ВАШ EQ-5D составил 66,7 и 68,6; значения состояния здоровья по индексу EQ-5D-5L США составили 0,8 и 0,7 соответственно. На неделе 16 доля пациентов с улучшением показателя DLQI на  $\geq 4$  балла по сравнению с исходным уровнем на неделе 16 составила 60,5% и 31,3% в группах лебрикизумаба и плацебо соответственно среди пациентов с исходным показателем DLQI  $\geq 4$ . Доля ответа пациентов, которым был назначен лебрикизумаб и плацебо, достигших DLQI (0,1), составила 16,1% и 7,7% среди пациентов с исходным уровнем DLQI  $> 1$

соответственно. Среднее значение изменения общего балла DLQI относительно исходного уровня на неделе 16 улучшилось на -9,3 для пациентов, получавших лебрикизумаб, и на -4,9 для пациентов, получавших плацебо. Статистическая значимость была достигнута уже на неделе 4, при первой оценке после исходного уровня, и продолжалась до недели 16 для улучшения DLQI на  $\geq 4$  балла и изменения общей оценки относительно исходного уровня. Значимую разницу также наблюдали на неделе 16 для изменения относительно исходного уровня среднего показателя по шкале ВАШ EQ-5D (9,0 и 5,2 соответственно) и изменения индекса состояния здоровья США по EQ-5D-5L относительно исходного уровня (0,08 и 0,03 соответственно) у пациентов, получавших лебрикизумаб и плацебо.

**[00139]** Процент пациентов, сообщавших о НЯВЛ  $\geq 1$ , был сопоставим в ADvocate1 (лебрикизумаб, 45,4%; плацебо, 51,1%) и ADvocate2 (лебрикизумаб 53,0%; плацебо, 66,2%).

**[00140]** После окончательной блокировки базы данных были учтены несколько обновлений о применении препаратов сопутствующей терапии, например препаратов неотложной помощи, для оценки конечных показателей эффективности и безопасности. Статистически более высокий процент пациентов, получавших лебрикизумаб в дозе 250 мг, по сравнению с плацебо достиг IGA (0,1) с улучшением на  $\geq 2$  балла по сравнению с исходным уровнем на неделе 16 в группах ADvocate1 (43,1% по сравнению с 12,7% [ $p < 0,001$ ]) и ADvocate2 (33,2% по сравнению с 10,8% [ $p < 0,001$ ]). Кроме того, наблюдали более высокий процент пациентов, достигших ответов EASI-75 на неделе 16, в группах лебрикизумаба по сравнению с группами плацебо в ADvocate1 (58,8% по сравнению с 16,2% [ $p < 0,001$ ]) и ADvocate2 (52,1% по сравнению с 18,1% [ $p < 0,001$ ]); соответствующие пропорции для EASI-90 на неделе 16 составили 38,3% по сравнению с 9,0% ( $p < 0,001$ ) в ADvocate1 и 30,7% по сравнению с 9,5% ( $p < 0,001$ ) в ADvocate2. Процентное изменение индекса EASI по методу наименьших квадратов (LSM) по сравнению с исходным уровнем к неделе 16 было значительно выше у пациентов, получавших лебрикизумаб (ADvocate1, -64,3; ADvocate2, -61,5;  $p < 0,001$ ), по сравнению с пациентами, получавшими плацебо (ADvocate1, -26,0; ADvocate2, -28,0;  $p < 0,001$ ). Значительно более высокая ( $p < 0,001$ ) доля пациентов, получавших лебрикизумаб в дозе 250 мг, по сравнению с плацебо, достигла улучшения по меньшей мере на 4 балла по сравнению с исходным уровнем на неделе 16 в оценке зуда по NRS (ADvocate1: 45,9% по

сравнению с 13% и ADvocate2: 39,8% по сравнению с 11,5%); улучшения на  $\geq 2$  балла по шкале дефицита сна (ADvocate1: 39% по сравнению с 4,7% и ADvocate2: 28% по сравнению с 8,2%); и улучшения на  $\geq 4$  балла в DLQI. Кроме того, лебрикизумаб продемонстрировал клинически значимое улучшение процентного изменения LSM относительно исходного уровня в оценке зуда по NRS, а также изменения LSM относительно исходного уровня по шкале дефицита сна и DLQI на неделе 16 по сравнению с группой плацебо.

**[00141]** Лебрикизумаб в дозе 250 мг продемонстрировал быстрое начало действия. В обоих исследованиях статистическая значимость по сравнению с плацебо была достигнута, начиная с недели 4 для IGA (0,1) с улучшением на  $\geq 2$  балла, достижением EASI-90 и улучшением оценки зуда по NRS на  $\geq 4$  балла, причем все эти параметры контролировались на предмет множественности.

**[00142]** Применение препаратов неотложной помощи было примерно в 3 и 2 раза выше у пациентов, получавших плацебо, в ADvocate1 и ADvocate2 соответственно, по сравнению с пациентами, получавшими лебрикизумаб. Пациентам, получавшим лечение плацебо, требовалась резервная терапия раньше, чем пациентам, получавшим лечение лебрикизумабом. Процент пациентов, получавших плацебо, которым требовалась местная и/или системная резервная терапия уже на неделе 2, составлял 5,0% в исследовании ADvocate1 (по сравнению с 1,4% пациентов, получавших лебрикизумаб) и 10,3% в исследовании ADvocate2 (по сравнению с 3,9% пациентов, получавших лебрикизумаб). Получавшие резервную терапию пациенты в основном получали местное лечение, а не системную терапию.

**[00143]** Нежелательные явления, возникшие во время лечения (НЯВЛ), были зарегистрированы у 51,8% (N=73) и 66,2% (N=96) пациентов, принимавших плацебо, по сравнению с 45,7% (N = 129) и 53,4% (N = 150) пациентов, получавших лебрикизумаб 250 мг, в исследованиях ADvocate1 и ADvocate2 соответственно. Большинство НЯВЛ были легкими и умеренными, и они приводили к низкой частоте прекращения лечения. В обоих исследованиях были зарегистрированы низкая частота реакций в месте инъекции (ADvocate1, 1,1%; ADvocate2, 2,1%), серьезных нежелательных явлений (ADvocate1, 2,1%; ADvocate2, 0,7%) и НЯВЛ, ведущих к прекращению участия в исследовании (ADvocate1, 1,1%; ADvocate2, 3,2%), у пациентов, принимавших лебрикизумаб в дозе 250 мг, что

сопоставимо с долей пациентов в группе плацебо. Одна смерть произошла в группе плацебо в ADvocate2. Наиболее частым НЯВЛ (частота  $\geq 5\%$  в группе лебрикизумаба и постоянно регистрируемая с более высокой частотой, чем в группе плацебо) был конъюнктивит в исследованиях ADvocate1 (7,4%) и ADvocate2 (7,5%). Все НЯВЛ, связанные с конъюнктивитом, имели степень тяжести от легкой до умеренной.

**[00144]** Снижение тревоги и депрессию измеряли в ADvocate 1 и ADvocate 2 с использованием шкал информационных систем измерения сообщаемых пациентами результатов (PROMIS) для тревоги и депрессии у взрослых. Недостающие данные были импутированы по методу переноса данных последнего наблюдения вперед (LOCF). В ADvocate1 исходные показатели тревоги составляли 52,9 и 54,3 для пациентов, получавших лебрикизумаб в дозе 250 мг (N = 246) или плацебо (N = 123); исходные показатели депрессии составляли 49,8 и 50,0 соответственно. Изменение относительно исходного уровня (CFB) на неделе 16 составило -3,99 для группы лебрикизумаба 250 мг по сравнению с -0,62 для группы плацебо ( $p < 0,001$ ); CFB для депрессии составляло -3,16 по сравнению с -0,40 ( $p = 0,002$ ) соответственно. В ADvocate2 исходные баллы тревоги составляли 54,4 и 55,0, а баллы депрессии — 51,3 и 51,2 для группы лебрикизумаба 250 мг (N = 251) и плацебо (N = 129) соответственно. CFB для тревоги на неделе 16 составило -3,00 для группы лебрикизумаба 250 мг по сравнению с -0,43 для группы плацебо ( $p < 0,001$ ); CFB для депрессии составляло -2,38 по сравнению с 0,19 ( $p = 0,13$ ) соответственно.

**[00145]** В течение периода поддерживающей терапии у пациентов, которые получали лечение лебрикизумабом в течение индукционного периода (или первого периода) и считаются ответившими на лечение пациентами на неделе 16, для режимов дозирования как 1 р/4 нед, так и 1 р/2 нед при поддерживающей терапии лебрикизумаба сохранялся ответ на неделе 52 с одинаковой частотой, неожиданно, по измерениям IGA, EASI-75, зуду по NRS и у клинически значимого процента пациентов (см. Фиг. 6A–6F). В исследовании ADvocate 1 у 79% пациентов, получавших лебрикизумаб 1 р/4 нед, и 79% пациентов, получавших лебрикизумаб 1 р/2 нед, сохранялся EASI-75 на неделе 52 (см. Фиг. 6C); у 74% пациентов, получавших лебрикизумаб 1 раз/4 нед, и у 76% пациентов, получавших лебрикизумаб 1 раз/2 нед, сохранялся индекс IGA на уровне 0 или 1 с улучшением на  $\geq 2$  балла на неделе 52. Дополнительно в исследовании ADvocate 2 у 85% пациентов, получавших лебрикизумаб 1 р/4 нед, и 77% пациентов, получавших

лебрикизумаб 1 p/2 нед, сохранялся ответ EASI-75 на неделе 52 (см. Фиг. 6D); у 81% пациентов, получавших лебрикизумаб 1 раз/4 нед, и у 65% пациентов, получавших лебрикизумаб 1 раз/2 нед, сохранялся индекс IGA на уровне 0 или 1 с улучшением на  $\geq 2$  балла на неделе 52. В ADvocate 1 и ADvocate 2 у 81,2% и 90,3% пациентов, принимавших лебрикизумаб 1 раз/2 нед, сохранялось улучшение на  $\geq 4$  балла от исходного уровня до недели 52 по числовой рейтинговой шкале зуда (NRS) по сравнению с 80,4% и 88,1% пациентов, принимавших лебрикизумаб 1 раз/4 нед соответственно. В целом у примерно 80% пациентов, ответивших на лечение лебрикизумабом, на неделе 16 исследований ADvocate 1 и 2 сохранились улучшения в отношении очищения кожи и тяжести заболевания на неделе 52; стойкое уменьшение зуда также наблюдали на неделе 52 у пациентов, получавших лебрикизумаб. Неожиданно потеря ответа после отмены лебрикизумаба была относительно медленной: примерно у половины пациентов, повторно рандомизированных в группу плацебо в течение периода поддерживающей терапии («группа отмены лебрикизумаба»), все еще наблюдался ответ на неделе 52 (см. Фиг. 6A–6F). В исследованиях ADvocate 1 и ADvocate 2 у 61% и 72% пациентов в группе отмены лебрикизумаба продолжал сохраняться ответ EASI-75 на неделе 52 соответственно. Доля пациентов в группе отмены лебрикизумаба, у которых сохранялся ответ в отношении зуда по NRS, составила 65,4% (ADvocate 1) и 67,6% (ADvocate 2). В группах лечения доля пациентов, использовавших какую-либо резервную терапию, составила 14,0% (ADvocate 1) и 16,4% (ADvocate2).

**[00146]**        Общий профиль безопасности для лебрикизумаба 1 p/2 нед и 1 p/4 нед был сопоставимым, без каких-либо новых данных о безопасности в период поддерживающей терапии (см. Фиг. 7). Наблюдали низкую частоту СНЯ и НЯ, приводящих к прекращению лечения, о смертельных случаях не сообщалось. Большинство зарегистрированных нежелательных явлений имели легкую и среднюю степень тяжести. Частота конъюнктивита в группе, получавшей лебрикизумаб, во всех исследованиях составила 14,5%. Сообщалось только об одном случае реакции в месте инъекции.

**[00147]**        После 16-недельной индукции лебрикизумабом 1 p/2 нед в группах как лебрикизумаба 1 p/2 нед, так и лебрикизумаба 1 p/4 нед сохранялось улучшение признаков и симптомов атопического дерматита умеренной и тяжелой степени с хорошим профилем безопасности.

## **Пример 2. Моделирование и симулирование взаимосвязи «воздействие — ответ»**

**[00148]** Взаимосвязь «воздействие — ответ» для лебрикизумаба оценивали в комбинированном ФК-ФД анализе 5 рандомизированных двойных слепых плацебо-контролируемых исследований у пациентов с АД (данные индукционного периода (неделя 16) из исследований ADvocate 1 и ADvocate 2, NCT04250337, NCT03443024, NCT02340234). Взаимосвязь между воздействием лебрикизумаба и ответом в отношении индекса площади и тяжести экземы (EASI) оценивали на основании данных двойных слепых плацебо-контролируемых исследований АД фазы 2 и фазы 3. Показатель EASI был выбран для моделирования, поскольку он является непрерывной переменной. В данных исследований лебрикизумаба фазы 3 между EASI 90 и IGA(0,1) наблюдалась высокая степень соответствия (88%), что еще раз подтверждает пригодность и полезность конечного показателя EASI для этого типа моделирования.

**[00149]** Продольный ответ на лебрикизумаб в виде EASI хорошо описывался с помощью модели непрямого действия, которая включала эффект от препарата лебрикизумаба, эффект плацебо и изменяющийся во времени эффект ТКС. В модели «воздействие — ответ» не было выявлено существенных эффектов следующих ковариат: возраста, пола, массы тела (постоянной и категориальной), расы и исходного уровня IGA (умеренный или тяжелый). Диаграмма модели показана на Фиг. 8А, а параметры модели показаны на Фиг. 8В.

**[00150]** После разработки окончательной модели «воздействие — ответ» модель использовали для изучения различных аспектов воздействия и ответа на дозу лебрикизумаба. Моделирование с использованием модели «воздействие — ответ» проводили для изучения вариантов поддерживающего дозирования для участников, которые достигли ответа EASI-75 на неделе 16 с помощью индукционного режима дозирования (нагрузочные дозы 500 мг на неделях 0 и 2, а затем по 250 мг 1 р/2 нед до недели 14). Каждый режим дозирования моделировали для группы из  $n = 125$  пациентов, и моделирование повторяли 500 раз. Значение  $n = 125$  было выбрано на основании типичного размера выборки на группу лечения в исследованиях фазы 3. В моделировании пациенты, у которых наблюдался ответ EASI-75 на неделе 16, были разделены на категории ответивших или не ответивших лечение пациентов, а данные для

ответивших и не ответивших на лечение пациентов были суммированы отдельно для различных режимов дозирования.

**[00151]** На основании моделирования был спрогнозирован высокий уровень ответа EASI для пациентов, ответивших на лечение на неделю 16, перешедших на поддерживающую схему дозирования 250 мг 1 p/2 нед (один раз в две недели) или 250 мг 1 p/4 нед (1 раз в четыре недели) с недели 16 по неделю 52. Моделирование EASI-75 и EASI-90 показано на Фиг. 9–12. Эти модели соответствовали данным, наблюдаемым в исследованиях фазы 3 (данные сравнения не показаны).

**[00152]** На основе моделирования был предсказан длительный ответ EASI для ответивших на лечение пациентов, которые перешли на плацебо на неделе 16 (Фиг. 9 и 11). Наблюдаемые данные об эффективности плацебо (группа отмены лебрикизумаба) соответствовали результатам моделирования с использованием модели «воздействие — ответ» (данные не показаны). Длительный эффект объясняется длительным ФК периодом полувыведения лебрикизумаба и непрямой связью «воздействие — ответ».

**[00153]** Были изучены дополнительные варианты режима дозирования, которые не изучались в фазе 3, включая поддерживающую дозу 250 мг 1 p/8 нед (один раз в восемь недель) после недели 16. Высокий уровень эффективности прогнозировали у пациентов, ответивших на лечение на неделе 16, которые продолжали поддерживающую схему лечения в дозе 250 мг 1 p/8 нед. Моделирование EASI-75 и EASI-90 показано на Фиг. 9–12. Смоделированные значения для EASI-75 и EASI-90 несколько уменьшены для дозирования 1 p/8 нед по сравнению с 1 p/4 нед, но режим 1 p/8 нед по-прежнему демонстрирует высокий уровень ответа (Фиг. 9–12). Наблюдали некоторое перекрытие 95% доверительных интервалов между 1 p/4 нед и 1 p/8 нед (Фиг. 10 и 12), что также позволяет предположить, что эти два режима дозирования будут иметь высокий уровень эффективности и будут сопоставимыми друг с другом.

## ФОРМУЛА ИЗОБРЕТЕНИЯ

1. Способ лечения атопического дерматита умеренной или тяжелой степени у нуждающегося в этом пациента, включающий:

введение пациенту антитела к IL-13 в течение индукционного периода продолжительностью от 4 до 16 недель, причем в течение индукционного периода антитело к IL-13 вводят в дозе 500 мг на исходном уровне (неделя 0) и на неделе 2, а затем в дозе 250 мг один раз в две недели в течение 2–14 недель; и

введение пациенту антитела к IL-13 в дозе 250 мг один раз в четыре недели в течение периода поддерживающей терапии продолжительностью от 8 до 36 недель, причем антитело к IL-13 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 у нуждающегося в этом пациента, включающий:

введение пациенту антитела к IL-13 в течение индукционного периода продолжительностью от 4 до 16 недель, причем в течение индукционного периода антитело к IL-13 вводят в дозе 500 мг на исходном уровне (неделя 0) и на неделе 2, а затем в дозе 250 мг один раз в две недели в течение 2–14 недель; и

введение пациенту антитела к IL-13 в дозе 250 мг один раз в две недели в течение периода поддерживающей терапии продолжительностью от 8 до 36 недель, причем антитело к IL-13 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 лечения atopического дерматита умеренной или тяжелой степени у нуждающегося в этом пациента, включающий:

введение пациенту антитела к IL-13 в течение индукционного периода продолжительностью от 4 до 16 недель, причем в течение индукционного периода антитело к IL-13 вводят в дозе 500 мг на исходном уровне (неделя 0) и на неделе 2, а затем в дозе 250 мг один раз в две недели в течение 2–14 недель;

определение того, отвечает ли пациент на лечение антителом к IL-13 после индукционного периода; и

если пациент отвечает на лечение, введение пациенту антитела к IL-13 в дозе 250 мг один раз в четыре недели в течение периода поддерживающей терапии продолжительностью от 8 до 36 недель;

если пациент не отвечает на лечение, введение пациенту антитела к IL-13 в дозе 250 мг один раз в две недели в течение периода поддерживающей терапии продолжительностью от 8 до 36 недель,

причем антитело к IL-13 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.

4. Способ восполнения дефицита сна у пациента с atopическим дерматитом умеренной или тяжелой степени, включающий:

введение пациенту антитела к IL-13 при нагрузочной дозе 500 мг на исходном уровне (неделя 0) и неделе 2 с последующим введением дозы 250 мг один раз в две недели;

причем антитело к IL-13 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.

5. Способ восполнения дефицита сна у пациента с атопическим дерматитом умеренной или тяжелой степени, включающий:

введение пациенту антитела к IL-13 в течение индукционного периода продолжительностью от 4 до 16 недель, причем в течение индукционного периода антитело к IL-13 вводят в дозе 500 мг на исходном уровне (неделя 0) и на неделе 2, а затем в дозе 250 мг один раз в две недели в течение 2–14 недель; и

введение пациенту антитела к IL-13 в дозе 250 мг один раз в четыре недели в течение периода поддерживающей терапии продолжительностью от 8 до 36 недель,

причем антитело к IL-13 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.

6. Способ восполнения дефицита сна у пациента с атопическим дерматитом умеренной или тяжелой степени, включающий:

введение пациенту антитела к IL-13 в течение индукционного периода продолжительностью от 4 до 16 недель, причем в течение индукционного периода антитело к IL-13 вводят в дозе 500 мг на исходном уровне (неделя 0) и на неделе 2, а затем в дозе 250 мг один раз в две недели в течение 2–14 недель;

определение того, отвечает ли пациент на лечение антителом к IL-13 после индукционного периода; и

если пациент отвечает на лечение, введение пациенту антитела к IL-13 в дозе 250 мг один раз в четыре недели в течение периода поддерживающей терапии продолжительностью от 8 до 36 недель;

если пациент не отвечает на лечение, введение пациенту антитела к IL-13 в дозе 250 мг один раз в две недели в течение периода поддерживающей терапии продолжительностью от 8 до 36 недель,

причем антитело к IL-13 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.

7. Способ лечения атопического дерматита умеренной или тяжелой степени у нуждающегося в этом пациента, включающий:

введение пациенту антитела к IL-13 в течение индукционного периода продолжительностью от 4 до 16 недель, причем в течение индукционного периода антитело к IL-13 вводят в дозе 500 мг на исходном уровне (неделя 0) и на неделе 2, а затем в дозе 250 мг один раз в две недели в течение 2–14 недель; и

введение пациенту антитела к IL-13 в дозе 250 мг один раз в восемь недель в течение периода поддерживающей терапии продолжительностью от 8 до 36 недель,

причем антитело к IL-13 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.

8. Способ лечения атопического дерматита умеренной или тяжелой степени у нуждающегося в этом пациента, включающий:

введение пациенту антитела к IL-13 в течение индукционного периода продолжительностью от 4 до 16 недель, причем в течение индукционного периода антитело к IL-13 вводят в дозе 500 мг на исходном уровне (неделя 0) и на неделе 2, а затем в дозе 250 мг один раз в две недели в течение 2–14 недель;

определение того, отвечает ли пациент на лечение антителом к IL-13 после индукционного периода; и

если пациент отвечает на лечение, введение пациенту антитела к IL-13 в дозе 250 мг один раз в восемь недель в течение периода поддерживающей терапии продолжительностью от 8 до 36 недель;

если пациент не отвечает на лечение, введение пациенту антитела к IL-13 в дозе 250 мг один раз в две недели в течение периода поддерживающей терапии продолжительностью от 8 до 36 недель,

причем антитело к IL-13 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.

9. Способ восполнения дефицита сна у пациента с атопическим дерматитом умеренной или тяжелой степени, включающий:

введение пациенту антитела к IL-13 в течение индукционного периода продолжительностью от 4 до 16 недель, причем в течение индукционного периода антитело к IL-13 вводят в дозе 500 мг на исходном уровне (неделя 0) и на неделе 2, а затем в дозе 250 мг один раз в две недели в течение 2–14 недель; и

введение пациенту антитела к IL-13 в дозе 250 мг один раз в восемь недель в течение периода поддерживающей терапии продолжительностью от 8 до 36 недель,

причем антитело к IL-13 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 восполнения дефицита сна у пациента с атопическим дерматитом умеренной или тяжелой степени, включающий:

введение пациенту антитела к IL-13 в течение индукционного периода продолжительностью от 4 до 16 недель, причем в течение индукционного периода антитело к IL-13 вводят в дозе 500 мг на исходном уровне (неделя 0) и на неделе 2, а затем в дозе 250 мг один раз в две недели в течение 2–14 недель;

определение того, отвечает ли пациент на лечение антителом к IL-13 после индукционного периода; и

если пациент отвечает на лечение, введение пациенту антитела к IL-13 в дозе 250 мг один раз в восемь недель в течение периода поддерживающей терапии продолжительностью от 8 до 36 недель;

если пациент не отвечает на лечение, введение пациенту антитела к IL-13 в дозе 250 мг один раз в две недели в течение периода поддерживающей терапии продолжительностью от 8 до 36 недель,

причем антитело к IL-13 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.

11. Способ по любому из пп. 1–10, в котором пациент имеет atopический дерматит умеренной или тяжелой степени в течение по меньшей мере года на исходном уровне.
12. Способ по любому из пп. 1–10, в котором atopический дерматит умеренной или тяжелой степени определяют с помощью единых критериев Американской академии дерматологии для хронического atopического дерматита.
13. Способ по любому из пп. 1–10, в котором на исходном уровне пациент имеет индекс EASI 16 или более, оценку IGA 3 или более и более 10% площади поверхности тела (ППТ), пораженной atopическим дерматитом.
14. Способ по любому из пп. 1–13, в котором пациент имеет неудовлетворительный ответ на топические кортикостероиды, топические ингибиторы кальциневрина или крисаборол; или применение топических кортикостероидов, топических

ингибиторов кальциневрина или крисаборола является нецелесообразным для пациента с медицинской точки зрения.

15. Способ по любому из пп. 1–14, причем возраст пациента составляет 12 лет и более.
16. Способ по любому из пп. 1–3, 5–15, дополнительно включающий определение индекса EASI у пациента на исходном уровне и в течение индукционного периода и после него.
17. Способ по любому из пп. 1–3, 5–15, дополнительно включающий определение оценки IGA у пациента на исходном уровне и в течение индукционного периода и после него.
18. Способ по любому из пп. 1–3, 5–17, дополнительно включающий определение одной или более из следующих характеристик пациента на исходном уровне и во время индукционного периода и после него: процент ППТ, пораженной атопическим дерматитом; оценка зуда по NRS; оценка по SCORAD; шкала дефицита сна; общая оценка POEM; оценка по DLQI или CDLQI; EQ-5D; ACQ-5; симптомы тревоги и депрессии в соответствии с PROMIS.
19. Способ по любому из пп. 3 и 6–18, в котором пациент отвечает на лечение, если индекс EASI пациента, определенный после индукционного периода, снижается на 75% или более по сравнению с индексом EASI пациента на исходном уровне.
20. Способ по любому из пп. 3 и 6–18, в котором пациент отвечает на лечение, если оценка IGA пациента составляет 0 или 1 после индукционного периода.

21. Способ по п. 20, в котором оценка IGA пациента, определенная после индукционного периода, уменьшается на 2 балла или более по сравнению с оценкой IGA пациента на исходном уровне.
22. Способ по любому из пп. 1–3, 5–21, в котором индукционный период составляет 16 недель.
23. Способ по п. 22, в котором в течение индукционного периода антитело к IL-13 вводят в дозе 500 мг на исходном уровне (неделя 0) и на неделе 2, а затем по 250 мг один раз в две недели в течение 14 недель.
24. Способ по любому из пп. 1–3, 5–23, в котором период поддерживающей терапии составляет 36 недель.
25. Способ по любому из пп. 1–3, 5–24, дополнительно включающий определение индекса EASI у пациента в течение периода поддерживающей терапии и после него.
26. Способ по любому из пп. 1–3, 5–25, дополнительно включающий определение оценки IGA у пациента в течение периода поддерживающей терапии и после него.
27. Способ по любому из пп. 1–3, 5–26, дополнительно включающий определение одной или более следующих характеристик пациента во время периода поддерживающей терапии и после него: процент ППТ, пораженной атопическим дерматитом; оценка зуда по NRS; оценка по SCORAD; шкала дефицита сна; общая оценка POEM; оценка по DLQI или CDLQI; EQ-5D; ACQ-5; симптомы тревоги и депрессии в соответствии с PROMIS.
28. Способ по п. 4, дополнительно включающий определение индекса EASI пациента.

29. Способ по п. 4, дополнительно включающий определение оценки IGA пациента.
30. Способ по п. 4, дополнительно включающий определение одной или более из следующих характеристик пациента: процент ППТ, пораженной атопическим дерматитом; оценка зуда по NRS; оценка по SCORAD; шкала дефицита сна; общая оценка POEM; оценка по DLQI или CDLQI; EQ-5D; ACQ-5; симптомы тревоги и депрессии в соответствии с PROMIS.
31. Способ по п. 4, в котором антитело к IL-13 вводят пациенту в течение периода от 4 до 52 недель.
32. Способ по п. 4, в котором антитело к IL-13 вводят пациенту в течение периода от 4 до 16 недель.
33. Способ по любому из пп. 4–32, в котором дефицит сна определяют по шкале дефицита сна пациента.
34. Способ по п. 33, в котором оценка по шкале дефицита сна пациента после лечения антителом к IL-13 снижается на два балла или более по сравнению с оценкой сна пациента на исходном уровне.
35. Способ по любому из пп. 16, 25, 28, дополнительно включающий определение того, снижается ли индекс EASI пациента на 50%, 75%, 90% или более по сравнению с индексом EASI пациента на исходном уровне.
36. Способ по любому из пп. 17, 26, 29, дополнительно включающий определение того, равна ли оценка IGA пациента 0 или 1 и снижена ли оценка IGA пациента на 2 балла или более по сравнению с оценкой IGA пациента на исходном уровне.

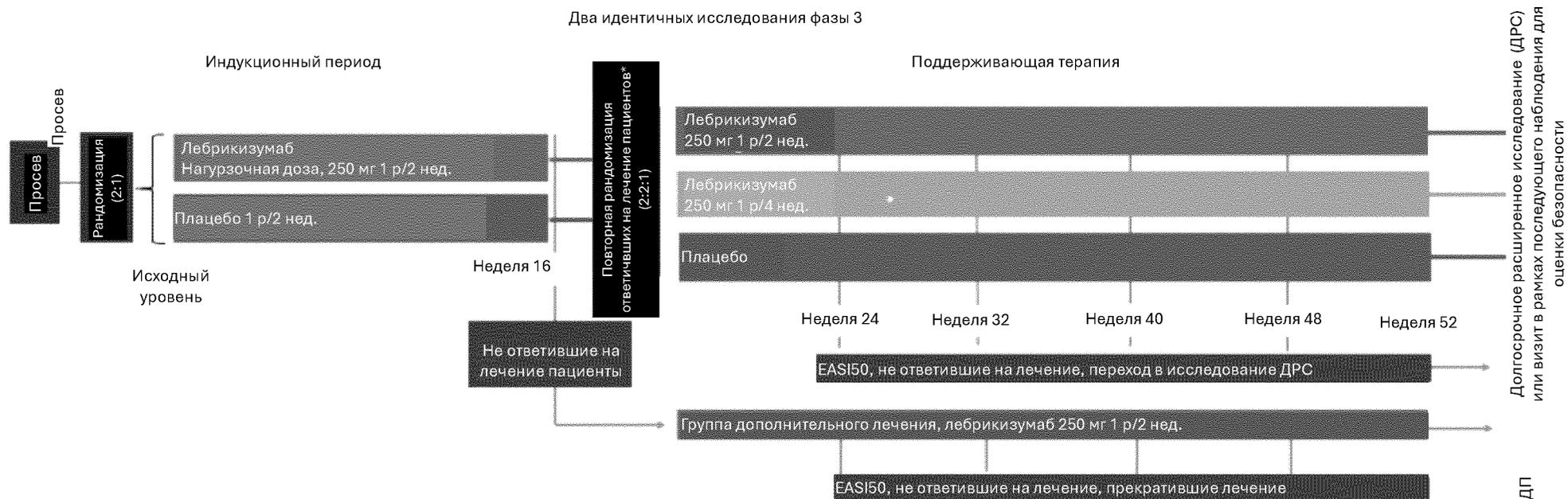
37. Способ по любому из пп. 1–36, в котором антитело содержит VH, содержащую SEQ ID NO: 7, и VL, содержащую SEQ ID NO: 8.
38. Способ по любому из пп. 1–37, в котором антитело содержит тяжелую цепь, содержащую SEQ ID NO: 9, и легкую цепь, содержащую SEQ ID NO: 10.
39. Способ по любому из пп. 1–38, в котором антитело представляет собой лебрикизумаб.
40. Способ по любому из пп. 1–39, в котором антитело к IL-13 вводят пациенту подкожно.
41. Способ по любому из пп. 1–40, в котором антитело к IL-13 вводят пациенту с помощью устройства для подкожного введения.
42. Способ по п. 41, в котором устройство для подкожного введения выбрано из предварительно заполненного шприца, одноразового шприца-ручки, устройства-микроиглы, микроинфузионного устройства, безыгольного устройства для инъекций или автоматического инъектора.
43. Способ по любому из пп. 1–42, дополнительно включающий введение пациенту одного или более топических кортикостероидов.
44. Способ по п. 43, в котором один или более топических кортикостероидов представляют собой триамцинолона ацетонид, гидрокортизон или комбинацию триамцинолона ацетонида и гидрокортизона.
45. Способ по п. 43 или 44, в котором один или более топических кортикостероидов вводят одновременно с антителом.

46. Антитело к IL-13 или фармацевтическая композиция, содержащая антитело к IL-13, для применения в лечении atopического дерматита умеренной или тяжелой степени у пациента, причем антитело к IL-13 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, и VL содержит LCDR1, содержащую SEQ ID NO: 4, LCDR2, содержащую SEQ ID NO: 5, и LCDR3, содержащую SEQ ID NO: 6, и при этом антитело к IL-13 или фармацевтическая композиция предназначены для введения в течение индукционного периода от 4 до 16 недель, и в течение индукционного периода антитело к IL-13 предназначено для введения в дозе 500 мг на исходном уровне (неделя 0) и на неделе 2 с последующим введением дозы 250 мг один раз в две недели в течение от 2 до 14 недель; и при этом антитело к IL-13 предназначено для введения в дозе 250 мг один раз в четыре недели в течение периода поддерживающей терапии продолжительностью от 8 до 36 недель.
47. Антитело к IL-13 или фармацевтическая композиция, содержащая антитело к IL-13, для применения в восполнении дефицита сна у пациента с atopическим дерматитом умеренной или тяжелой степени, причем антитело к IL-13 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, и VL содержит LCDR1, содержащую SEQ ID NO: 4, LCDR2, содержащую SEQ ID NO: 5, и LCDR3, содержащую SEQ ID NO: 6, и при этом антитело к IL-13 или фармацевтическая композиция предназначены для введения в нагрузочной дозе 500 мг на исходном уровне (неделя 0) и на неделе 2 с последующим введением дозы 250 мг один раз в две недели.
48. Антитело к IL-13 или фармацевтическая композиция, содержащая антитело к IL-13, для применения в восполнении дефицита сна у пациента с atopическим дерматитом умеренной или тяжелой степени, причем антитело к IL-13 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, и VL содержит LCDR1, содержащую SEQ ID NO: 4, LCDR2, содержащую SEQ ID NO: 5, и LCDR3, содержащую SEQ ID NO: 6, и при этом антитело к IL-13 или фармацевтическая композиция предназначены для введения в течение индукционного периода от 4 до 16 недель, и в течение индукционного периода антитело к IL-13 предназначено для введения в дозе 500 мг на исходном уровне (неделя 0) и на неделе 2 с последующим введением дозы 250 мг один раз в две недели в течение от 2 до 14 недель; и при этом антитело к IL-13 предназначено для введения в дозе 250 мг один раз в четыре недели в течение периода поддерживающей терапии продолжительностью от 8 до 36 недель.

49. Антитело к IL-13 или фармацевтическая композиция, содержащая антитело к IL-13, для применения в лечении atopического дерматита умеренной или тяжелой степени у пациента, причем антитело к IL-13 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, и VL содержит LCDR1, содержащую SEQ ID NO: 4, LCDR2, содержащую SEQ ID NO: 5, и LCDR3, содержащую SEQ ID NO: 6, и при этом антитело к IL-13 или фармацевтическая композиция предназначены для введения в течение индукционного периода от 4 до 16 недель, и в течение индукционного периода антитело к IL-13 предназначено для введения в дозе 500 мг на исходном уровне (неделя 0) и на неделе 2 с последующим введением дозы 250 мг один раз в две недели в течение от 2 до 14 недель; и при этом антитело к IL-13 предназначено для введения в дозе 250 мг один раз в восемь недель в течение периода поддерживающей терапии продолжительностью от 8 до 36 недель.
50. Антитело к IL-13 или фармацевтическая композиция, содержащая антитело к IL-13, для применения в восполнении дефицита сна у пациента с atopическим

дерматитом умеренной или тяжелой степени, причем антитело к IL-13 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, и VL содержит LCDR1, содержащую SEQ ID NO: 4, LCDR2, содержащую SEQ ID NO: 5, и LCDR3, содержащую SEQ ID NO: 6, и при этом антитело к IL-13 или фармацевтическая композиция предназначены для введения в течение индукционного периода от 4 до 16 недель, и в течение индукционного периода антитело к IL-13 предназначено для введения в дозе 500 мг на исходном уровне (неделя 0) и на неделе 2 с последующим введением дозы 250 мг один раз в две недели в течение от 2 до 14 недель; и при этом антитело к IL-13 предназначено для введения в дозе 250 мг один раз в восемь недель в течение периода поддерживающей терапии продолжительностью от 8 до 36 недель.



\* Ответившего на исследование пациента определяют как имеющего оценку IGA 0 или 1 или снижение EASI на 75% от исходного уровня до недели 16 (EASI-75)

ФИГ. 1

Фиг. 2А

	ПЕБ N = 141	ЛЕБ 250 1 р/2 нед N = 283
<b>Возраст (лет), среднее (СО)</b>	34,2 (16,38)	36,1 (17,79)
Взрослые (≥ 18 лет), n (%)	123 (87,2)	246 (86,9)
Подростки (от 12 до < 18 лет), n (%)	18 (12,8)	37 (13,1)
<b>Женщины, n (%)</b>	73 (51,8)	141 (49,8)
<b>Расовая принадлежность, n (%)</b>		
Белые	93 (66,0)	196 (69,3)
Темнокожие или афроамериканцы	16 (11,3)	33 (11,7)
Азиаты	31 (22)	39 (13,8)
<b>Длительность АД с момента возникновения (лет), среднее (СО)</b>	23,7 (15,38)	22,0 (14,84)

Фиг. 2В

	ПЕБ N = 141	ЛЕБ 250 1 р/2 нед N = 283
<b>Возраст (лет), среднее (СО)</b>	34,2 (16,38)	36,1 (17,79)
Взрослые (≥ 18 лет), n (%)	123 (87,2)	246 (86,9)
Подростки (от 12 до < 18 лет), n (%)	18 (12,8)	37 (13,1)
<b>Женщины, n (%)</b>	73 (51,8)	141 (49,8)
<b>Расовая принадлежность, n (%)</b>		
Белые	93 (66,0)	196 (69,3)
Темнокожие или афроамериканцы	16 (11,3)	33 (11,7)
Азиаты	31 (22)	39 (13,8)
<b>Длительность АД с момента возникновения (лет), среднее (СО)</b>	23,7 (15,38)	22,0 (14,84)

Фиг. 2С

	ПЕБ N = 141	ЛЕБ 250 1 р/2 нед N = 283
<b>Оценка IGA, n (%)</b>		
3, умеренный	83 (58,9)	170 (60,1)
4, сильный	58 (41,1)	113 (39,9)
<b>Индекс EASI, медианный показатель (IQR)</b>	26,70 (21,10-38,20)	25,70 (19,65-34,25)
<b>SCORAD, медианный показатель (IQR)</b>	65,65 (58,25-75,5)	64,98 (57,5-73,0)
<b>% пораженной ППТ, медианный показатель (IQR)</b>	43 (28,00-65,00)	42 (28,00-60,00)
<b>Зуд по NRS, медианный показатель (IQR)</b>	7,23 (6,34-8,46)	7,5 (6,14-8,6)
≥ 4, n (%)	130 (95,8)	263 (94,9)
<b>Оценка дефицита сна, медианный показатель (IQR)</b>	2,37 (1,66-3,00)	2,43 (1,71-3,00)
≥ 2, n (%)	91 (66,9)	195 (70,7)
<b>POEM, медианный показатель (IQR)</b>	22 (17,0-25,0)	22 (17,0-26,0)
<b>DLQI<sup>®</sup>, медианный показатель (IQR)</b>	15 (11,0-21,0)	15 (9,0-20,0)

Фиг. 3А

	ПБО N = 141 n (%)	ПЕБ 250 1 р/2 нед N = 282 n (%)
<b>Любое НЯВЛ</b>	72 (51,1)	128 (45,4)
Легкая	34 (24,1)	78 (27,7)
Средняя	31 (22,0)	44 (15,6)
Тяжелая	7 (5,0)	6 (2,1)
<b>Серьезное нежелательное явление</b>	1 (0,7)	6 (2,1)
<b>Смерть</b>	0	0
<b>НЯ, приводящие к прекращению лечения*</b>	1 (0,7)	3 (1,1)

Фиг. 3В

Предпочтительный термин	ПБО N = 141 n (%)	ПЕБ 250 1 р/2 нед N = 282 n (%)
<b>Серьезные нежелательные явления*</b>	1 (0,7)	6* (2,1)
Артралгия	0	1 (0,4)
Синовит	0	1 (0,4)
Инфаркт миокарда	0	1 (0,4)
Отек периферический	0	1 (0,4)
Целлюлит	1 (0,7)	0
Сепсис	1 (0,7)	0
Случайная передозировка**	0	1 (0,4)
Синдром запястного канала	0	1 (0,4)

Фиг. 3С

Категория	ЛББ N = 141 n (%)	ЛББ 250 1 р/2 нед N = 282 n (%)
<b>Инфекции</b>	28 (19,9)	61 (21,6)
Опportunистические и потенциально опportunистические инфекции (узкий поиск)	0	1 (0,4)
Инфекции герпеса	6 (4,3)	8 (3,2)
Паразитарные инфекции	0	0
Инфекции кожи	5 (3,5)	8 (2,8)
Конъюнктивит (узкий поиск)	5 (3,5)	28 (9,2)
<b>Гиперчувствительность (узкий/алгоритмический поиск по непосредственным явлениям<sup>а</sup>)</b>	8 (5,7)	6 (2,1)
Анафилактическая реакция	0	0
Гиперчувствительность	8 (5,7)	6 (2,1)
Отек Квинке	0	0
<b>Реакции в месте инъекции</b>	3 (2,1)	3 (1,1)
Злокачественные опухоли	0	0
<b>Обострение atopического дерматита</b>	28 (19,9)	16 (5,7)
<b>Суицид / нанесение себе увечий</b>	0	0
<b>Эозинофилия и расстройства, связанные с эозинофилами</b>	3 (2,1)	1 (0,4)

Фиг. 3D

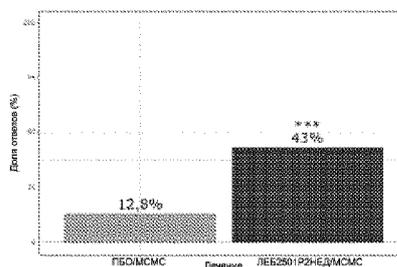
Предпочтительный термин	ЛББ N = 141 n (%)	ЛББ 250 1 р/2 нед N = 282 n (%)
<b>Любые реакции в месте инъекции</b>	3 (2,1)	3 (1,1)
Легкая	3 (2,1)	2 (0,7)
Средняя	0	1 (0,4)
Тяжелая	0	0
<b>Эритема в месте инъекции</b>	0	1 — легкая степень
<b>Боль в месте инъекции</b>	2 — легкая степень	1 — легкая степень
<b>Реакция в месте инъекции</b>	0	1 — умеренная степень
<b>Синяк в месте инъекции</b>	1 — легкая степень	0

Фиг. 4А

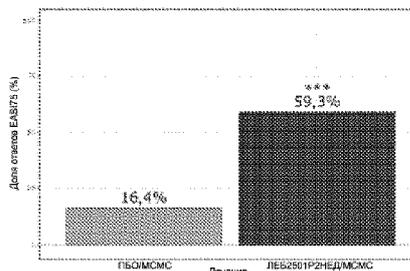
	Показатель ответа (%)		Значимость	
	ПЕВ	ПЕВ 1р/2 нед	p-значение*	Достигнуто
<b>Основной конечный показатель</b>				
IGA (0,1) на неделе 16 с улучшением на $\geq 2$ балла относительно исходного уровня	12,8	43,0	<,000001	☑
<b>Главные вторичные конечные показатели</b>				
EASI-75 на неделе 16	16,4	59,3	<,000001	☑
EASI-90 на неделе 16	9,1	38,2	<,000001	☑
Снижение зуда по NRS на $\geq 4$ балла относительно исходного уровня на неделе 16 <sup>a</sup>	12,7	46,3	<,000001	☑
IGA (0,1) на неделе 16 у взрослых	11,3	42,2	<,000001	☑
Снижение зуда по NRS на $\geq 4$ балла относительно исходного уровня на неделе 4 <sup>b</sup>	2,4	21,6	0,000003	☑
Снижение зуда по NRS на $\geq 4$ балла относительно исходного уровня на неделе 2 <sup>b</sup>	0,9	5,1	0,016543	☑
IGA (0,1) на неделе 4 с улучшением на $\geq 2$ балла относительно исходного уровня	1	10,2	0,000982	☑
Улучшение в отношении дефицита сна на 22 балла относительно исходного уровня на неделе 16 <sup>c</sup>	5,1	38,7	<,000001	☑

\*Представлены номинальные p-значения. Оценка статистической значимости (достигнута или нет) основана на заранее заданной графической схеме множественного тестирования с контролем общей частоты ошибок типа I при двустороннем уровне значимости 0,05. <sup>a</sup>У пациентов со снижением зуда по NRS  $\geq 4$  на исходном уровне. <sup>b</sup>У пациентов с улучшением дефицита сна на  $\geq 2$  балла на исходном уровне.

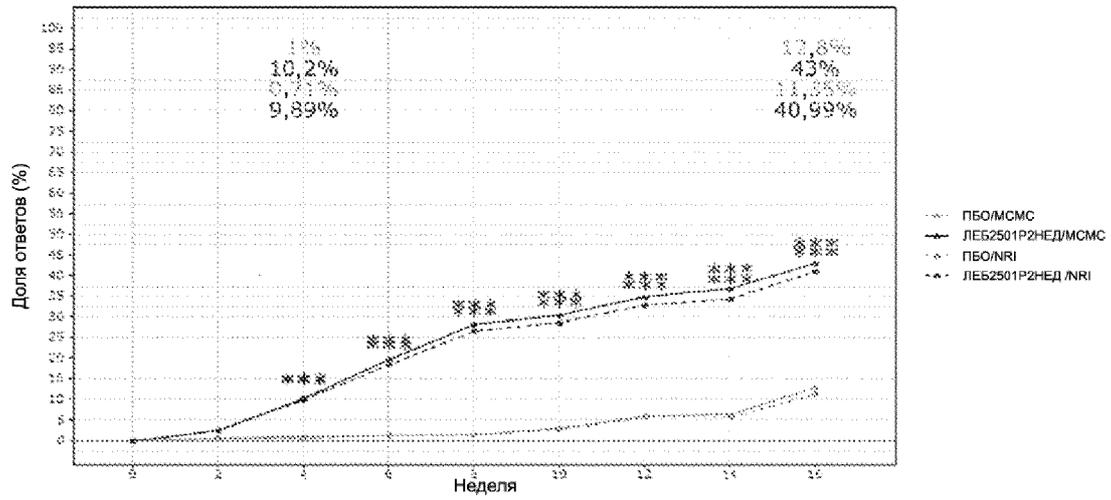
Фиг. 4В



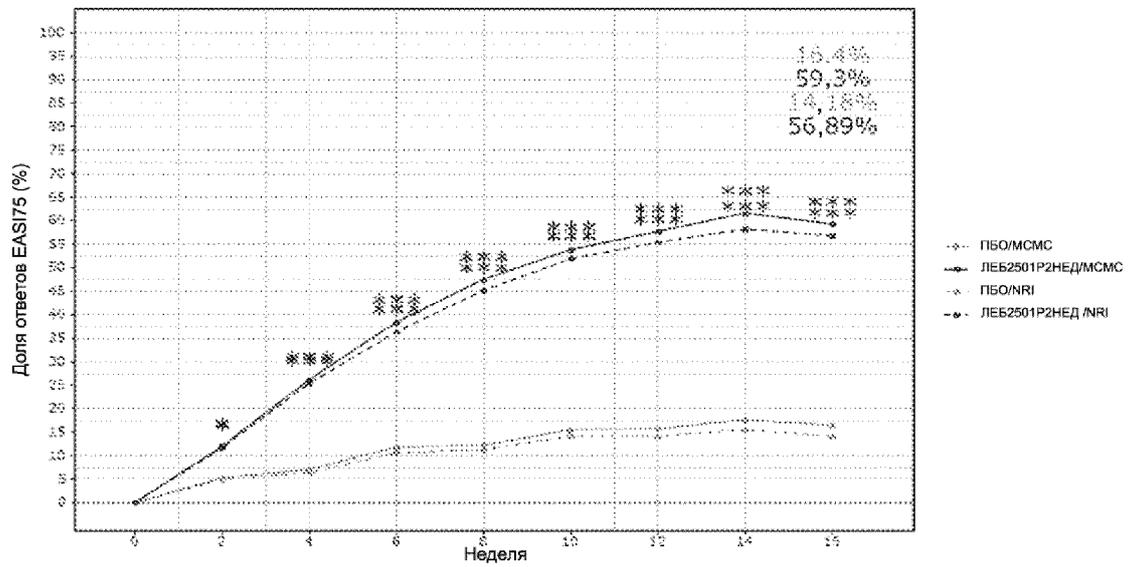
Фиг. 4С



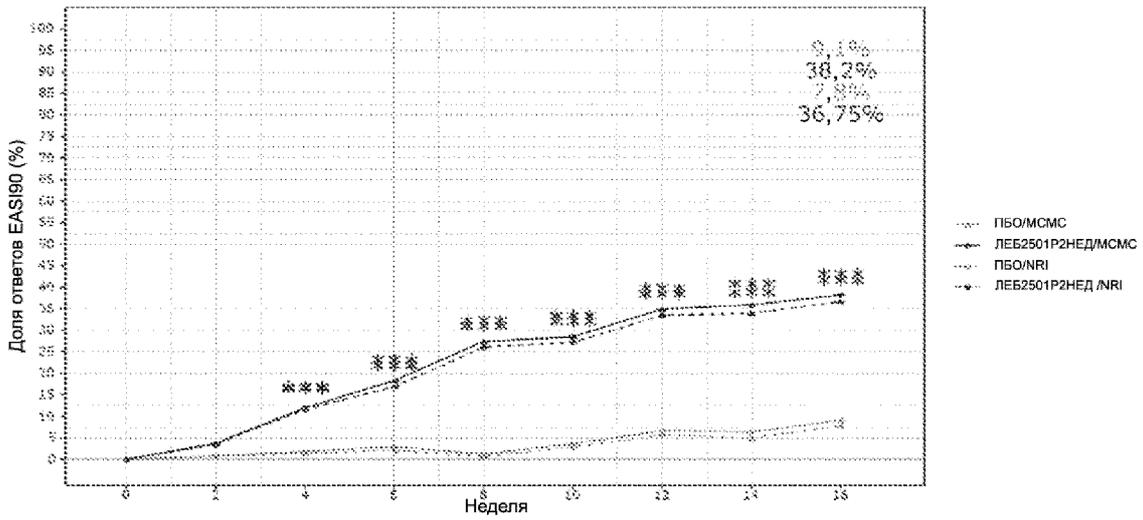
Фиг. 4D



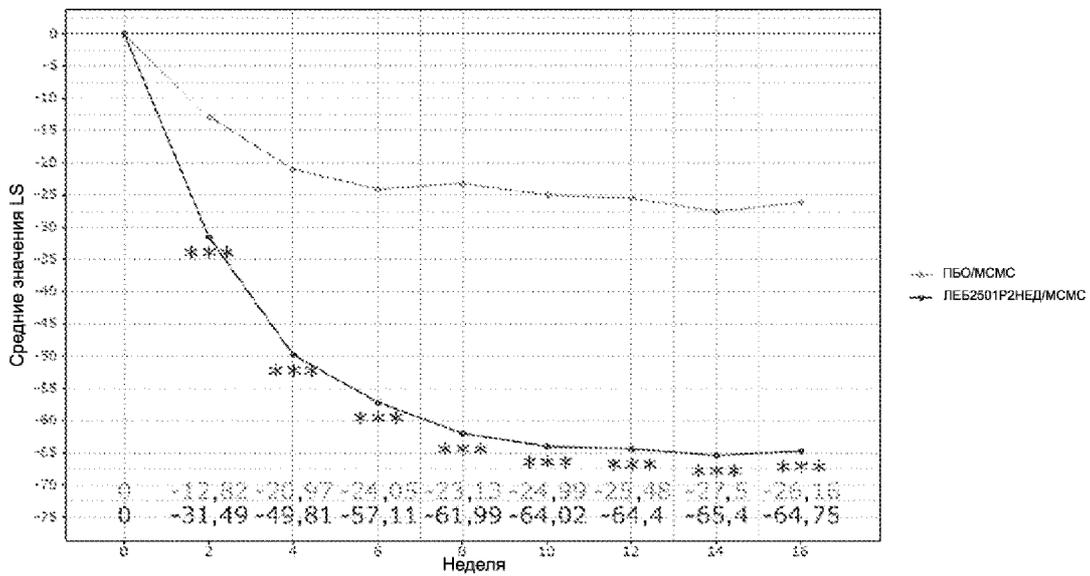
Фиг. 4E



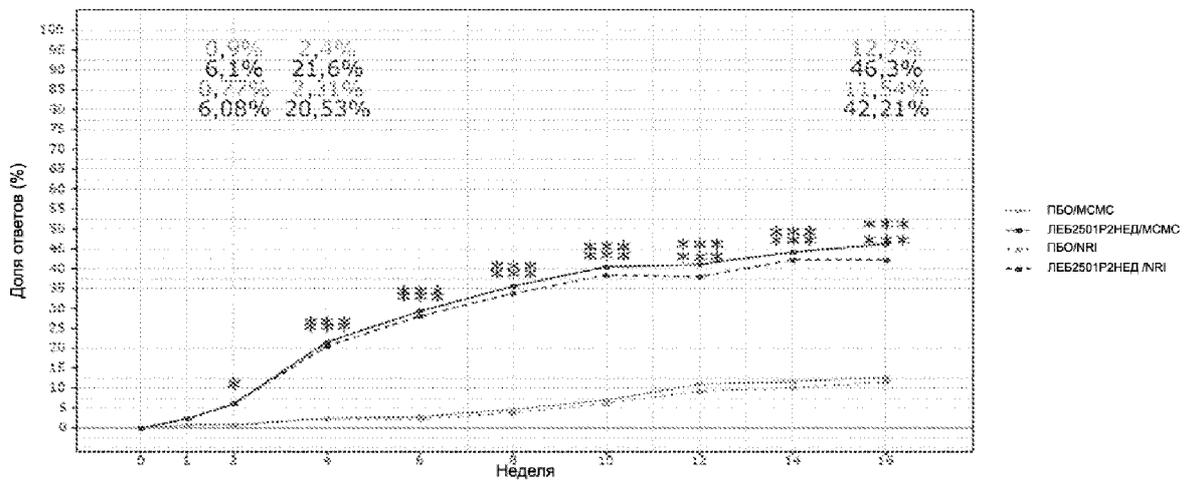
Фиг. 4F



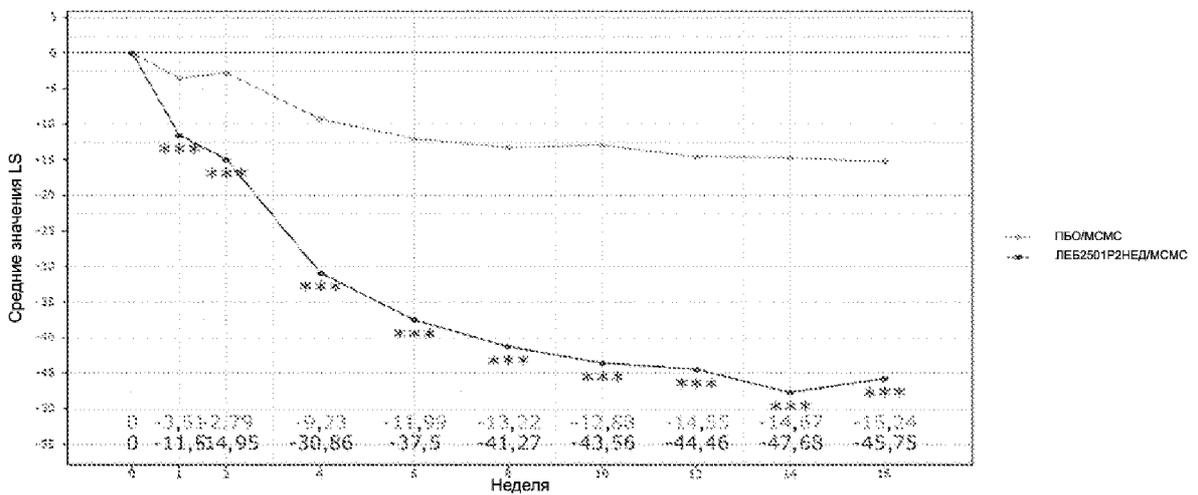
Фиг. 4G



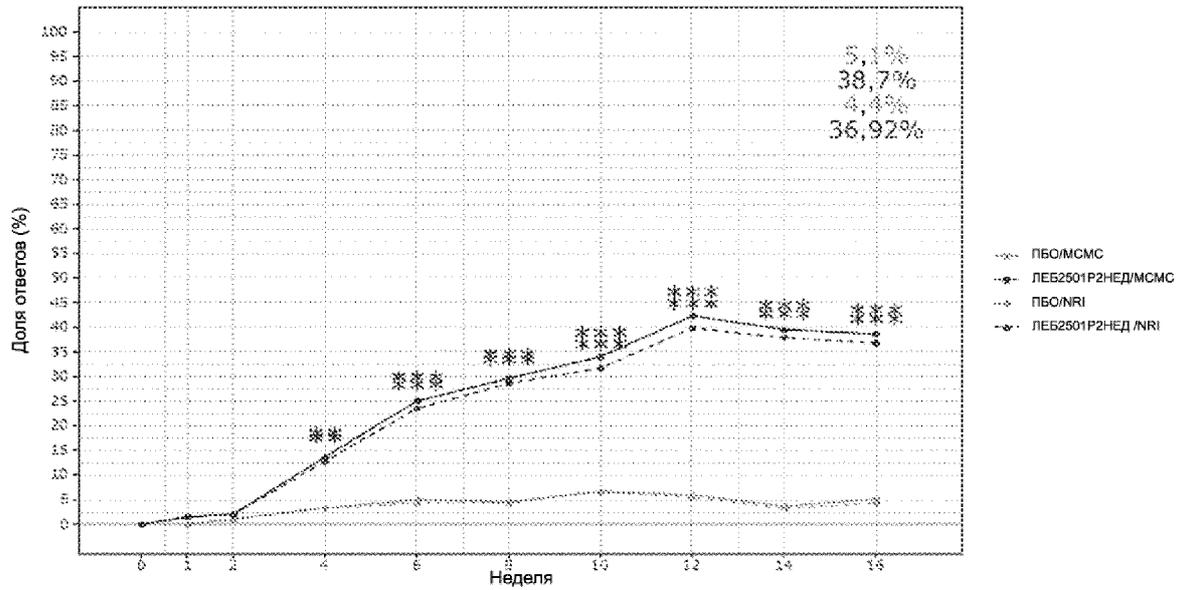
Фиг. 5А



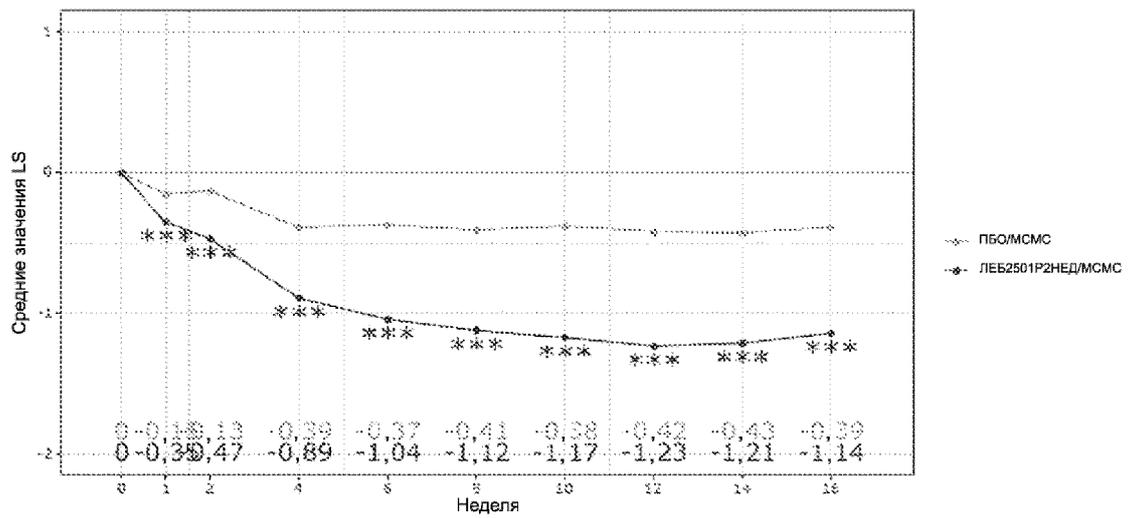
Фиг. 5В



Фиг. 5С

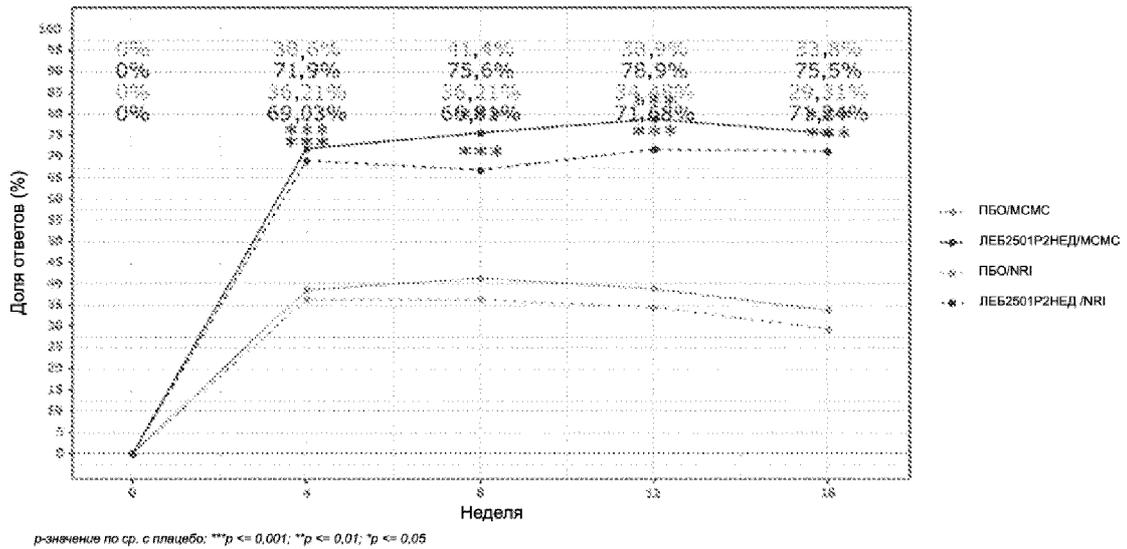


Фиг. 5D

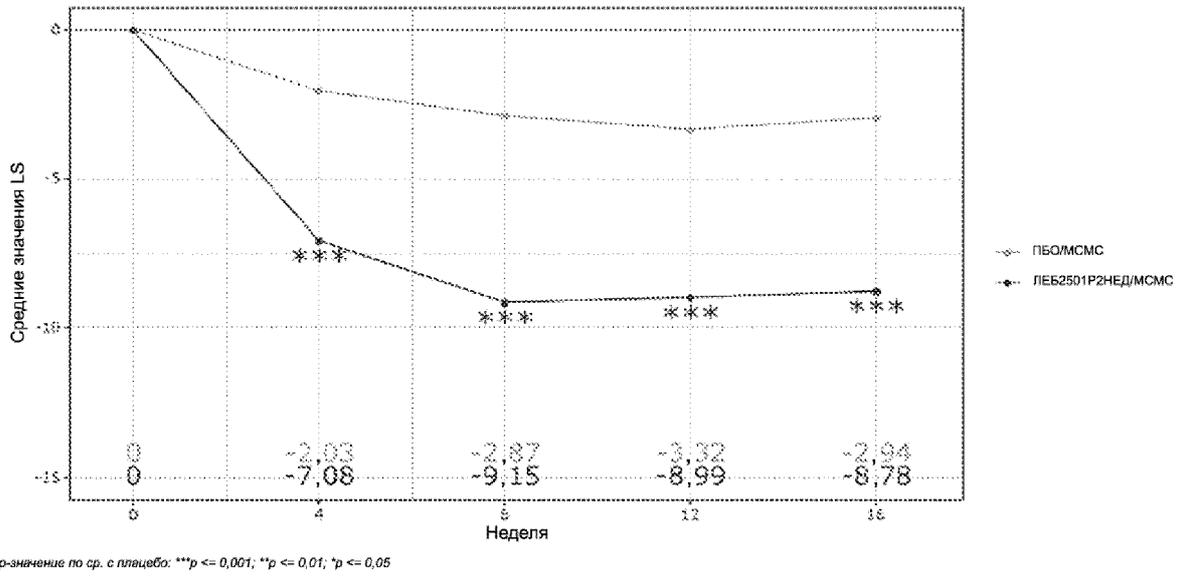


p-значение по ср. с плацебо: \*\*\*p < 0,001; \*\*p < 0,01; \*p < 0,05

Фиг. 5Е



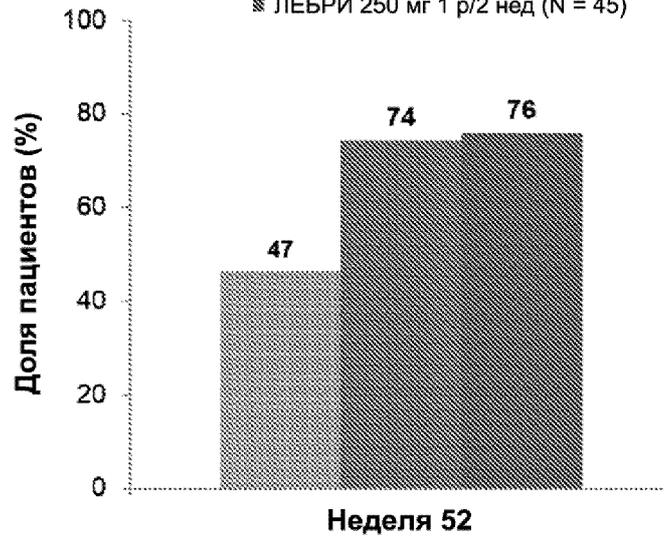
Фиг. 5F



**Фиг. 6А**

**ADvocate 1**

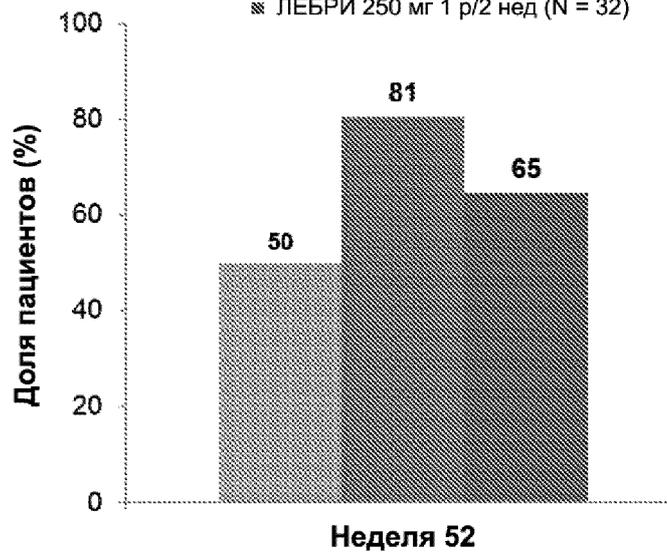
- ※ Отмена ЛЕБРИ (N = 22)
- ※ ЛЕБРИ 250 мг 1 р/4 нед (N = 45)
- ※ ЛЕБРИ 250 мг 1 р/2 нед (N = 45)



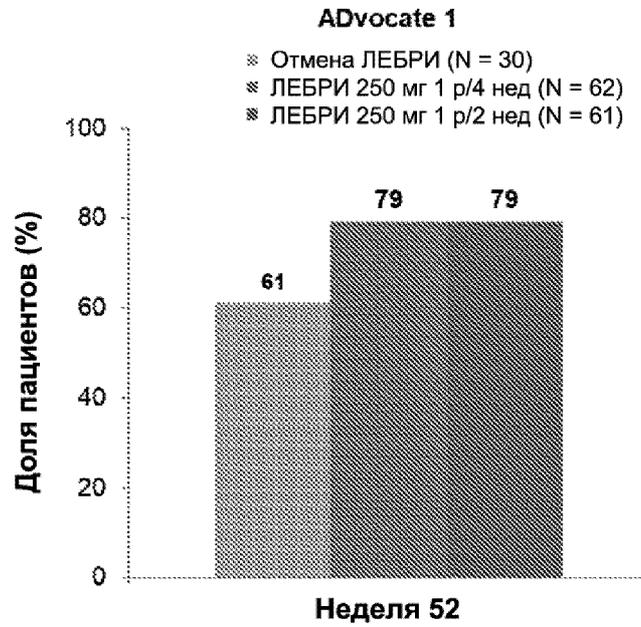
**Фиг. 6В**

**ADvocate 2**

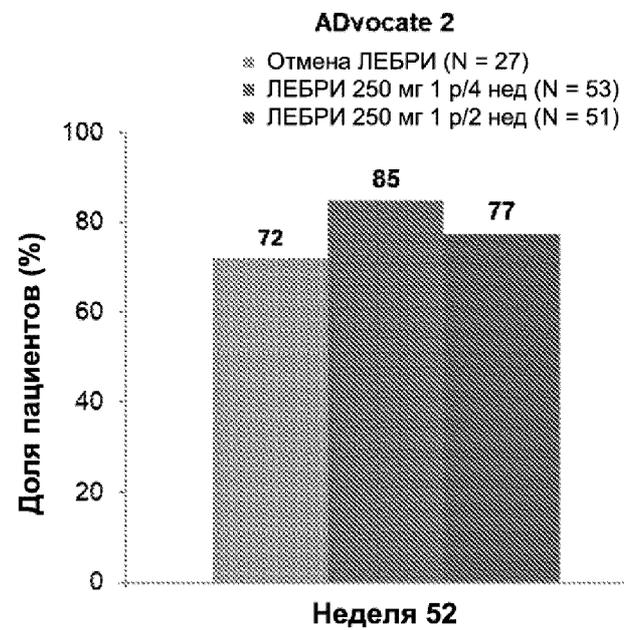
- ※ Отмена ЛЕБРИ (N = 16)
- ※ ЛЕБРИ 250 мг 1 р/4 нед (N = 32)
- ※ ЛЕБРИ 250 мг 1 р/2 нед (N = 32)



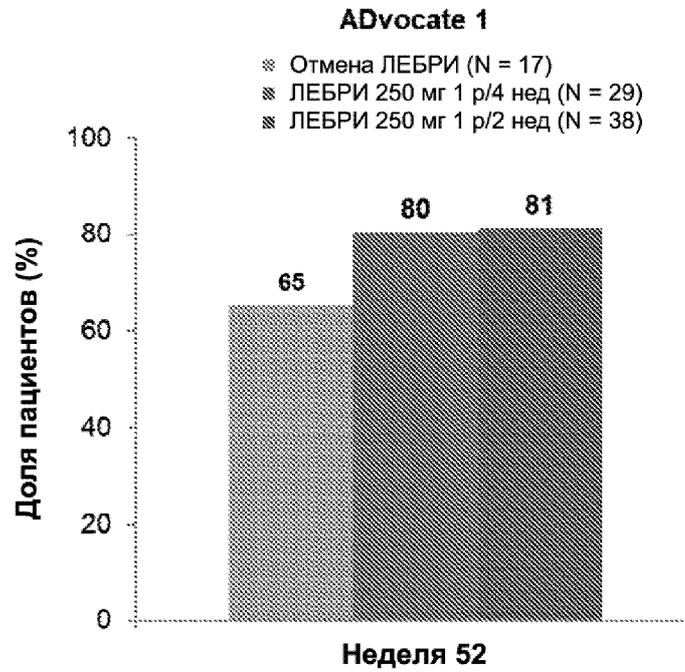
Фиг. 6С



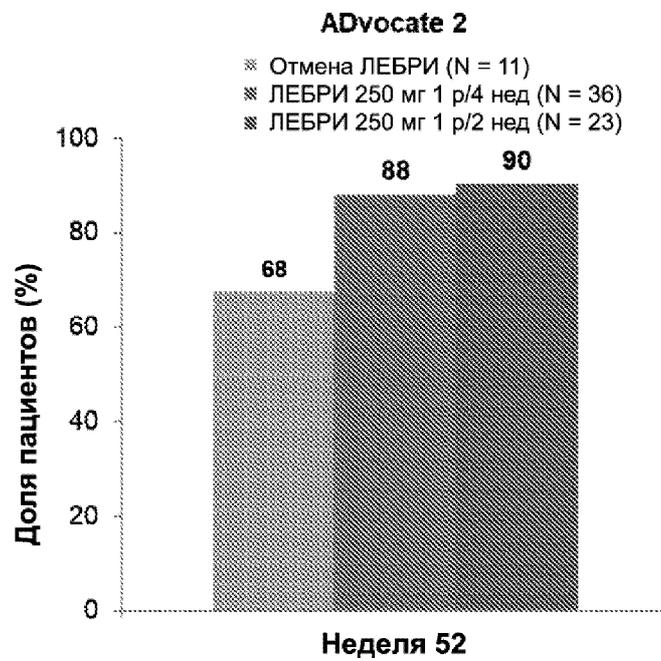
Фиг. 6D



Фиг. 6Е



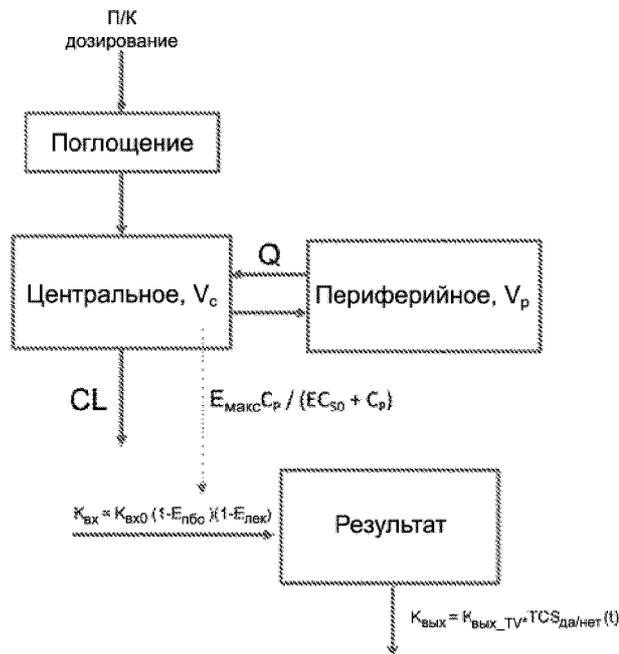
Фиг. 6F



Фиг. 7

				Advocate 2		
	Отзывы ЛЕБРИ n = 32 n (%)	ЛЕБРИ 250 мг 1 р/д нед N = 63 n (%)	ЛЕБРИ 250 мг 1 р/2 нед N = 62 n (%)	Отзывы ЛЕБРИ N = 23 n (%)	ЛЕБРИ 250 мг 1 р/д нед N = 75 n (%)	ЛЕБРИ 250 мг 1 р/2 нед N = 51 n (%)
<b>Любое НЯВЛ</b>	15 (46,9)	33 (52,4)	25 (40,3)	15 (53,6)	28 (50,9)	31 (60,8)
Легкая	7 (21,9)	14 (22,2)	18 (29,0)	8 (28,6)	10 (18,2)	17 (33,3)
Средняя	8 (25,0)	15 (23,8)	5 (8,1)	7 (25,0)	16 (29,1)	12 (23,5)
Тяжелая	0 (0,0)	4 (6,3)	2 (3,2)	0 (0,0)	2 (3,6)	2 (3,9)
<b>Серьезное нежелательное явление</b>	0 (0,0)	2 (3,2)	0 (0,0)	1 (3,6)	0 (0,0)	2 (3,9)
<b>Смерть</b>						
<b>НЯ, приводящие к прекращению лечения</b>	0 (0,0)	1 (1,6)	1 (1,6)	0 (0,0)	1 (1,8)	0 (0,0)

Фиг. 8



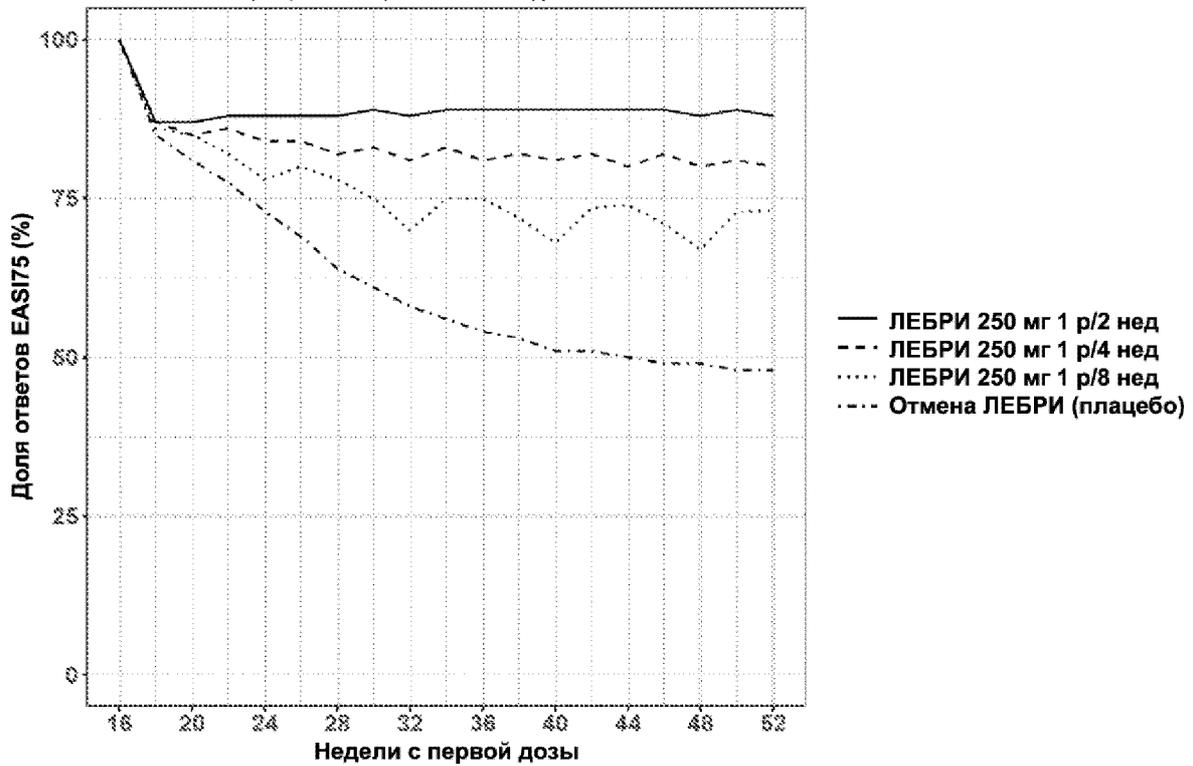
Фиг. 8В

Парам	Описание	Оценка	Относит. СО (%)	95% ДИ
$\theta_1$	EASI на исходном уровне (KGAG)	23,9	3,1	(22,4 - 25,3)
$\theta_2$	EASI на исходном уровне (KGAF,KGAD)	26,8	1,9	(25,8 - 27,8)
$\theta_3$	Квых (1/d)	0,0523	.....	(0,0489 - 0,0559)
$\theta_4$	Эффект плацебо (фиксированный)	0,702	.....	.....
$\theta_5$	ТКС при Квых (безразмерный множитель)	1,08	.....	(1,06 - 1,10)
$\theta_6$	sigmaE	0,468	.....	(0,463 - 0,474)
$\theta_7$	Емакс	0,831	.....	(0,761 - 0,883)
$\theta_8$	EC50 (мкг/мл)	16,5	.....	(9,84 - 27,6)
$\theta_9$	EASI на исходном уровне (KGAF, KGAD)	29,5	0,5	(29,3 - 29,8)
$\omega_{1,1}$	$\omega_{E0}^2$	1,74	8,4	(1,45 - 2,03)
$\omega_{2,1}$	$\omega_{E0, Kвых}^2$	-0,0599	82,5	(-0,157 - 0,0370)
$\omega_{2,2}$	$\omega_{Kвых}^2$	0,340	8,2	(0,285 - 0,395)
$\omega_{3,2}$	$\omega_{Kвых, Eпбо}^2$	0,0860	81,8	(-0,0519 - 0,224)
$\omega_{3,3}$	$\omega_{Eпбо}^2$	2,46	7,9	(2,08 - 2,84)
$\omega_{5,5}$	$\omega_{EC50}^2$	4,96	32,2	(1,83 - 8,09)

Значения параметров для окончательной модели ФК-ФД. **EAST**: индекс площади и тяжести экземы; **ТКС**: топический кортикостероид; **E0**: индивидуальная оценка EASI на исходном уровне; **Eпбо**: эффект плацебо; **sigmaE**: индивидуальная изменчивость исходного уровня;  $\omega_X^2$ : дисперсия ПIV параметра X, ПIV получается из дисперсии в соответствии с  $\sqrt{\omega_X^2 \cdot 100}$ .  $\omega_{X,Y}^2$ , ковариация ПIV параметров X и Y.

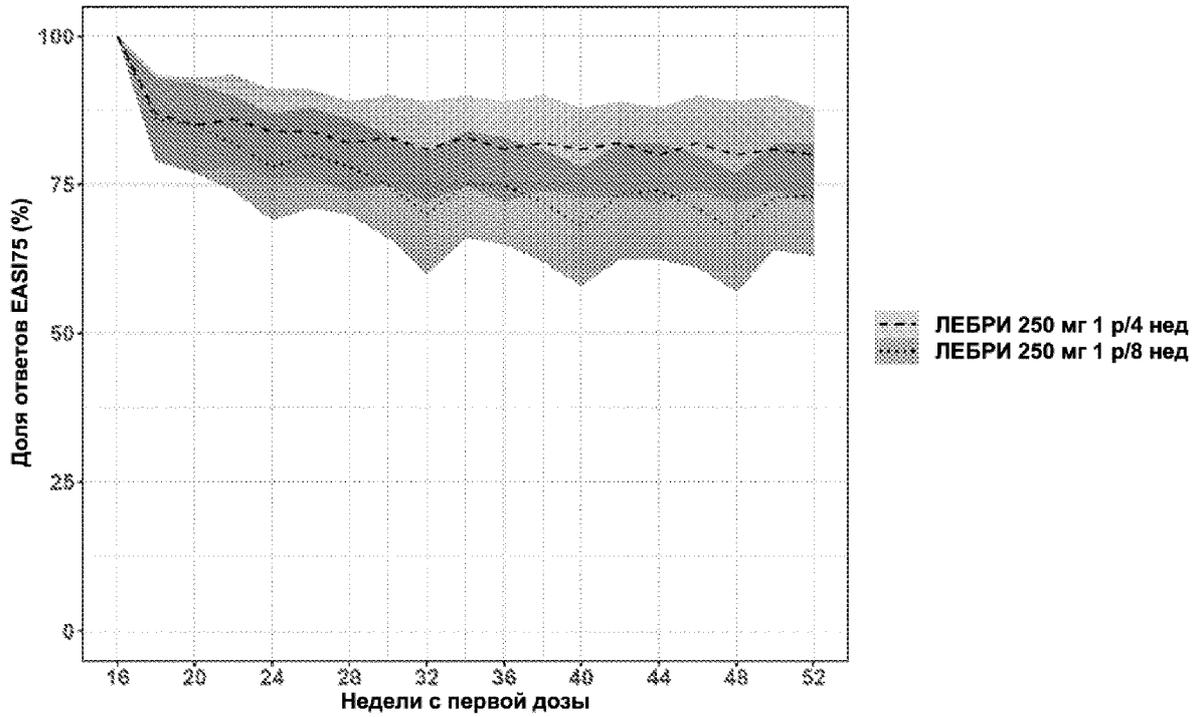
Фиг. 9

Смоделированный ответ EASI-75 до недели 52 для лебрикумаба  
График показывает ответивших на лечение пациентов на неделе 16, повторно  
рандомизированных на неделе 16 для показанных доз.  
Медиана 500 повторов (испытаний) 125 пациентов/группа.



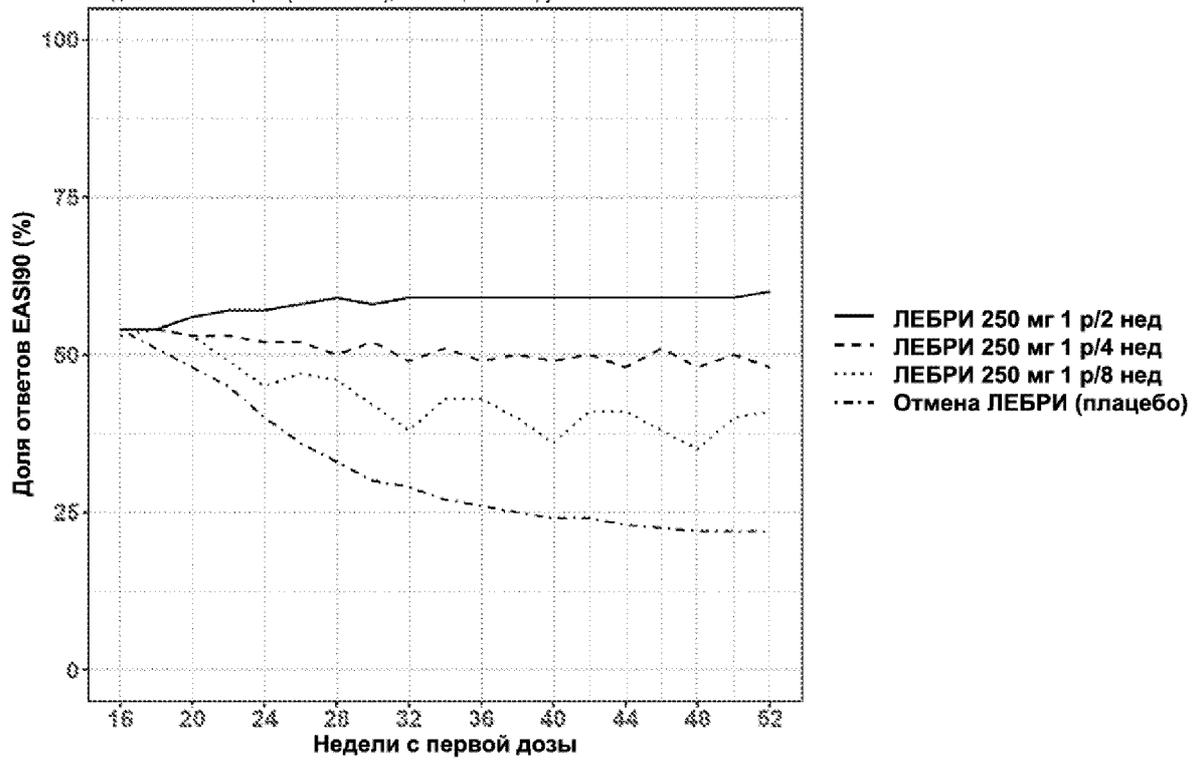
Фиг. 10

Смоделированный ответ EASI-75 до недели 52 для лебрикумаба  
График показывает ответивших на лечение пациентов на неделе 16, повторно  
рандомизированных на неделе 16 для показанных доз.  
Медиана и 95% доверительный интервал, 500 повторов (испытаний), 125 пациентов/группа.



Фиг. 11

Смоделированный ответ EASI-90 до недели 52 для лебрикумаба  
График показывает ответивших на лечение пациентов на неделе 16, повторно  
рандомизированных на неделе 16 для показанных доз.  
Медиана 500 повторов (испытаний), 125 пациентов/группа.



Фиг. 12

Смоделированный ответ EASI-90 до недели 52 для лебрикумаба  
График показывает ответивших на лечение пациентов на неделе 16, повторно  
рандомизированных на неделе 16 для показанных доз.  
Медиана и 95% доверительный интервал, 500 повторов (испытаний), 125 пациентов/группа.

