

(19)



Евразийское  
патентное  
ведомство

(21) 202490467 (13) A1

(12) ОПИСАНИЕ ИЗОБРЕТЕНИЯ К ЕВРАЗИЙСКОЙ ЗАЯВКЕ

(43) Дата публикации заявки  
2024.06.04

(51) Int. Cl. C07K 16/24 (2006.01)  
A61P 17/04 (2006.01)  
A61K 39/395 (2006.01)

(22) Дата подачи заявки  
2022.09.14

(54) ИНГИБИТОРЫ ИЛ-13 ДЛЯ ЛЕЧЕНИЯ УЗЛОВОЙ ПОЧЕСУХИ

(31) 63/244,427

(32) 2021.09.15

(33) US

(86) PCT/US2022/076387

(87) WO 2023/044313 2023.03.23

(71) Заявитель:  
ДЕРМИРА, ИНК. (US)

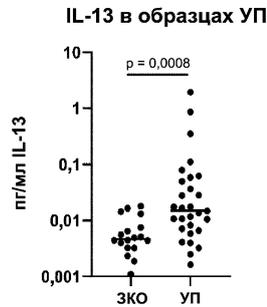
(72) Изобретатель:

Лима Рената Гонтиджо, Сиу  
Кимберли Мунг Чи (US)

(74) Представитель:

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

(57) В настоящем документе предложены способы и варианты применения ингибитора ИЛ-13 (например, антител к ИЛ-13) для лечения узловой чесухи или снижения зуда, связанного с узловой чесухой.



A1

202490467

202490467

A1

## **ИНГИБИТОРЫ IL-13 ДЛЯ ЛЕЧЕНИЯ УЗЛОВАТОЙ ПОЧЕСУХИ**

### **ПЕРЕЧЕНЬ ПОСЛЕДОВАТЕЛЬНОСТЕЙ**

**[0001]** Настоящая заявка подается вместе с перечнем последовательностей в формате ST.26 XML. Перечень последовательностей представлен в виде файла под названием X23072\_SequenceListing, созданного 13 сентября 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 и вариантам применения ингибиторов интерлейкина (IL)-13 для лечения узловой чесухи или уменьшения зуда, связанного с узловой чесухой.

### **УРОВЕНЬ ТЕХНИКИ**

**[0003]** Узловая чесуха (УП) представляет собой хроническое воспалительное кожное заболевание, характеризующееся интенсивно зудящими гиперкератозными узелками (Huang et al., *J Am Acad Dermatol.* 2020;83(6):1559-1565). Очаги поражения УП могут вызывать сильный зуд, кровотечение, жжение и покалывание. Физический дискомфорт в сочетании с потенциальными психологическими последствиями заболевания мешают повседневной деятельности и существенно влияют на качество жизни человека. На сегодняшний день не одобрена ни одна терапия УП, и пациенты часто невосприимчивы к лечению, не указанному в инструкции, и испытывают значительное ухудшение качества своей жизни (Huang et al., *J Am Acad Dermatol.* 2020;83(6):1559-1565).

**[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 данные свидетельствуют о том, что цитокины Th2 могут играть роль в патогенезе УП.

**[0005]** Остается существенная неудовлетворенная медицинская потребность в эффективных способах лечения УП.



**[0009]** В некоторых вариантах осуществления пациент имеет узловатую почесуху от умеренной до тяжелой степени. В некоторых вариантах осуществления у пациента имеется (1) клинический диагноз УП в течение по меньшей мере 6 месяцев; (2) поражения УП на верхних конечностях, туловище и/или нижних конечностях, по меньшей мере 20 узелков по всему телу с двусторонним распространением; (3) оценка IGA PN-S  $\geq 3$  на исходном уровне; и/или (4) оценка зуда по шкале NRS  $\geq 7$  на исходном уровне. В некоторых вариантах осуществления у пациента наблюдается неудовлетворительный ответ на топические кортикостероиды (ТКС) или топические ингибиторы кальциневрина (ТИК), или применение ТКС или ТИК нецелесообразно для пациента с медицинской точки зрения. В некоторых вариантах осуществления возраст пациента составляет 18 лет или более.

**[0010]** В некоторых вариантах осуществления способы дополнительно включают определение показателя по числовой рейтинговой шкале (NRS) зуда у пациента до и после лечения. В некоторых вариантах осуществления способы дополнительно включают определение одной или более из следующих характеристик пациента: Общая оценка исследователя. Узловатая почесуха, стадия (IGA PN-S), Общая оценка исследователя. Узловатая почесуха, активность (IGA PN-A), шкала NRS кожной боли, дерматологическая шкала сна (DSS) для ночных пробуждений, общее впечатление пациента о степени тяжести узловой почесухи (PGI-S-PN), дерматологический индекс качества жизни (DLQI), оценка активности узловой почесухи (PAS), симптомы тревоги и депрессии по информационной системе измерения сообщаемых пациентами результатов (PROMIS) и Европейская оценка качества жизни — 5 измерений — 5 уровней EQ-5D-5L (EuroQol-5D) до и после лечения.

**[0011]** В другом аспекте в настоящем документе предложены ингибитор IL-13 (например, антитело к IL-13) или фармацевтическая композиция, содержащая ингибитор IL-13 (например, антитело к IL-13), для применения в лечении узловой почесухи или снижении зуда, связанного с узловой почесухой. В настоящем документе также предложены варианты применения ингибитора IL-13 (например, антитела к IL-13) при получении лекарственного средства для лечения узловой почесухи или снижения зуда, связанного с узловой почесухой.

## КРАТКОЕ ОПИСАНИЕ ГРАФИЧЕСКИХ МАТЕРИАЛОВ

[0012] Фиг. 1А представляет собой точечную диаграмму, демонстрирующую уровни IL-13 в образцах, полученных от пациентов с узловой чесухой (УП), и образцах от здорового человека (ЗКО). Фиг. 1В представляет собой точечную диаграмму, демонстрирующую уровни периостина в образцах УП и ЗКО. Фиг. 1С представляет собой точечную диаграмму, демонстрирующую уровни IL-4 в образцах УП и ЗКО. Фиг. 1D представляет собой точечную диаграмму, демонстрирующую уровни IL-5 в образцах УП и ЗКО. Фиг. 1Е представляет собой точечную диаграмму, демонстрирующую уровни IgE в образцах УП и ЗКО.

[0013] На Фиг. 2 представлена принципиальная схема дизайна исследования фазы 3, как описано в примере 2. Сноски означают следующее: <sup>a</sup> Участники, нуждающиеся в резервной терапии в отношении УП в течение периода скрининга или которым, как ожидается, потребуется резервная терапия в течение 4 недель после исходного визита, исключены из исследования. <sup>b</sup> Участники, которым требуется применение ТКС или ТИК низкой или средней активности, могут пойти на это только в течение первых 2 недель периода лечения в течение  $\leq 3$  дней подряд и не более 5 дней в совокупности. Эти участники считаются случаями неэффективности лечения в анализах эффективности. <sup>c</sup> На неделе 0 (исходный уровень) и 2 участники в группе лечения лебрикизумабом получают нагрузочную дозу 500 мг, а участники в группе плацебо получают нагрузочную дозу плацебо. <sup>d</sup> После визита на неделе 16 участникам предлагается возможность продолжить лечение в отдельном долгосрочном расширенном исследовании. Участники, которые досрочно прекращают участие в исследовании или решают не переходить в долгосрочное расширенное исследование, должны совершить визит в рамках последующего наблюдения по вопросам безопасности примерно через 12 недель после даты последней инъекции исследуемого лекарственного средства.

## ПОДРОБНОЕ ОПИСАНИЕ

[0014] В настоящем документе предложены способы и варианты применения ингибитора IL-13 (например, антитела к IL-13) или фармацевтических композиций, содержащих ингибитор IL-13 (например, антитело к IL-13), для лечения узловой чесухи или снижения зуда, связанного с узловой чесухой.

**[0015]** В одном аспекте в настоящем документе предложены способы лечения узловой чесотки или снижения зуда, связанного с узловой чесоткой, у нуждающегося в этом пациента, и такие способы включают введение пациенту терапевтически эффективного количества ингибитора IL-13. В некоторых вариантах осуществления ингибитор IL-13 представляет собой антитело к IL-13. Другие ингибиторы IL-13 включают низкомолекулярные ингибиторы, антисмысловые олигонуклеотиды, РНК-агенты, аптамеры или пептиды, которые взаимодействуют с IL-13 или его рецепторами и уменьшают или устраняют одну или более активностей или функций, связанных с IL-13.

**[0016]** В некоторых вариантах осуществления пациент имеет узловую чесотку от умеренной до тяжелой степени. В некоторых вариантах осуществления у пациента имеется (1) клинический диагноз УП в течение по меньшей мере 6 месяцев; (2) поражения УП на верхних конечностях, туловище и/или нижних конечностях, по меньшей мере 20 узелков по всему телу с двусторонним распространением; (3) оценка IGA PN-S  $\geq 3$  на исходном уровне; и/или (4) оценка зуда по шкале NRS  $\geq 7$  на исходном уровне. В некоторых вариантах осуществления у пациента наблюдается неудовлетворительный ответ на ТКС или ТИК, или применение ТКС или ТИК нецелесообразно для пациента с медицинской точки зрения. В некоторых вариантах осуществления возраст пациента составляет 18 лет или более. В некоторых вариантах осуществления пациент ранее не получал дупилумаб, трагокиумаб, цендакимаб или немолизумаб.

**[0017]** Антитела к IL-13, подходящие для применения в способах и вариантах применения, предложенных в настоящем документе, были описаны ранее, например в WO2005/062967. 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 (CAS № 953400-68-5). Лебрикизумаб представляет собой гуманизированное моноклональное антитело IgG4, которое специфически связывается с IL-13 с высокой аффинностью и блокирует передачу сигналов через активный IL-4Rальфа / IL-13Rальфа1 гетеродимер. Аминокислотные последовательности лебрикизумаба показаны в таблице 1. С-концевое отсечение антител IgG может произойти, когда одну или две С-концевые аминокислоты удаляют из тяжелой цепи антител IgG. Например, если присутствует С-концевой лизин (K), он может быть отсечен или вырезан из тяжелой цепи. Кроме того, предпоследний глицин (G) также может быть отсечен или вырезан из тяжелой цепи. Кроме того, может происходить модификация N-концевой аминокислоты IgG. Например, N-концевой глутамин (Q) или глутаминовая кислота (E) могут спонтанно циклизироваться в пироглутамат (pE). SEQ ID NO: 9 отражает эти потенциальные модификации тяжелой цепи лебрикизумаба.

**[0018] 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	RASKSVDSYGNFSMH
5	LCDR2 лебрикизумаба	LASNLES
6	LCDR3 лебрикизумаба	QQNNEDPRT
7	Вариабельная область тяжелой цепи (VH) лебрикизумаба:	VTLRESGPALVKPTQTLTLTCTVSGFSLSAYSVN WIRQPPGKALEWLAMIWGDGKIVYNSALKSRLT ISKDTSKNQVVLMTNMDPVDATYYCAGDGY YPYAMDNWGQGS�TVSS

8	Вариабельная область легкой цепи (VL) лебрикизумаба	DIVMTQSPDLSVSLGERATINCRASKSVDSYGN SFMHWYQQKPGQPPKLLIYLASNLESGVPDRFSG SGSGTDFTLTISSLQAEDVAVYYCQQNNEDPRTF GGGTKVEIK
9	Тяжелая цепь (HC) лебрикизумаба	Xaa1VTLRESGPALVKPTQTLTLTCTVSGFSL SAY SVNWIRQPPGKALEWLAMIWGDGKIVYNSALKS RLTISKDTSKNQVVL TMTNMDPVDTATYYCAGD GYYPYAMDNWGQGS LVTVSSASTKGPSVFPLAP CSRSTSESTAALGCLVKDYFPEPVTVSWNSGALT SGVHTFPAVLQSSGLYSLSSV VTPSSSLGTKTYT CNVDHKPSNTKVKDKRVESKYGPPCPPCPAPEFLG GPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVVDVSDQEDP EVQFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQFNSTYRVV SVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKGLPSSIEKTIS KAKGQPREPQVYTLPPSQEEMTKNQVSLTCLVK GFYPSDIAVEWESNGQPENNYK TTPPVLDSDGSF FLYSRLTVDKSRWQEGNVFSCSVMHEALHNHYT QKSLSLSLXaa2Xaa3  где Xaa1 представляет собой Q, pE или отсутствует; Xaa2 представляет собой G или отсутствует; Xaa3 представляет собой K или отсутствует;
10	Легкая цепь (LC) лебрикизумаба	DIVMTQSPDLSVSLGERATINCRASKSVDSYGN SFMHWYQQKPGQPPKLLIYLASNLESGVPDRFSG SGSGTDFTLTISSLQAEDVAVYYCQQNNEDPRTF GGGTKVEIKRTVAAPSVFIFPPSDEQLKSGTASVV CLLNNFYPREAKVQWKVDNALQSGNSQESVTEQ DSKDSTYLSSTLTLSKADYEEKHKVYACEVTHQ GLSSPVTKSFNRGEC

**[0019]** Другие иллюстративные антитела к IL-13 включают, без ограничений, IMA-026, IMA-638 (также называемый анрукинзумабом, QAX-576, CAS № 910649-32-0), тралокинумаб (также называемый CAT-354, CAS № 1044515-88-9); цендакимаб (также называемый CC-93538, RPC4046, ABT-308, CAS № 2151032-62-9), AER-001, ABT-308 (также называемый гуманизированным антителом 13C5.5). Примеры таких антител к IL-13 и других ингибиторов IL-13 описаны, например, в WO2008/086395, WO2006/085938, US 7,615,213, US 7,501,121, US 7,935,343, US 7,829,090, US7,947,273, WO2007/036745, WO2010/073119, WO2007/045477, WO 2014/165771. В некоторых вариантах

осуществления антитело к IL-13 представляет собой тралокинумаб. В некоторых вариантах осуществления антитело к IL-13 представляет собой цендакимаб.

**[0020]** Антитело к IL-13 может быть включено в фармацевтическую композицию, подходящую для введения пациентам, вместе с подходящими носителями или эксципиентами. Например, антитело к IL-13, например лебрикизумаб, может быть включено 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 от 250 мг до 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 буфер, например от 5 мМ до 40 мМ гистидинового буфера, рН от 5,4 до 6,0. В некоторых вариантах осуществления фармацевтическая композиция дополнительно содержит полиол (например, сахар), который имеет концентрацию от 100 мМ до 200 мМ, и/или поверхностно-активное вещество (например, полисорбат 20), которое имеет концентрацию от 0,01% до 0,1%. В одном варианте осуществления фармацевтическая композиция содержит 125 мг/мл антитела к IL-13 (например, лебрикизумаба), 20 мМ гистидин-ацетатного буфера, рН 5,7, 175 мМ сахарозы и 0,03% полисорбата 20.

**[0021]** Ингибитор IL-13 или фармацевтическую композицию, содержащую ингибитор IL-13, можно вводить пациенту внутривенно, перорально, внутримышечно или подкожно.

**[0022]** В некоторых вариантах осуществления пациента лечат ингибитором IL-13 (например, антителом к IL-13) или фармацевтической композицией, содержащей ингибитор IL-13 (например, антитело к IL-13), в течение периода около 16 недель или более (например, от около 16 до около 24 недель, от около 16 до около 32 недель, от около 16 до около 36 недель, от около 16 до около 48 недель, от около 16 до около 52 недель, от около 16 до около 60 недель). В некоторых вариантах осуществления пациента лечат ингибитором IL-13 (например, антителом к IL-13) или фармацевтической композицией, содержащей ингибитор IL-13 (например, антитело к IL-13), в течение около 16 недель, около 18 недель, около 20 недель, около 22 недель, около 24 недель, около 26 недель,

около 28 недель, около 30 недель, около 32 недель, около 34 недель, около 36 недель, около 38 недель, около 40 недель, около 42 недель, около 44 недель, около 46 недель, около 48 недель, около 50 недель, около 52 недель, около 54 недель, около 56 недель, около 58 недель или около 60 недель. В некоторых вариантах осуществления пациента лечат ингибитором IL-13 (например, антителом к IL-13) или фармацевтической композицией, содержащей ингибитор IL-13 (например, антитело к IL-13), в течение периода от около 16 до около 24 недель. В некоторых вариантах осуществления пациента лечат ингибитором IL-13 (например, антителом к IL-13) или фармацевтической композицией, содержащей ингибитор IL-13 (например, антитело к IL-13), в течение периода около 16 недель. В некоторых вариантах осуществления пациента лечат ингибитором IL-13 (например, антителом к IL-13) или фармацевтической композицией, содержащей ингибитор IL-13 (например, антитело к IL-13), в течение периода около 24 недель.

**[0023]** В некоторых вариантах осуществления антитело к IL-13 или фармацевтическую композицию, содержащую антитело к IL-13, вводят пациенту подкожно. Антитело к IL-13 или фармацевтическую композицию, содержащую антитело к IL-13, можно вводить пациенту с частотой дозирования около одного раза в неделю, один раз в две недели, один раз в три недели, один раз в четыре недели, один раз в пять недель, один раз в шесть недель, один раз в семь недель или один раз в восемь недель. 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 каждые четыре недели. В некоторых вариантах осуществления антитело к IL-13 или фармацевтическую композицию, содержащую антитело к IL-13, пациенту вводят подкожно 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, пациенту вводят подкожно в дозе 250 мг один раз в четыре недели. В некоторых вариантах осуществления антитело к IL-13 или фармацевтическую композицию, содержащую антитело к IL-13, пациенту вводят подкожно в дозе 300 мг один раз в две недели.

**[0024]** В некоторых вариантах осуществления пациента лечат нагрузочной дозой антитела к IL-13, например нагрузочной дозой 500 мг антитела к IL-13. Нагрузочную дозу можно вводить пациенту несколько раз в начале лечения. Например, нагрузочную дозу

500 мг антитела к IL-13 можно вводить два раза, на исходном уровне (неделя 0) и неделе 2. После нагрузочной дозы антитело к IL-13 можно вводить пациенту в дозе 250 мг один раз в две недели или 250 мг один раз в четыре недели. В некоторых вариантах осуществления после нагрузочной дозы антитело к IL-13 вводят пациенту в дозе 250 мг один раз в две недели. В некоторых вариантах осуществления после нагрузочной дозы антитело к IL-13 вводят пациенту в дозе 300 мг один раз в две недели.

**[0025]** 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 или WO 2016/089864.

**[0026]** До, во время и после периода лечения пациента могут оценивать по одной или более характеристикам, которые задают определенные признаки, симптомы, характеристики или параметры, которые связаны с узловой чесухой и которые можно оценить количественно или качественно. Такие характеристики включают, без ограничений, шкалу зуда NRS, IGA PN-S, IGA PN-A, шкалу кожной боли NRS, DSS для ночных пробуждений, PGI-S-PN, DLQI, PAS, симптомы тревоги и депрессии по PROMIS и EuroQol-5D (EQ-5D-5L).

**[0027]** Числовая рейтинговая шкала (NRS) зуда представляет собой заполняемую участником одноэлементную 11-балльную горизонтальную шкалу от 0 до 10, при этом 0 представляет собой «отсутствие зуда», а 10 представляет «наихудший зуд, который только можно представить» у взрослых. Общая тяжесть зуда участника указывается путем выбора числа, которое наилучшим образом описывает наихудший уровень зуда за последние 24 часа (Naegeli et al., *Int J Dermatol.* 2015;54(6):715-722; Kimball et al., *Br J Dermatol.* 2016;175(1):157-162; Newton et al., *J Patient Rep Outcomes.* 2019;3(1):42). Участник может заполнять шкалу зуда NRS ежедневно с помощью электронного дневника.

**[0028]** Общая оценка исследователя. Узловатая почесуха, стадия (IGA PN-S) представляет собой заполняемую исследователем одноэлементную шкалу для оценки тяжести УП у взрослых. IGA PN-S состоит из 5-балльной шкалы от 0 (отсутствует) до 4 (тяжелая степень), а оценку выбирают с использованием описательных характеристик, которые лучше всего описывают клинические характеристики количества узлов и значения их толщины в качестве ориентиров для общей оценки тяжести. Период для проведения этой оценки — настоящее время.

**[0029]** Общая оценка исследователя. Узловатая почесуха, активность (IGA PN-A) представляет собой заполняемую исследователем одноэлементную шкалу для оценки общей степени тяжести поражений УП. IGA PN-A состоит из 5-балльной шкалы от 0 (отсутствует) до 4 (тяжелая степень), а оценку выбирают с использованием описательных характеристик, основанных на клинических характеристиках ссадин, корки и/или кровотечения в качестве рекомендаций для общей оценки активности. Для этой оценки не следует учитывать количество поражений узловатой почесухой. Период для проведения этой оценки — настоящее время.

**[0030]** Числовая рейтинговая шкала (NRS) кожной боли представляет собой контролируемую участником 11-балльную горизонтальную шкалу от 0 до 10, при этом 0 представляет собой «отсутствие боли», а 10 представляет «наихудшую боль, которую только можно представить». Общая тяжесть боли в коже участника указывается путем выбора числа, которое наилучшим образом описывает наихудший уровень боли в коже за последние 24 часа (Newton et al., *J Patient Rep Outcomes.* 2019;3(1):42). Пациент может заполнять шкалу кожной боли NRS ежедневно с помощью электронного дневника.

**[0031]** Дерматологическая шкала сна (DSS) представляет собой состоящий из 3 пунктов, контролируемый пациентом опросник, который был разработан для оценки влияния зуда на сон, включая сложности с засыпанием, частоту пробуждений и сложности с повторным засыпанием в течение последней ночи. Участники оценивают сложности с засыпанием и сложности с повторным засыпанием, пункты 1 и 3 соответственно, с использованием 5-балльной шкалы типа шкалы Лайкерта с вариантами ответов в диапазоне от 0 «совсем не трудно» до 4 «очень трудно». Участники отмечают частоту пробуждений в течение последней ночи, пункт 2, указывая количество пробуждений каждую ночь, диапазон от 0 до 29 раз. Респонденты обращаются к шкале DSS каждый день для анализа своего сна в прошедшую ночь. Каждый пункт оценивают по отдельности. Оценку по DSS можно проводить ежедневно с помощью электронного дневника.

**[0032]** Оценка активности почесухи (PAS) представляет собой опросник из 7 пунктов, оцениваемый врачами, предназначенный для мониторинга распространения и активности хронических поражений почесухой (Pölking et al., *J Eur Acad Dermatol Venereol.* 2018;32(10):1754-1760).

**[0033]** Дерматологический индекс качества жизни (DLQI) представляет собой простой, заполняемый пациентом, валидированный опросник по качеству жизни у взрослых из 10 пунктов, который охватывает 6 сфер, включая симптомы и ощущения, повседневную деятельность, досуг, работу и школу, личные отношения и лечение. Период оценки для указанной шкалы представляет собой «за последнюю неделю». Категории ответов включают «совсем нет», «незначительным образом», «сильно» и «очень сильно», которые обозначаются индексами 0, 1, 2 и 3 соответственно, а незаполненные («нерелевантные») пункты оценивают как 0. Баллы находятся в диапазоне от 0 до 30, причем более высокие баллы указывают на более сильное ухудшение качества жизни. Общий балл DLQI от 0 до 1 считается не оказывающим влияния на качество жизни участника, связанное со здоровьем (Hongbo et al., *J Invest Dermatol.* 2005;125(4):659-664), а изменение относительно исходного уровня на 4 балла считается минимальным клинически значимым порогом различия (Khilji et al., *Br J Dermatol.* 2002:147; Basra et al., *Dermatology.* 2015;230(1):27-33).

**[0034]** «Узловатая почесуха, глобальное восприятие степени тяжести заболевания пациентом» (PGI-S-PN) представляет собой заполняемую пользователем одноэлементную оценку пациента, в которой взрослых просят оценить общие симптомы УП за последние 24 часа. 5 категорий ответов варьируются от «отсутствия симптома» до «тяжелой степени».

**[0035]** 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. Эту систему можно использовать как для населения в целом, так и для людей, живущих с хроническими заболеваниями.

**[0036]** 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».

**[0037]** 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».

**[0038]** 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 [14](https://euroqol.org/wp-</a></p></div><div data-bbox=)

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).

**[0039]** Описанные характеристики можно измерять на исходном уровне и в один или более моментов времени после введения ингибитора IL-13 (например, антитела к IL-13) или фармацевтической композиции, содержащей ингибитор IL-13 (например, антитело к IL-13). Например, их можно измерять в конце недели 1, недели 2, недели 3, недели 4, недели 5, недели 6, недели 7, недели 8, недели 9, недели 10, недели 11, недели 12, недели 13, недели 14, недели 15, недели 16 или более после исходного лечения ингибитором IL-13 (например, антителом к IL-13) или фармацевтической композицией, содержащей ингибитор IL-13 (например, антитело к IL-13). Разницу между значением в конкретный момент времени после начала лечения и значением исходном уровне используют для установления того, произошло ли улучшение (например, уменьшение) характеристик.

**[0040]** В другом аспекте в настоящем документе предложены ингибитор IL-13 (например, антитело к IL-13) или фармацевтическая композиция, содержащая ингибитор IL-13 (например, антитело к IL-13), для применения в лечении узловой чесухи или снижении зуда, связанного с узловой чесухой. В настоящем документе также предложены варианты применения ингибитора IL-13 (например, антитела к IL-13) при получении лекарственного средства для лечения узловой чесухи или снижения зуда, связанного с узловой чесухой.

**[0041]** 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 указано иное, или это явно противоречит контексту.

**[0042]** Используемый в контексте данного документа термин «около» означает удовлетворительную близость к указанному числовому значению, например плюс или минус 10% от указанного числового значения.

**[0043]** 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).

**[0044]** 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).

**[0045]** Области VH и VL могут быть дополнительно подразделены на области гипервариабельности, называемые определяющими комплементарность областями (CDR), перемежающимися с областями, которые являются более консервативными и называются каркасными областями (FR). CDR экспонируются на поверхности белка и являются важными участками антитела для специфичности связывания антигена. Каждая VH и VL состоит из трех CDR и четырех FR, расположенных от аминоконца к карбоксильному концу в следующем порядке: FR1, CDR1, FR2, CDR2, FR3, CDR3, FR4. В настоящем документе три CDR тяжелой цепи обозначены как «HCDR1, HCDR2 и HCDR3», а три CDR легкой цепи обозначены как «LCDR1, LCDR2 и LCDR3». CDR содержат большинство остатков, которые формируют специфичные взаимодействия с антигеном. Определение принадлежности аминокислотных остатков к CDR может быть выполнено в соответствии с хорошо известными схемами, в том числе описанными в Kabat (Kabat et al., “Sequences of Proteins of Immunological Interest,” National Institutes of Health, Bethesda, Md. (1991)), Chothia (Chothia et al., “Canonical structures for the hypervariable regions of

immunoglobulins”, Journal of Molecular Biology, 196, 901–917 (1987); Al-Lazikani et al., “Standard conformations for the canonical structures of immunoglobulins”, Journal of Molecular Biology, 273, 927–948 (1997)), North (North et al., “A New Clustering of Antibody CDR Loop Conformations”, Journal of Molecular Biology, 406, 228–256 (2011)) или в IMGT (международная база данных ImMunoGeneTics, доступная по адресу [www.imgt.org](http://www.imgt.org); см. Lefranc et al., Nucleic Acids Res. 1999; 27:209–212).

**[0046]** 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 F<sub>v</sub>, scFv, scFab, дисульфид-связанные F<sub>v</sub> (sdFv), фрагмент F<sub>d</sub> и линейные антитела.

**[0047]** В настоящем документе термин «антитело к IL-13» относится к антителу, специфически связывающемуся с IL-13. В некоторых вариантах осуществления антитело к IL-13 связывается с человеческим IL-13 с константой диссоциации (KD) ≤ 1 мкМ, ≤ 100 нМ, ≤ 10 нМ, ≤ 1 нМ, ≤ 0,1 нМ или ≤ 0,01 нМ (например, 10<sup>-8</sup> М или менее или 10<sup>-9</sup> М или менее).

**[0048]** Термин «исходный уровень», используемый в настоящем документе, означает время до или во время введения первой дозы антитела к IL-13 (неделя 0) или фармацевтической композиции, содержащей антитело к IL-13.

**[0049]** Термины «связывать» и «связывает» в контексте настоящего документа предназначены для обозначения, если не указано иное, способности белка или молекулы образовывать химическую связь или взаимодействие на основании притяжения с другим белком или молекулой, что приводит к близости двух белков или молекул, как определено обычными методами, известными в данной области техники.

**[0050]** «Эффективное количество» агента относится к количеству, эффективному в дозах и в течение периодов времени, необходимых для достижения желаемого результата лечения (например, достижения улучшения на ≥ 4 баллов по сравнению с исходным уровнем по шкале зуда NRS или оценке IGA PN-S, равной 0 или 1).

**[0051]** Используемый в настоящем документе термин IL-13 относится к любой изоформе интерлейкина-13 человека, если не указано иное. Термин охватывает «полноразмерный» необработанный IL-13, а также любую форму IL-13, полученную в

результате обработки в клетке. Термин также охватывает варианты IL-13 природного происхождения, например варианты сплайсинга или аллельные варианты. Известны аминокислотные последовательности типового IL-13 человека, например, номера доступа NCBI NP\_002179.2, NP\_001341920.1, NP\_001341921.1, NP\_001341922.1; номер доступа UniProtKB P35225.

**[0052]** Термин «ингибитор IL-13», используемый в настоящем документе, относится к агенту, который взаимодействует с IL-13 или его рецепторами и снижает или устраняет одну или более активностей или функций, связанных с IL-13.

**[0053]** Термин «неудовлетворительный ответ», используемый в настоящем документе, относится к неспособности достичь хорошего контроля заболевания узловой чесухой (например, невозможности достичь улучшения на  $\geq 4$  баллов по сравнению с исходным уровнем по шкале зуда NRS или оценки IGA PN-S, равной 0 или 1) после применения лечения в течение периода, рекомендованного в инструкции по применению препарата.

**[0054]** Термин «нагрузочная доза» означает дозу лекарственного средства, вводимую в начале курса лечения, которая превышает вводимую впоследствии дозу, и каждую дозу, вводимую до конца лечения, которая называется «поддерживающей дозой» или «последующей дозой». Как правило, нагрузочную дозу вводят один или два раза. После введения нагрузочной дозы или нагрузочных доз в дальнейшем вводят поддерживающую дозу или последующую дозу, обычно через регулярные интервалы, в течение оставшейся части курса лечения.

**[0055]** Термин «пациент», используемый в настоящем документе, относится к пациенту-человеку.

**[0056]** 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.

**[0057]** 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.

**[0058]** В настоящем документе термин «лечение» относится ко всем способам, при которых может иметь место замедление, контроль, отсрочка или остановка прогрессирования расстройств или заболевания, описанных в настоящем документе, или уменьшение симптомов расстройства или заболевания, но не обязательно указывает на полное устранение всех симптомов расстройства или заболевания. Лечение включает введение белка или нуклеиновой кислоты, или вектора, или композиции для лечения заболевания или состояния у пациента, в частности, у человека.

## **ПРИМЕРЫ**

### **Пример 1. Уровень IL-13 повышен в образцах пациентов с узловой чесухой**

**[0059]** Измеряли и сравнивали уровни IL-13, IL-4, IL-5, IgE и периостина в образцах плазмы пациентов с узловой чесухой (УП) и образцах от здорового человека (ЗКО).

**[0060]** Уровни IL-13 оценивали с помощью анализа на основе гранул 2.0 Quanterix (Simoa) (г. Лексингтон, штат Массачусетс) на анализаторе Simoa HD-X, а все образцы, стандарты и контроли анализировали в растворе для разведения калибратора (входит в комплект; 102732). Конъюгированные парамагнитные гранулы, биотинилированные детектирующие антитела и связанные буферы ресуспендировали и загружали в прибор Simoa HD-X в соответствии с протоколом производителя. Образцы разводили в 96-луночных планшетах, а затем загружали в прибор для автоматического анализа. Simoa HD-X смешивал каждый образец с гранулами, выполнял инкубирование и добавлял детектирующие антитела с созданием иммунокомплекса на самой грануле. Эти комплексы

гранул (содержащие только один иммунокомплекс, специфичный для мишени) затем помещали на специализированный диск для разделения отдельных гранул по тысячам лунок на диске размером в фемтолитр и, наконец, считывали с помощью Simoa HD-X с обеспечением результатов с точностью до фг/мл в анализируемых жидкостях.

Стандартная кривая для IL-13 варьировалась от 15 пг/мл до 0,001 пг/мл. Самый низкий уровень количественного определения (LLoQ) составляет 0,003 пг, а самый низкий уровень обнаружения (LoD) составляет 0,001 пг/мл, при этом минимально необходимое разведение (MRD) — 2-х кратное (1 часть плазмы на 1 часть раствора для разведения калибратора) для плазмы ACD-A. (N = 2). Все оцененные образцы находились на уровне выше LLoQ, за исключением УП02, УП06, ЗКО 27, ЗКО 29 и ЗКО30, которые находились между LLoQ и LOD и были зарегистрированы со значением, отраженным их сигналом, но их следует оценивать с дополнительной осторожностью из-за увеличения вероятности ошибки ниже LLoQ. Полученные значения анализа IL-13 были преобразованы с помощью  $\log_2$ . Преобразованные с помощью  $\log_2$  значения использовали для расчета средних уровней и кратного изменения между образцами УП и ЗКО. Кратное изменение  $\log_2$  затем конвертировали в линейное кратное изменение (4-кратное изменение с  $p = 0,002$ ).

**[0061]** IL-4 и IL-5 измеряли с помощью наборов S-PLEX Human IL-4 и IL-5 (MSD, г. Роквилл, штат Мэриленд). IgE измеряли с помощью набора твердофазного ИФА Invitrogen для IgE человека, а периостин анализировали с помощью набора твердофазного ИФА Invitrogen для периостина человека (ThermoFisher Scientific, г. Фредерик, штат Мэриленд). Для статистического анализа использовали дисперсионный анализ для сравнения пациентов с УП и контрольных пациентов с использованием логарифмически преобразованных данных. Для корректировки множественности между маркерами скорректированное р-значение рассчитывали с помощью процедуры Беньямини — Хохберга с порогом значимости 0,05.

**[0062]** Как показано на Фиг. 1А, уровни IL-13 в плазме были значительно повышены (4-кратное изменение с  $p = 0,002$ ) в образцах УП ( $n = 29$ ) по сравнению с образцами ЗКО ( $n = 18$ ). Повышенные уровни IL-13 в образцах пациентов с УП позволяют предположить сверхэкспрессию IL-13 у пациентов с УП, и IL-13 может играть ключевую роль в патогенезе заболевания. Ингибитор IL-13 (например, лебрикизумаб) может быть полезен для пациентов с УП.

[0063] У пациентов с УП также повышен периостин, известный биомаркер, ассоциированный с IL-13, по сравнению с ЗКО (Фиг. 1В). У пациентов с УП IL-4, IL-5 и IgE существенно не повышены по сравнению с ЗКО (см. Фиг. 1С–1Е).

**Пример 2. Глобальное, многоцентровое, рандомизированное, двойное слепое, плацебо-контролируемое исследование фазы 3 для оценки эффективности и безопасности лебрикизумаба по сравнению с плацебо у взрослых участников с умеренной или тяжелой степенью узловой чесухи**

[0064] Это глобальное многоцентровое рандомизированное двойное слепое плацебо-контролируемое многопериодное исследование фазы 3 для оценки эффективности и безопасности лебрикизумаба у взрослых участников с умеренной или тяжелой степенью узловой чесухи.

**[0065] Цели и конечные показатели**

[0066] Основная цель этого исследования — демонстрация превосходства лебрикизумаба по сравнению с плацебо в отношении ответа на зуд при лечении участников с узловой чесухой. Первичным конечным показателем является доля участников с улучшением на  $\geq 4$  балла по сравнению с исходным уровнем по шкале зуда NRS на неделе 16.

[0067] Основные вторичные цели включают: (1) демонстрацию превосходства лебрикизумаба по сравнению с плацебо как по ответу на зуд, так и по эффективности для кожи при лечении участников с узловой чесухой; и (2) оценку значимых аспектов эффективности лечения лебрикизумабом по сравнению с плацебо в течение 16-недельного периода. Соответственно, основные вторичные конечные показатели включают: (1) долю участников, которые достигли как оценки IGA PN-S 0 или 1 с улучшением на  $\geq 2$  балла по сравнению с исходным уровнем, так и улучшения на  $\geq 4$  балла по сравнению с исходным уровнем по шкале зуда по NRS на неделе 16; (2) долю участников, которые достигли оценки IGA PN-S 0 или 1 с улучшением на  $\geq 2$  балла по сравнению с исходным уровнем на неделе 16; (3) долю участников, у которых наблюдалось улучшение в отношении частоты ночных пробуждений из-за зуда на  $\geq 1,5$  балла по измерениям с помощью DSS на неделе 16, у участников с исходным баллом  $\geq 1,5$  или более; (4) долю участников с улучшением на  $\geq 4$  балла по сравнению с исходным уровнем по шкале зуда NRS на неделе 4; (5) долю участников с улучшением на  $\geq 4$  балла по сравнению с исходным

уровнем по шкале зуда NRS на неделе 2; (6) долю участников с улучшением на  $\geq 4$  балла по сравнению с исходным уровнем по шкале зуда NRS на неделе 12; (7) долю участников с улучшением на  $\geq 4$  балла по сравнению с исходным уровнем по шкале кожной боли NRS на неделе 16 у участников с уровнем кожной боли по шкале NRS  $\geq 4$  на исходном уровне.

**[0068]** Другие вторичные цели включают: (1) оценку значимых аспектов эффективности лечения лебрикизумабом по сравнению с плацебо в течение 16-недельного периода лечения; (2) оценку того, превосходит ли лебрикизумаб плацебо в отношении поражений узловатой чесухой в течение 16-недельного периода лечения; (3) оценку фармакокинетики лебрикизумаба у участников с УП. К другим вторичным конечным показателям относятся: (1) доля участников, которые получили балл IGA PN-A 0 или 1 (у лиц с исходным баллом IGA PN-A  $\geq 3$ ) по визитам вплоть до недели 16; (2) изменение относительно исходного уровня PGI-S-PN по визитам вплоть до недели 16; (3) время до начала снижения зуда, что измеряется снижением зуда по шкале NRS на  $\geq 4$  балла по сравнению с исходным уровнем в течение 16-недельного периода лечения; (4) доля участников, которые достигли оценки IGA PN-S 0 или 1 с улучшением на  $\geq 2$  балла по сравнению с исходным уровнем по визитам вплоть до недели 16; (5) доля участников с улучшением на  $\geq 4$  балла по сравнению с исходным уровнем по шкале зуда NRS по визитам у участников с уровнем зуда по шкале NRS  $\geq 7$  на исходном уровне; (6) доля участников, которые достигли как оценки IGA PN-S 0 или 1 с улучшением на  $\geq 2$  балла по сравнению с исходным уровнем, так и улучшения на  $\geq 4$  балла по сравнению с исходным уровнем по шкале зуда по NRS по визитам (т. е. участник отвечает на лечение, если он удовлетворяет совместно обоим критериям); (7) доля участников, у которых наблюдалось улучшение в отношении частоты ночных пробуждений из-за зуда на 1,5 или более баллов по визитам у участников с исходным баллом  $\geq 1,5$  или более; (8) доля участников с улучшением на  $\geq 4$  балла по сравнению с исходным уровнем по шкале кожной боли NRS по визитам у участников с уровнем кожной боли по шкале NRS  $\geq 4$  баллов на исходном уровне; (9) доля участников, достигших улучшения DLQI на  $\geq 4$  баллов по сравнению с исходным уровнем до недели 16 у участников с показателем DLQI  $\geq 4$  баллов на исходном уровне; (10) процент поражений узловатой чесухой с ссадинами/корками (пункт 7a PAS) при каждом визите вплоть до недели 16; (11) процент заживших поражений, относящихся к чесухе (пункт 7b PAS), при каждом визите вплоть до недели 16; (12) изменение

относительно исходного уровня количества поражений в репрезентативной области (пункт 5 PAS) по визитам вплоть до недели 16; (13) равновесная концентрация лебрикизумаба.

**[0069]** Исследовательские цели и конечные показатели включают, помимо прочего, оценку следующих показателей в различные временные точки исследования: (1) изменение относительно исходного уровня зуда по шкале NRS по визитам вплоть до недели 16; (2) изменение относительно исходного уровня кожной боли по шкале NRS по визитам вплоть до недели 16; (3) изменение относительно исходного уровня нарушений сна, оцененное по частоте ночных пробуждений из-за зуда по визитам вплоть до недели 16; (4) изменение относительно исходного уровня оценки DLQI по визитам вплоть до недели 16; (5) изменение относительно исходного уровня оценки депрессии согласно PROMIS по визитам вплоть до недели 16; (6) изменение относительно исходного уровня оценки тревоги согласно PROMIS по визитам вплоть до недели 16; (7) изменение относительно исходного уровня оценки EQ5D-5L по визитам вплоть до недели 16; (8) доля участников, достигших улучшения DLQI на  $\geq 4$  баллов по сравнению с исходным уровнем по визитам, у участников с показателем DLQI  $\geq 4$  на исходном уровне; (9) доля участников с оценкой зуда по NRS  $< 2$  на неделе 16.

**[0070]** *Популяция пациентов*

**[0071]** Скрининг прошло достаточное количество участников, чтобы получить примерно 300 случайным образом назначенных участников для участия в исследовании. Участников рандомизировали в соотношении 2 : 1 для получения либо лебрикизумаба, либо плацебо: примерно 200 в группе лебрикизумаба и примерно 100 в группе плацебо.

**[0072]** **Критерии включения.** Участники подходят для включения в исследование только при соблюдении всех следующих критериев:

1. Участники имеют возраст  $\geq 18$  лет на момент скрининга.
2. Имеют УП умеренной или тяжелой степени, как определено всеми следующими признаками:
  - a. Клинический диагноз УП в течение по меньшей мере 6 месяцев;
  - b. поражения УП на верхних конечностях, туловище и/или нижних конечностях, по меньшей мере 20 узелков по всему телу с двусторонним распространением;

- c. показатель PN-S IGA  $\geq 3$  (на основании шкалы IGA в диапазоне от 0 до 4, где 3 — умеренная степень, а 4 — тяжелая степень) как во время визита для скрининга, так и во время исходного визита;
  - d. зуд со степенью  $\geq 7$  (средний балл как минимум в течение 4 из 7 дней непосредственно перед рандомизацией) на исходном визите по шкале зуда по NRS.
3. В анамнезе неудовлетворительный ответ на лечение местными лекарственными средствами; или определение того, что местные лекарственные средства являются иным образом нецелесообразными с медицинской точки зрения.
  4. Применение контрацептивов, как мужчинами, так и женщинами, должно соответствовать местным регулятивным нормам, касающимся методов контрацепции для лиц, участвующих в клинических исследованиях.
  5. Способны дать подписанное информированное согласие.

**[0073] Критерии исключения.** Участников исключают из исследования, если выполняется любой из следующих критериев:

1. Хронический зуд, возникающий в результате другого активного состояния, отличного от УП, такого как, помимо прочего, чесотка, простой хронический лишай, псориаз, атопический дерматит (АД, при этом АД в анамнезе не является основанием для исключения), контактный дерматит, угри, фолликулит, плоский лишай, привычное расстройство ковыряния/эксфолиации кожи, споротрихоз, буллезное аутоиммунное заболевание, терминальная стадия заболевания почек, холестатическое заболевание печени (например, первичный билиарный цирроз), сахарный диабет или заболевание щитовидной железы, которое не подвергалось должному лечению в соответствии со стандартами медицинской помощи. Если у пациента имеется положительный анамнез АД, исследователь должен убедиться в отсутствии активных поражений, относящихся к АД. Пациента исключают из исследования, если у него имеются какие-либо активные поражения.
2. Односторонние поражения почесухой (например, поражена только 1 рука).
3. Наличие в анамнезе или текущие сопутствующие состояния кожи (например, синдром Нетертона, кожная Т-клеточная лимфома [грибовидный микоз или

- синдром Сезари], хронический актинический дерматит, герпетиформный дерматит) или наличие сопутствующих кожных заболеваний, которые могут повлиять на результаты исследования.
4. Нейропатический и психогенный зуд, такой как, помимо прочего, парестетическая ноталгия, пястно-лучевой зуд, нейропатия мелких волокон, диабетическая нейропатия (но не диабет), синдром ковыряния кожи или дерматозойный бред.
  5. По мнению следователя, активная склонность к суициду и, следовательно, подверженность значительному риску самоубийства.
  6. Ответы «да» либо на вопрос 4, либо на вопрос 5 по разделу «Суицидальная направленность мышления» шкалы Колумбийского университета для оценки выраженности суицидальных тенденций (C-SSRS) или ответы «да» на любое из проявлений суицидального поведения в разделе «суицидальное поведение» C-SSRS, и такая направленность мышления или поведение имели место в течение последнего месяца.
  7. Участники с клинически значимым системным заболеванием, включая, помимо прочего, почечные, нервно-психические, сердечно-сосудистые или печеночные заболевания, которые, по мнению главного исследователя, могут повлиять на данные или способность субъекта участвовать в исследовании.
  8. Неконтролируемое хроническое легочное заболевание, которое может потребовать интенсивной терапии пероральными кортикостероидами, например, сопутствующая тяжелая неконтролируемая астма, ХОБЛ или хронический бронхит ( $\geq 1$  обострений в анамнезе в течение последних 12 месяцев, требующих системного [перорального и/или парентерального введения] лечения кортикостероидами или госпитализации на срок  $> 24$  часов).
  9. Наличие подтвержденного цирроза печени и/или хронического гепатита любой этиологии.
  10. Злокачественные новообразования в анамнезе, включая грибовидный микоз, в течение 5 лет до скринингового визита, за исключением полностью пролеченной карциномы шейки матки в месте нахождения, полностью пролеченной и находящейся в ремиссии неметастатической плоскоклеточной

- или базальноклеточной карциномы кожи без признаков рецидива в последние 12 недель.
11. Тяжелое (-ые) сопутствующее (-ие) заболевание (-я), которое (-ые), по мнению исследователя, может (могут) отрицательно повлиять на участие пациента в исследовании.
  12. 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.
  13. Женщины, беременные, или кормящие грудью, или планирующие забеременеть или кормить грудью во время исследования.
  14. Фибромиалгия или другое хроническое болевое состояние, которое может затруднить оценку состояния пациента.
  15. Наличие любой из следующих инфекций:
    - i. наличие поверхностных кожных инфекций, подвергнутых местному или системному лечению в течение 1 недели с исходного визита (имеется возможность прохождения повторного скрининга после разрешения инфекции);
    - ii. наличие текущей или недавней острой активной инфекции. В течение по меньшей мере 30 дней до скрининга и до рандомизационного визита у участников не должно быть симптомов и/или признаков подтвержденной или подозреваемой инфекции, и они должны пройти соответствующее противoinфекционное лечение (имеется возможность прохождения повторного скрининга после разрешения инфекции).
    - iii. Любой из следующих типов инфекции в течение 3 месяцев до скрининга или развитие какой-либо из этих инфекций до рандомизационного визита:
      - a) серьезная инфекция (требующая госпитализации и/или внутривенного или эквивалентного перорального лечения антибиотиками);

- b) условно-патогенная инфекция (по определению Winthrop et al., 2015), например, опоясывающий герпес считается активным и продолжающимся до тех пор, пока все везикулы не высохнут и не покроются коркой;
  - c) хроническая инфекция (длительность симптомов, признаков и/или лечения 6 недель или более);
  - d) рецидивирующая инфекция (включая, без ограничений, опоясывающий герпес, рецидивирующий панникулит, хронический остеомиелит). Для участников с только рецидивирующим, легким и неосложненным оролабиальным герпесом или генитальным герпесом или с обоими видами возможно обсуждение с назначенным спонсором медицинским наблюдателем на предмет возможного освобождения от этого критерия исключения.
- iv. Наличие инфекции вирусом иммунодефицита человека (ВИЧ).
  - v. Наличие текущей инфекции вируса гепатита В (HBV) (т. е. положительный результат на поверхностный антиген гепатита В и/или положительный результат ПЦР на ДНК ВГВ).
  - vi. Текущая инфекция вируса гепатита С (ВГС) (т. е. положительный результат на РНК ВГС).
  - vii. Активный туберкулез.
  - viii. Вакцинация бациллой Кальметта — Герена (БЦЖ) или соответствующее лечение менее чем за 4 недели до рандомизации; или получение любой другой живой вакцины (т. е. живой ослабленной вакцины) в течение менее чем 4 недель до рандомизации, или намерение получить живую вакцину во время исследования.
  - ix. Диагностированы активные эндопаразитарные инфекции или высокий риск этих инфекций.
16. Предшествующее лечение дупилумабом или немолизумабом.
17. 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 и т. д.);
  - b. фототерапия и фотохимиотерапия (PUVA).
18. 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 8 недель или в течение 2 периодов полураспада, в зависимости от того, что дольше.
19. Применение рецептурных увлажняющих кремов в течение 7 дней после исходного визита.
20. Регулярное применение (более 2 посещений в неделю) солярия / салона для загара в течение 4 недель после скринингового визита.
21. Применение системных кортикостероидов в средних суточных дозах > 10 мг/день преднизолона или его эквивалента или применение переменных доз любых системных кортикостероидов в течение 4 недель до исходного уровня.
22. Применение противозудной терапии (например, капсаицина, блокаторов ионных каналов, каннабиноидов, антигистаминных препаратов) в течение 7 дней после исходного визита.
23. В настоящее время участвуют в любом другом клиническом исследовании, включающем исследуемый продукт, или в любом другом медицинском исследовании, признанном несовместимым с данным исследованием с научной или медицинской точки зрения.
24. Участие в предшествующем клиническом исследовании лебрикизумаба.
25. Наличие при входе в исследование результатов клинических лабораторных исследований, выходящих за пределы нормального референсного диапазона для популяции или исследовательского центра, или результатов с неприемлемыми

отклонениями, которые исследователь считает клинически значимыми, и/или наличие каких-либо из следующих специфических отклонений:

- a. аспаратаминотрансфераза (АСТ) или аланинаминотрансфераза (АЛТ) > 2x ULN;
- b. общий билирубин > 1,5x ULN;
- c. общее количество лейкоцитов (WBC) < 2500 клеток/мкл;
- d. гемоглобин < 9,0 г/дл;
- e. нейтропения (абсолютное количество нейтрофилов) < 1200 клеток/мкл;
- f. тромбоцитопения (тромбоциты) < 75 000 клеток/мкл;
- g. pСКФ < 40 мл/мин/1,73 м<sup>2</sup> на визите 1.

26. Наличие доказательства текущего или недавнего, в пределах 1 года, анамнеза любых расстройств, связанных с употреблением психоактивных веществ, любой степени тяжести, как это определено в DSM-V, по мнению исследователя, за исключением расстройств, связанных с употреблением никотина или кофеина.

27. Использование каннабиса или каннабиноидов для лечения зуда, боли и АД (разрешено рекреационное употребление каннабиса и каннабиноидов).

**[0074] *Исследуемое лекарственное средство***

**[0075]** 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.

**[0076] *Дизайн исследования***

**[0077]** Дизайн этого исследования показан на Фиг. 2.

**[0078]** На исходном уровне (неделя 0) участников, соответствующих критериям включения в исследование, случайным образом распределяют в соотношении 2 : 1 для приема лебрикизумаба по 250 мг каждые 2 недели (нагрузочная доза 500 мг, вводимая на неделе 0 и неделе 2) или соответствующего плацебо для подкожного (п/к) введения.

Рандомизация стратифицирована на основе географического региона (США по сравнению

с Европой по сравнению с остальным миром) и тяжести заболевания (IGA PN-S, 3 по сравнению с 4). Участникам разрешено пользоваться увлажняющими кремами.

**[0079]** В течение слепого периода лечения участники, которым требуется применение ТКС или ТИК низкой или средней активности, могут делать это только в течение первых 2 недель периода ( $\leq 3$  дней подряд и не более 5 дней в совокупности). Эти участники не считаются случаями неэффективности лечения (не отвечающими на лечение) в анализах эффективности. В течение слепого периода лечения применение системных методов лечения УП запрещено, а применение местных методов лечения УП запрещено после недели 2.

**[0080]** Если участники испытывают непереносимые симптомы УП и нуждаются в резервной терапии, им предпочтительно начинать местное лечение (например, ТКС низкой или средней активности) до назначения ТКС высокой активности или системного лечения симптомов УП. Если требуются высокоэффективные ТКС или системные методы резервной терапии, участник должен быть окончательно исключен из приема исследуемого препарата в слепом режиме. Пациент продолжает посещать все визиты в рамках исследования до недели 16 и проходит оценку безопасности и эффективности в соответствии с графиком событий. Участники, нуждающиеся в экстренном лечении (т. е. любых ТКС/ТИК или системном лечении, независимо от показаний к применению) после недели 2, считаются случаями неэффективности лечения (не ответившими на лечение) при анализе эффективности в течение слепого периода лечения.

**[0081]** Первичные конечные показатели эффективности оценивали на неделе 16. Результаты с точки зрения эффективности и здоровья / качества жизни измеряют с использованием шкалы зуда NRS, IGA PN-S, IGA PN-A, шкалы кожной боли NRS, DSS для ночных пробуждений, PGI-S-PN, DLQI, PAS, симптомов тревоги и депрессии по PROMIS и EuroQol-5D (Европейская оценка качества жизни — 5 измерений — 5 уровней EQ-5D-5L).

**[0082]** Безопасность оценивают путем мониторинга НЯ, биохимического анализа сыворотки, гематологических лабораторных исследований и анализа мочи, физического осмотра, измерения пульса и артериального давления, а также теста C-SSRS, который оценивает риск самоубийства. Кроме того, собирают образцы сыворотки для оценки ФК и иммуногенности.

**[0083]** Проводят статистический анализ для первичных и вторичных конечных показателей.

## ФОРМУЛА ИЗОБРЕТЕНИЯ

1. Способ лечения узловой чесухи или снижения зуда, связанного с узловой чесухой, у нуждающегося в этом пациента, причем способ включает введение пациенту терапевтически эффективного количества ингибитора IL-13.
2. Способ по п. 1, в котором ингибитор IL-13 представляет собой антитело к IL-13.
3. Способ по п. 2, в котором 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.
4. Способ по п. 2 или 3, в котором антитело к IL-13 содержит VH, содержащую SEQ ID NO: 7, и VL, содержащую SEQ ID NO: 8.
5. Способ по любому из пп. 2–4, в котором антитело к IL-13 содержит тяжелую цепь, содержащую SEQ ID NO: 9, и легкую цепь, содержащую SEQ ID NO: 10.
6. Способ по любому из пп. 2–5, в котором антитело к IL-13 представляет собой лебрикизумаб.
7. Способ по любому из пп. 1–6, в котором антитело к IL-13 вводят пациенту подкожно.
8. Способ по любому из пп. 1–7, в котором антитело к IL-13 вводят в дозе от 250 мг до 500 мг.
9. Способ по любому из пп. 1–8, в котором антитело к IL-13 вводят пациенту подкожно в дозе 250 мг один раз в две недели.
10. Способ по п. 9, в котором пациента дополнительно лечат нагрузочной дозой 500 мг антитела к IL-13.

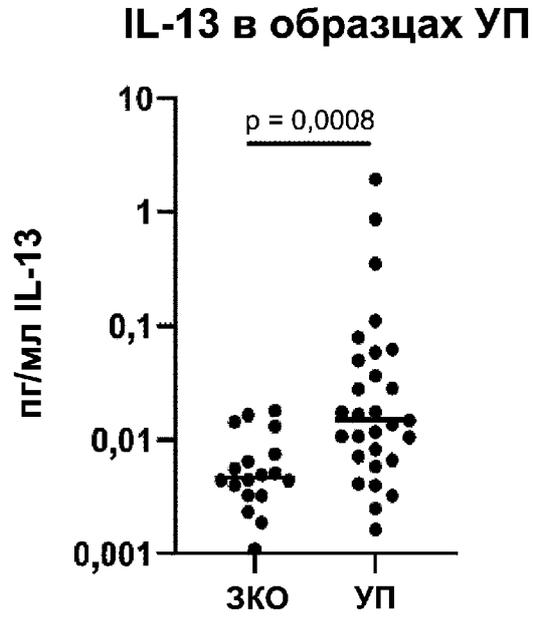
11. Способ по п. 10, в котором нагрузочную дозу вводят пациенту два раза, на неделе 0 (исходный уровень) и неделе 2.
12. Способ по любому из пп. 1–11, в котором пациента лечат антителом к IL-13 в течение периода от около 16 до около 24 недель.
13. Способ по п. 12, в котором пациента лечат антителом к IL-13 в течение периода около 16 недель.
14. Способ по п. 12, в котором пациента лечат антителом к IL-13 в течение периода около 24 недель.
15. Способ по любому из пп. 1–14, дополнительно включающий определение показателя по числовой рейтинговой шкале (NRS) зуда у пациента до и после лечения.
16. Способ по любому из пп. 1–15, дополнительно включающий определение одной или более следующих характеристик пациента: Общей оценки исследователя. Узловатая почесуха, стадия (IGA PN-S), Общей оценки исследователя. Узловатая почесуха, активность (IGA PN-A), NRS кожной боли, дерматологической шкалы сна (DSS) для ночных пробуждений, общее впечатление пациента о степени тяжести узловатой почесухи (PGI-S-PN), дерматологического индекса качества жизни (DLQI), оценки активности узловатой почесухи (PAS), симптомов тревоги и депрессии в соответствии с информационной системой измерения сообщаемых пациентами результатов (PROMIS) и Европейской оценки качества жизни — 5 измерений — 5 уровней (EuroQol-5D) (EQ-5D-5L) до и после лечения.
17. Способ по любому из пп. 1–16, в котором антитело к IL-13 вводят пациенту с помощью устройства для подкожного введения.
18. Способ по п. 17, 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.

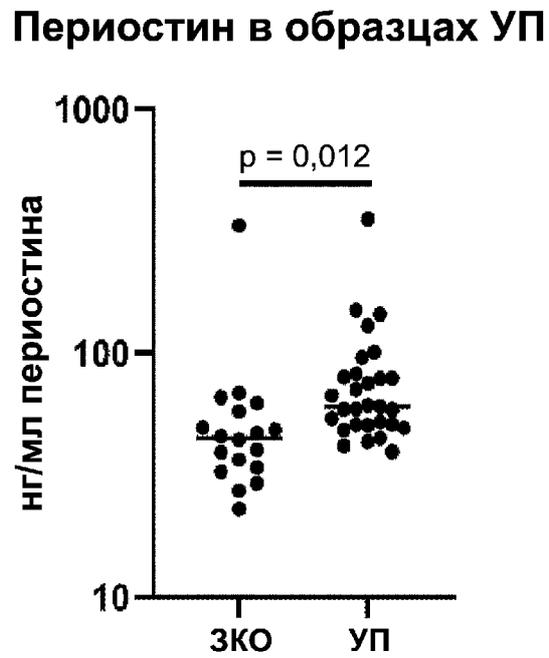
19. Способ по любому из пп. 1–18, в котором пациент имеет узловатую почесуху от умеренной до тяжелой степени.
20. Способ по п. 19, в котором у пациента имеется (1) клинический диагноз узловатой почесухи (УП) в течение по меньшей мере 6 месяцев; (2) поражения УП на верхних конечностях, туловище и/или нижних конечностях, по меньшей мере 20 узелков по всему телу с двусторонним распространением; (3) оценка IGA PN-S  $\geq 3$  на исходном уровне; и/или (4) оценка зуда по шкале NRS  $\geq 7$  на исходном уровне.
21. Способ по любому из пп. 1–20, в котором у пациента наблюдается неудовлетворительный ответ на топические кортикостероиды или топические ингибиторы кальциневрина или применение топических кортикостероидов или топических ингибиторов кальциневрина нецелесообразно для пациента с медицинской точки зрения.
22. Способ по любому из пп. 1–21, в котором возраст пациента составляет 18 лет или более.
23. Ингибитор IL-13 для применения при лечении узловатой почесухи или снижении зуда, связанного с узловатой почесухой.
24. Ингибитор IL-13 для применения по п. 23, представляющий собой антитело к IL-13.
25. Ингибитор IL-13 для применения по п. 24, 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.

26. Ингибитор IL-13 для применения по п. 24 или 25, причем антитело к IL-13 содержит VH, содержащую SEQ ID NO: 7, и VL, содержащую SEQ ID NO: 8.
27. Ингибитор IL-13 для применения по любому из пп. 24–26, причем антитело к IL-13 содержит тяжелую цепь, содержащую SEQ ID NO: 9, и легкую цепь, содержащую SEQ ID NO: 10.
28. Ингибитор IL-13 для применения по любому из пп. 24–27, причем антитело к IL-13 представляет собой лебрикизумаб.
29. Фармацевтическая композиция, содержащая ингибитор IL-13, для применения при лечении узловой чесотки или снижении зуда, связанного с узловой чесоткой.
30. Применение ингибитора IL-13 при получении лекарственного средства для лечения узловой чесотки или снижения зуда, связанного с узловой чесоткой.

Фиг. 1А

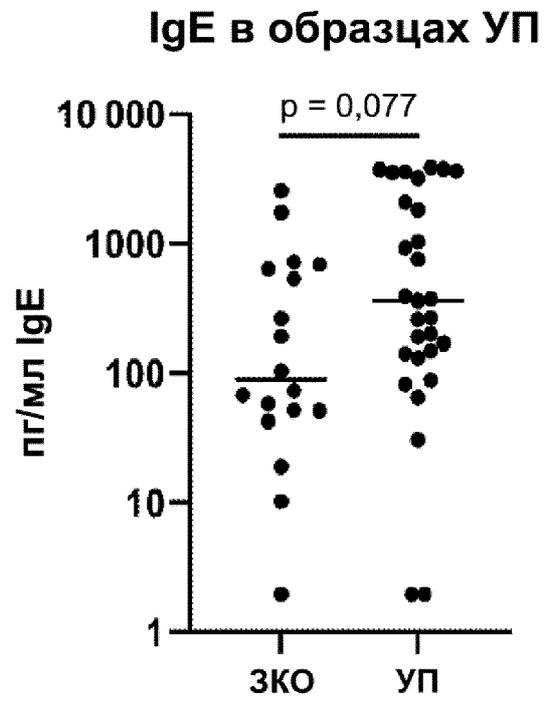


Фиг. 1В

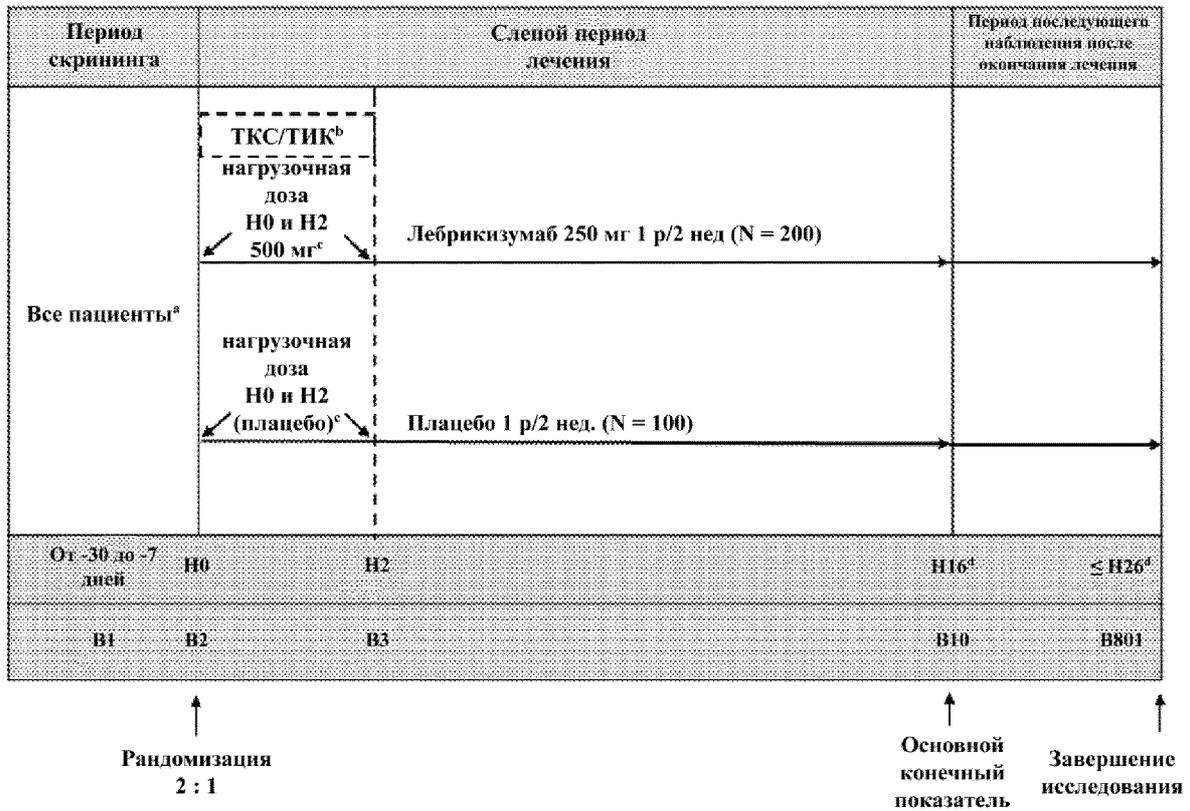




Фиг. 1Е



Фиг. 2



Аббревиатуры на Фиг. 2: N = количество участников в группе лечения; t УП = узловая почесуха; 1 p/2 нед = каждые 2 недели; ТИК = топические ингибиторы кальциневрина; ТКС = топические кортикостероиды; В = визит; Н = неделя.