

(19)



Евразийское
патентное
ведомство

(21) 202490833 (13) A1

(12) ОПИСАНИЕ ИЗОБРЕТЕНИЯ К ЕВРАЗИЙСКОЙ ЗАЯВКЕ

(43) Дата публикации заявки
2024.05.28

(22) Дата подачи заявки
2022.09.28

(51) Int. Cl. *A61K 38/16* (2006.01)
A61K 38/39 (2006.01)
A61P 19/02 (2006.01)
A61P 37/06 (2006.01)

(54) CD40L-СПЕЦИФИЧНЫЕ ПОЛУЧЕННЫЕ ИЗ Tn3 КАРКАСЫ И СПОСОБЫ ИХ ПРИМЕНЕНИЯ В ЛЕЧЕНИИ И ПРЕДОТВРАЩЕНИИ РЕВМАТОИДНОГО АРТРИТА

(31) 63/249,552; 63/322,379; 63/337,274

(32) 2021.09.28; 2022.03.22; 2022.05.02

(33) US

(86) PCT/US2022/077192

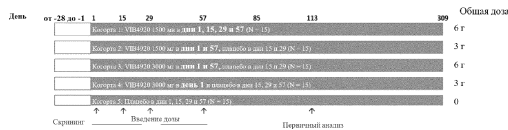
(87) WO 2023/056305 2023.04.06

(71) Заявитель:
ВИЕЛА БАЙО, ИНК. (US)

(72) Изобретатель:
Иллен Габор, Алевизос Илиас, Ван
Лянвэй, Фоллун Джудит, Рис Уилльям
(US)

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

(57) CD40L-специфичная молекула Tn3 человека и варианты ее терапевтического применения для лечения аутоиммунного заболевания (например, ревматоидного артрита).



N = общее количество субъектов, трансплантированных для каждой категории.

202490833
A1

202490833

A1

ОПИСАНИЕ ИЗОБРЕТЕНИЯ

2420-580778EA/042

CD40L-СПЕЦИФИЧНЫЕ ПОЛУЧЕННЫЕ ИЗ Tn3 КАРКАСЫ И СПОСОБЫ ИХ ПРИМЕНЕНИЯ В ЛЕЧЕНИИ И ПРЕДОТВРАЩЕНИИ РЕВМАТОИДНОГО АРТРИТА

ПЕРЕКРЕСТНЫЕ ССЫЛКИ НА РОДСТВЕННЫЕ ЗАЯВКИ

[0001] Настоящая заявка испрашивает приоритет предварительной заявки на патент США № 63/337274, поданной 2 мая 2022 г., предварительной заявки на патент США № 63/322379, поданной 22 марта 2022 г., и предварительной заявки на патент США № 63/249552, поданной 28 сентября 2021 г., каждая из которых включена в данный документ посредством ссылки во всей своей полноте для всех целей.

ССЫЛКА НА ЭЛЕКТРОННЫЙ ПЕРЕЧЕНЬ ПОСЛЕДОВАТЕЛЬНОСТЕЙ

[0002] Содержимое электронного перечня последовательностей (НОРА_034_01WO_SeqList_ST26.xml; размер: 24511 байт; дата создания: 22 сентября 2022 г.) включено в данный документ посредством ссылки во всей своей полноте.

ОБЛАСТЬ ТЕХНИКИ

[0003] Настоящее изобретение относится к композициям, содержащим каркас Tn3, и способам его применения для предотвращения ревматоидного артрита.

УРОВЕНЬ ТЕХНИКИ

[0004] Ревматоидный артрит (РА) представляет собой хроническое системное воспалительное заболевание, которое ассоциируется со значительной заболеваемостью и смертностью. Заболевание характеризуется воспалением синовиальных суставов, которое может привести к боли, отеку и повреждению суставов с вторичной деформацией и прогрессирующей инвалидностью. Во всем мире распространенность РА оценивается в пределах 0,6-1,1% с различиями в зависимости от географических областей. Заболеваемость у женщин в 2-3 раза выше, чем у мужчин, пик развития приходится на 35-55 лет. Неконтролируемый активный РА вызывает повреждение суставов, инвалидность и снижение качества жизни; сопутствующие заболевания включают сердечно-сосудистые заболевания и остеопороз, а также сокращение продолжительности жизни.

[0005] Несмотря на наличие существующих терапевтических средств для лечения РА, существует необходимость в новых средствах лечения для снижения активности заболевания, поскольку лишь у меньшинства субъектов достигается клиническая ремиссия.

КРАТКАЯ СУЩНОСТЬ ИЗОБРЕТЕНИЯ

[0006] Представлены способы лечения ревматоидного артрита у субъекта, нуждающегося в этом, включающие введение субъекту каркаса Tn3, содержащего CD40L-специфичную мономерную субъединицу. В аспектах каркас Tn3 специфично связывается с CD40L. В аспектах мономерная субъединица содержит семь бета-цепей, обозначенных А, В, С, D, E, F и G, и шесть областей петель, обозначенных АВ, ВС, CD, DE, EF и FG, где петля АВ содержит SEQ ID NO: 11, петля ВС содержит SEQ ID NO: 12, петля CD

содержит SEQ ID NO: 13, петля DE содержит SEQ ID NO: 14, петля EF содержит SEQ ID NO: 15 и петля FG содержит SEQ ID NO: 16, где каркас Tn3, содержащий CD40L-специфичную мономерную субъединицу, вводят в дозе приблизительно 1500 мг, и где каркас Tn3 вводят один раз приблизительно каждые 2 недели в количестве по меньшей мере 2 доз и вводят приблизительно один раз в месяц после этого.

[0007] Представлены способы лечения ревматоидного артрита у субъекта, нуждающегося в этом, включающие: введение субъекту каркаса Tn3, содержащего CD40L-специфичную мономерную субъединицу; где каркас Tn3 специфично связывается с CD40L; где мономерная субъединица содержит семь бета-цепей, обозначенных A, B, C, D, E, F и G, и шесть областей петель, обозначенных AB, BC, CD, DE, EF и FG, где петля AB содержит SEQ ID NO: 11, петля BC содержит SEQ ID NO: 12, петля CD содержит SEQ ID NO: 13, петля DE содержит SEQ ID NO: 14, петля EF содержит SEQ ID NO: 15 и петля FG содержит SEQ ID NO: 16, где каркас Tn3, содержащий CD40L-специфичную мономерную субъединицу, вводят в дозе приблизительно 1500 мг, и где каркас Tn3 вводят один раз приблизительно каждые 2 недели в количестве по меньшей мере 3 дозы и вводят приблизительно один раз в месяц после этого.

[0008] Представлены способы лечения ревматоидного артрита у субъекта, нуждающегося в этом, включающие: введение субъекту каркаса Tn3, содержащего CD40L-специфичную мономерную субъединицу; где каркас Tn3 специфично связывается с CD40L; где мономерная субъединица содержит семь бета-цепей, обозначенных A, B, C, D, E, F и G, и шесть областей петель, обозначенных AB, BC, CD, DE, EF и FG, где петля AB содержит SEQ ID NO: 11, петля BC содержит SEQ ID NO: 12, петля CD содержит SEQ ID NO: 13, петля DE содержит SEQ ID NO: 14, петля EF содержит SEQ ID NO: 15 и петля FG содержит SEQ ID NO: 16, где каркас Tn3, содержащий CD40L-специфичную мономерную субъединицу, вводят в дозе приблизительно 1500 мг, и где каркас Tn3 вводят один раз приблизительно каждые 2 месяца в количестве по меньшей мере 2 дозы.

[0009] Представлены способы лечения ревматоидного артрита у субъекта, нуждающегося в этом, включающие: введение субъекту каркаса Tn3, содержащего CD40L-специфичную мономерную субъединицу; где каркас Tn3 специфично связывается с CD40L; где мономерная субъединица содержит семь бета-цепей, обозначенных A, B, C, D, E, F и G, и шесть областей петель, обозначенных AB, BC, CD, DE, EF и FG, где петля AB содержит SEQ ID NO: 11, петля BC содержит SEQ ID NO: 12, петля CD содержит SEQ ID NO: 13, петля DE содержит SEQ ID NO: 14, петля EF содержит SEQ ID NO: 15 и петля FG содержит SEQ ID NO: 16, где каркас Tn3, содержащий CD40L-специфичную мономерную субъединицу, вводят в дозе приблизительно 3000 мг, и где каркас Tn3 вводят приблизительно один раз, один раз в месяц, один раз в приблизительно два месяца или один раз в приблизительно три месяца.

[0010] В аспектах каркас Tn3 вводят в комбинации с вторым средством терапии. В аспектах второе средство терапии включает противовоспалительное средство, противоболоеое средство, противоревматическое средство, модифицирующее заболевание

(DMARD), кортикостероид или средство, модифицирующее иммунную систему. В аспектах DMARD представляет собой обычное DMARD (сDMARD) или биологическое DMARD (bDMARD). В аспектах DMARD представляет собой сDMARD, где сDMARD выбрано из группы, состоящей из: гидроксихлорохина, лефлуномида, сульфасалазина, тофацитиниба и их комбинаций. В аспектах DMARD представляет собой bDMARD, где bDMARD выбрано из группы, состоящей из: этанерцепта, инфликсимаба, адалимумаба, цертолизумаба и голимумаба. В аспектах каркас Tn3 вводят внутривенно. В аспектах внутривенное введение включает инфузию. В аспектах каркас Tn3 содержит две CD40L-специфичные мономерные субъединицы, соединенные в тандем. В аспектах каркас Tn3 связывает CD40L и предотвращает связывание CD40L с CD40 и/или нарушает передачу опосредованную CD40 сигналов. В аспектах по меньшей мере одна CD40L-специфичная мономерная субъединица слита или конъюгирована с гетерологичным фрагментом, выбранным из группы, состоящей из: белка, пептида, белкового домена, линкера, лекарственного средства, токсина, цитотоксического средства, визуализирующего средства, радионуклида, радиоактивного соединения, органического полимера, неорганического полимера, полиэтиленгликоля (PEG), биотина, альбумина, сывороточного альбумина человека (HSA), FcRn-связывающей части HSA, антитела, домена антитела, фрагмента антитела, одноцепочечного антитела, доменного антитела, альбумин-связывающего домена, фермента, лиганда, рецептора, связывающего пептида, отличного от FnIII каркаса, эпитопной метки, рекомбинантного полипептидного полимера и цитокина. В аспектах по меньшей мере одна CD40L-специфичная мономерная субъединица конъюгирована с PEG или слита с HSA. В аспектах HSA представляет собой вариант HSA, содержащий аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 4. В аспектах каркас Tn3 содержит последовательность SEQ ID NO: 1. В аспектах первую дозу каркаса Tn3 вводят со скоростью от приблизительно 13 до приблизительно 25 мг/мин, вторую дозу и третью дозу вводят со скоростью приблизительно 25 мг/мин, а четвертую дозу вводят со скоростью от приблизительно 17 до приблизительно 33 мг/мин. В аспектах первую дозу каркаса Tn3 вводят со скоростью от приблизительно 8 до приблизительно 17 мг/мин, а вторую дозу и третью дозу вводят со скоростью приблизительно 13 мг/мин. В аспектах первая доза каркаса Tn3 составляет приблизительно 1500 мг, а последующие дозы составляют приблизительно 1500 мг или приблизительно 3000 мг. В аспектах первая и вторая дозы каркаса Tn3 составляют приблизительно 1500 мг, а последующие дозы составляют приблизительно 3000 мг. В аспектах первую дозу вводят в течение 120 или 180 минут, а последующие дозы вводят в течение 60 или 90 минут. В аспектах каркас Tn3 вводят один раз. В аспектах каркас Tn3 вводят ежеквартально. В аспектах ежеквартальное введение каркаса Tn3 является таким же эффективным или более эффективным, чем более частое введение каркаса Tn3, что определяют изменением по сравнению с исходным уровнем DAS28-CRP у субъекта, получающего лечение. В аспектах изменение DAS28-CRP по сравнению с исходным уровнем определяют ежеквартально. В аспектах изменение DAS28-CRP по сравнению с исходным уровнем определяют ежемесячно. В

аспектах изменение DAS28-CRP по сравнению с исходным уровнем определяют ежегодно. В аспектах ежеквартальное введение каркаса Tn3 обеспечивает устойчивую эффективность лечения у субъекта, нуждающегося в этом, по сравнению с сопоставимым в других отношениях субъектом, подвергающимся более частому введению каркаса Tn3, что определяют оценкой лечения, и где устойчивая эффективность лечения составляет по меньшей мере или по большей мере приблизительно 15 дней, 1 месяц, 2 месяца, 3 месяца, 4 месяца, 5 месяцев, 6 месяцев, 8 месяцев, 10 месяцев, 1 год или 1,5 года. В аспектах оценка лечения определяют ежеквартально.

[0011] В данном документе представлены способы лечения RA у субъекта, нуждающегося в этом, включающие введение субъекту каркаса Tn3, содержащего CD40L-специфичную мономерную субъединицу. В аспектах каркас Tn3 специфично связывается с CD40L. В аспектах мономерная субъединица содержит семь бета-цепей, обозначенных A, B, C, D, E, F и G, и шесть областей петель, обозначенных AB, BC, CD, DE, EF и FG, где петля AB содержит SEQ ID NO: 11, петля BC содержит SEQ ID NO: 12, петля CD содержит SEQ ID NO: 13, петля DE содержит SEQ ID NO: 14, петля EF содержит SEQ ID NO: 15 и петля FG содержит SEQ ID NO: 16. В аспектах каркас Tn3, содержащий CD40L-специфичную мономерную субъединицу, вводят в дозе приблизительно 1500 мг. В аспектах каркас Tn3 вводят один раз приблизительно каждые 2 недели в количестве по меньшей мере 2 доз и вводят приблизительно один раз в месяц после этого.

[0012] В данном документе представлены способы лечения ревматоидного артрита у субъекта, нуждающегося в этом, включающие введение субъекту каркаса Tn3, содержащего CD40L-специфичную мономерную субъединицу. В аспектах каркас Tn3 специфично связывается с CD40L. В аспектах мономерная субъединица содержит семь бета-цепей, обозначенных A, B, C, D, E, F и G, и шесть областей петель, обозначенных AB, BC, CD, DE, EF и FG, где петля AB содержит SEQ ID NO: 11, петля BC содержит SEQ ID NO: 12, петля CD содержит SEQ ID NO: 13, петля DE содержит SEQ ID NO: 14, петля EF содержит SEQ ID NO: 15 и петля FG содержит SEQ ID NO: 16. В аспектах каркас Tn3, содержащий CD40L-специфичную мономерную субъединицу, вводят в дозе приблизительно 1500 мг. В аспектах каркас Tn3 вводят один раз приблизительно каждые 2 недели в количестве по меньшей мере 3 доз и вводят приблизительно один раз в месяц после этого.

[0013] В данном документе представлены способы лечения ревматоидного артрита у субъекта, нуждающегося в этом, включающие введение субъекту каркаса Tn3, содержащего CD40L-специфичную мономерную субъединицу. В аспектах каркас Tn3 специфично связывается с CD40L. В аспектах мономерная субъединица содержит семь бета-цепей, обозначенных A, B, C, D, E, F и G, и шесть областей петель, обозначенных AB, BC, CD, DE, EF и FG, где петля AB содержит SEQ ID NO: 11, петля BC содержит SEQ ID NO: 12, петля CD содержит SEQ ID NO: 13, петля DE содержит SEQ ID NO: 14, петля EF содержит SEQ ID NO: 15 и петля FG содержит SEQ ID NO: 16. В аспектах каркас Tn3, содержащий CD40L-специфичную мономерную субъединицу, вводят в дозе

приблизительно 1500 мг. В аспектах каркас Tn3 вводят один раз приблизительно каждые 2 месяца в количестве по меньшей мере 2 доз.

[0014] В данном документе представлены способы лечения ревматоидного артрита у субъекта, нуждающегося в этом, включающие введение субъекту каркаса Tn3, содержащего CD40L-специфичную мономерную субъединицу. В аспектах каркас Tn3 специфично связывается с CD40L. В аспектах мономерная субъединица содержит семь бета-цепей, обозначенных A, B, C, D, E, F и G, и шесть областей петель, обозначенных AB, BC, CD, DE, EF и FG, где петля AB содержит SEQ ID NO: 11, петля BC содержит SEQ ID NO: 12, петля CD содержит SEQ ID NO: 13, петля DE содержит SEQ ID NO: 14, петля EF содержит SEQ ID NO: 15 и петля FG содержит SEQ ID NO: 16. В аспектах каркас Tn3, содержащий CD40L-специфичную мономерную субъединицу, вводят в дозе приблизительно 3000 мг. В аспектах каркас Tn3 вводят приблизительно один раз в месяц, один раз приблизительно каждые два месяца или один раз приблизительно каждые три месяца.

[0015] Эти и другие аспекты описаны ниже.

КРАТКОЕ ОПИСАНИЕ ГРАФИЧЕСКИХ МАТЕРИАЛОВ

[0016] Сопровождающие фигуры, которые включены в данный документ и составляют часть настоящего описания, иллюстрируют некоторые, но не единственные или исключительные, примерные аспекты и/или особенности. Предполагается, что аспекты и фигуры, раскрытые в данном документе, следует считать иллюстративными, а не ограничивающими.

[0017] На **фиг. 1** показана иллюстративная блок-схема исследования. Каркас Tn3 представляет собой VIB4920. VIB4920 содержит бивалентный CD40L-специфичный белок Tn3, слитый с сывороточным альбумином человека (HSA), и имеет последовательность, показанную в SEQ ID NO:1. Примерно 75 субъектов рандомизировали (1:1:1:1) с помощью плацебо-контролируемого дизайна с параллельными группами. Всем субъектам в общей сложности вводят 4 дозы, при этом каждую дозу вводят в дни 1, 15, 29 и 57, а дозы, отличные от VIB4920, представляют собой плацебо. Исследуемая популяция включает взрослых (≥ 18 лет) с активным RA зрелого возраста от умеренной до тяжелой степени тяжести (например, DAS28-CRP $> 3,2$; ≥ 4 болезненных и ≥ 4 припухших суставов) и наличием ревматоидного фактора в сыворотке крови (RF) и/или антитела к цитруллинированному белку (ACPA) с неадекватным ответом на метотрексат (MTX), сDMARD или средство, направленное против TNF α , и отсутствием предварительного лечения ритуксимабом или средствами, истощающими B-клетки.

[0018] На **фиг. 2** показано изменение DAS28-CRP по сравнению с исходным уровнем в группах плацебо, VIB4920 3000 мг x 1, VIB4920 1500 мг x 2, VIB4920 3000 мг x 2 и VIB4920 1500 мг x 4.

[0019] На **фиг. 3** показано изменение CDAI по сравнению с исходным уровнем в группах плацебо, VIB4920 3000 мг x 1, VIB4920 1500 мг x 2, VIB4920 3000 мг x 2 и VIB4920 1500 мг x 4. Приведена обобщенная статистика за 113 дней.

[0020] **На фиг. 4** показано изменение SDAI по сравнению с исходным уровнем в группах плацебо, VIB4920 3000 мг х 1, VIB4920 1500 мг х 2, VIB4920 3000 мг х 2 и VIB4920 1500 мг х 4. Приведена обобщенная статистика за 113 дней.

[0021] **На фиг. 5** показано изменение числа припухших суставов по сравнению с исходным уровнем в группах плацебо, VIB4920 3000 мг х 1, VIB4920 1500 мг х 2, VIB4920 3000 мг х 2 и VIB4920 1500 мг х 4. Приведена обобщенная статистика за 113 дней.

[0022] **На фиг. 6** показано изменение числа болезненных суставов по сравнению с исходным уровнем в группах плацебо, VIB4920 3000 мг х 1, VIB4920 1500 мг х 2, VIB4920 3000 мг х 2 и VIB4920 1500 мг х 4. Приведена обобщенная статистика за 113 дней.

[0023] **На фиг. 7** показано изменение общей оценки заболевания врачом по сравнению с исходным уровнем в группах плацебо, VIB4920 3000 мг х 1, VIB4920 1500 мг х 2, VIB4920 3000 мг х 2 и VIB4920 1500 мг х 4. Приведена обобщенная статистика за 113 дней.

[0024] **На фиг. 8** показано изменение общей оценки заболевания пациентом по сравнению с исходным уровнем в группах плацебо, VIB4920 3000 мг х 1, VIB4920 1500 мг х 2, VIB4920 3000 мг х 2 и VIB4920 1500 мг х 4.

[0025] **На фиг. 9** показано изменение CRP по сравнению с исходным уровнем в группах плацебо, VIB4920 3000 мг х 1, VIB4920 1500 мг х 2, VIB4920 3000 мг х 2 и VIB4920 1500 мг х 4.

[0026] **На фиг. 10** показано изменение боли по сравнению с исходным уровнем в группах плацебо, VIB4920 3000 мг х 1, VIB4920 1500 мг х 2, VIB4920 3000 мг х 2 и VIB4920 1500 мг х 4.

[0027] **На фиг. 11** показано изменение HAQ по сравнению с исходным уровнем в группах плацебо, VIB4920 3000 мг х 1, VIB4920 1500 мг х 2, VIB4920 3000 мг х 2 и VIB4920 1500 мг х 4.

[0028] **На фиг. 12** показано изменение FACIT-утомляемости по сравнению с исходным уровнем в группах плацебо, VIB4920 3000 мг х 1, VIB4920 1500 мг х 2, VIB4920 3000 мг х 2 и VIB4920 1500 мг х 4.

[0029] **На фиг. 13** показано доля субъектов с клинической ремиссией (DAS28-CRP <2,6) в группах плацебо, VIB4920 3000 мг х 1, VIB4920 1500 мг х 2, VIB4920 3000 мг х 2 и VIB4920 1500 мг х 4.

[0030] **На фиг. 14** показано доля субъектов с клинической ремиссией (CDAI \leq 2,8) в группах плацебо, VIB4920 3000 мг х 1, VIB4920 1500 мг х 2, VIB4920 3000 мг х 2 и VIB4920 1500 мг х 4.

[0031] **На фиг. 15** показана доля субъектов с низкой активностью заболевания, как определяют с помощью DAS28-CRP \leq 3,2, и улучшением показателя DAS28-CRP > 0,6 по сравнению с исходным уровнем.

[0032] **На фиг. 16** показано время (дни) начала введения лекарственного препарата

неотложной помощи в группах плацебо, VIB4920 3000 мг x 1, VIB4920 1500 мг x 2, VIB4920 3000 мг x 2 и VIB4920 1500 мг x 4.

[0033] **На фиг. 17** показано изменение CXCL13 по сравнению с исходным уровнем в группах плацебо, VIB4920 3000 мг x 1, VIB4920 1500 мг x 2, VIB4920 3000 мг x 2 и VIB4920 1500 мг x 4.

[0034] **На фиг. 18** показан уровень растворимого CD40L в группах плацебо, VIB4920 3000 мг x 1, VIB4920 1500 мг x 2, VIB4920 3000 мг x 2 и VIB4920 1500 мг x 4.

[0035] **На фиг. 19** показано изменение RF по сравнению с исходным уровнем в группах плацебо, VIB4920 3000 мг x 1, VIB4920 1500 мг x 2, VIB4920 3000 мг x 2 и VIB4920 1500 мг x 4. Приведена обобщенная статистика за 113 дней. BSL=исходный уровень; PBO=плацебо.

[0036] **На фиг. 20А-фиг. 20С** показано изменение изотипов RF от исходного уровня. **На фиг. 20А** показан уровень RF класса IgA. **На фиг. 20В** показан RF класса IgG. **На фиг. 20С** показан RF класса IgM. Все изменения по сравнению с исходным уровнем обозначены в группах плацебо, VIB4920 3000 мг x 1, VIB4920 1500 мг x 2, VIB4920 3000 мг x 2 и VIB4920 1500 мг x 4.

[0037] **На фиг. 21** показана иллюстративная схема исследования. Начиная с недели 12, субъекты с сохраняющейся или ухудшающейся активностью заболевания (включая тех, у кого РА характеризуется положительной динамикой, а затем отрицательной динамикой) могут получать дополнительное лечение для лечения РА по усмотрению своего ревматолога. Субъекты, лечение которых по поводу РА изменено или усилено вследствие стойкой или ухудшающейся активности заболевания, наблюдаются в течение недели 40 в соответствии с альтернативным графиком наблюдения, см. **таблицу 25**.

[0038] **На фиг. 22** представлен график, показывающий суставы, оцениваемые при подсчете 44 и 28 суставов. Следующие суставы подлежат оценке на болезненность и припухлость при подсчете 44 суставов, как показано кружками серого цвета: грудино-ключичные (2), акромиально-ключичные (2), плечевые (2), локтевые (2), запястные (2), пястно-фаланговые (10), пальцевые проксимальные межфаланговые (10), коленные (2), голеностопные (2) и плюснефаланговые (10) суставы. Из этих 44 суставов оценка 28 суставов, обозначенных на фигуре X: плечевых (2), локтевых (2), лучезапястных (2), пястно-фаланговых (10), пальцевых проксимальных межфаланговых (10) и коленных (2) суставов будут использоваться для расчета SDAI и DAS28-CRP.

[0039] **На фиг. 23А-фиг. 23В** изображен анализ RAPID и категории. **На фиг. 23А** представлен график, показывающий анализ RAPID3. **На фиг. 23В** показаны категории тяжести заболевания, определенные с помощью RAPID3. Анализ RAPID3 получен с сайта rheumatology.org/Portals/0/Files/RAPID3%20.

[0040] **На фиг. 24** показан индекс инвалидизации опросника оценки состояния здоровья (HAQ-DI). Опросник взят из Стэнфордского опросника оценки здоровья: признаки и практическое применение.

[0041] **На фиг. 25** показан профиль PROMIS-29. Профиль получен от Организации

здравоохранения PROMIS и Кооперативной группы PROMIS в 2008-2013 гг.

[0042] **На фиг. 26** показан процент улучшения по сравнению с исходным уровнем, необходимый для достижения ответа ACR20, ACR50, ACR70.

[0043] **На фиг. 27** показан процент субъектов с серьезными инфекциями в исследованиях RA с использованием двух биологических средств.

ПОДРОБНОЕ ОПИСАНИЕ СУЩНОСТИ ИЗОБРЕТЕНИЯ

[0044] В данном документе представлены каркасы Tn3, которые представляют собой антитело к лиганду кластера дифференцировки (CD) 40 (CD40L)-третьему домену белка фибронектина типа III (Fn3) слитых белков на основе белка тенастина С (Tn3) человека, а также способы их применения при аутоиммунном заболевании. В аспектах представленные композиции и способы применяют для лечения В-клеточно-зависимых аутоиммунных заболеваний, таких как ревматоидный артрит (РА). Полногеномные исследования ассоциаций выявили общий вариант локуса CD40, который повышает риск развития РА. Экспрессия CD40L на CD4+ Т-хелперных клетках также повышается у субъектов с активным РА по сравнению со здоровыми контролями. В совокупности эти наблюдения позволяют предположить, что ингибирование пути CD40L/CD40 может быть полезным при РА.

[0045] Также представлены способы, включающие введение каркасов Tn3 с ингибиторами TNF- α (TNFi) для лечения аутоиммунного заболевания.

[0046] Следующее описание включает информацию, которая может быть применима для понимания настоящего изобретения. Это не является признанием того, что какая-либо информация, представленная в данном документе, является предшествующим уровнем техники или имеет отношение к заявленным в настоящее время изобретениям, или что любая публикация, на которую прямо или косвенно ссылаются, представляет собой предшествующий уровень техники.

Определения

[0047] Хотя считается, что следующие термины хорошо понятны специалистам в данной области, следующие определения приведены для облегчения объяснения раскрытого в настоящее время предмета изобретения.

[0048] Все технические и научные термины, используемые в данном документе, если иное не указано ниже, имеют то же значение, которое обычно понимается специалистом в данной области техники. Ссылки на методики, используемые в данном документе, предназначены для обозначения методик, обычно понимаемых в данной области техники, включая вариации этих методик и/или замены эквивалентных методик, которые будут очевидны специалисту в данной области техники.

[0049] Используемые в данном документе формы единственного числа включают ссылки на множественное число, если из контекста явно не следует иное.

[0050] Термин «приблизительно» или «примерно», если он стоит непосредственно перед числовым значением, означает диапазон (например, плюс или минус 10% от этого значения). Например, «приблизительно 50» может означать от 45 до 55, «приблизительно

25000» может означать от 22500 до 27500 и т.д., если только из контекста изобретения не следует иное или оно не противоречит такой интерпретации. Например, в перечне числовых значений, таких как «приблизительно 49, приблизительно 50, приблизительно 55, ...», «приблизительно 50» означает диапазон, продолжающийся на менее чем половину интервала(ов) между предыдущим и последующим значениями, например, от более 49,5 до менее 52,5. Кроме того, фразы «меньше приблизительно» значения или «больше приблизительно» значения следует понимать с учетом определения термина «приблизительно», представленного в данном документе. Аналогичным образом, термин «приблизительно», предшествующий серии числовых значений или диапазону значений (например, «приблизительно 10, 20, 30» или «приблизительно 10-30»), относится соответственно ко всем значениям в серии или к конечным точкам диапазона.

[0051] Используемый в данном документе термин «субъект» относится к любому субъекту, например, человеку или отличному от человека млекопитающему, для которого желательны диагностика, прогноз или терапия. Термин «субъект» может означать человека или отличное от человека млекопитающее, пораженное, вероятно пораженное или предположительно пораженное заболеванием. Термины «субъект» и «субъект» используются в данном документе взаимозаменяемо. В аспектах субъект представляет собой млекопитающее. Млекопитающее включает приматов, таких как люди, обезьяны, шимпанзе и человекообразные обезьяны, а также неприматов, таких как домашние животные, включая лабораторных животных (таких как кролики и грызуны, например, морские свинки, крысы или мыши), а также животные-компаньоны и сельскохозяйственные животные (например, кошки, собаки, свиньи, крупный рогатый скот, овцы, козы, лошади, кролики) и отличные от домашних животные, такие как дикие животные, птицы, рептилии; рыба или т.п.

[0052] Используемый в данном документе термин «субъект, нуждающийся в этом» включает субъектов, которые могли бы получить или получили бы пользу от способов, описанных в данном документе. Субъекты, нуждающиеся в лечении, включают без ограничения тех, кто уже страдает этим состоянием или нарушением, тех, кто подвержен такому состоянию или нарушению, тех, у кого имеется подозрение на такое состояние или нарушение, а также тех, у кого это состояние или нарушение подлежит предотвращению, нормализации или обращению.

[0053] Используемый в данном документе термин «осуществление лечения» или «лечить» описывает контроль и лечение субъекта с целью борьбы с заболеванием, состоянием или нарушением и включает введение каркаса Tn3, применяемого в способах, описанных в данном документе, для облегчения симптомов или осложнений заболевания, состояния или нарушения или для устранения заболевания, состояния или нарушения. Таким образом, термин «лечить» или «осуществление лечения» относится как к терапевтическим мерам, так и к профилактическим или превентивным мерам, целью которых является предотвращение, замедление (ослабление) или курирование прогрессирования заболевания (например, RA). Полезные или требуемые клинические

результаты включают без ограничения облегчение симптомов, уменьшение степени заболевания, стабилизацию (т.е. не ухудшение) состояния заболевания, задержку или замедление прогрессирования заболевания, нормализацию или паллиативность состояния заболевания и обращение заболевания (частичное или полное). Термин «лечение» может также включать обработку клетки *in vitro* или на животной модели.

[0054] Используемый в данном документе термин «слитый» относится к по меньшей мере двум полипептидам, соединенным рекомбинантно. Используемый в данном документе термин «конъюгированный» относится к образованию связи между двумя компонентами посредством химической реакции. Связь может быть ковалентной или нековалентной. Обычно два компонента, которые конъюгированы друг с другом, химически связаны посредством ковалентной связи.

[0055] При упоминании последовательности нуклеиновой кислоты или последовательности белка термин «идентичность» используется для обозначения сходства между двумя последовательностями. Если не указано иное, проценты идентичности, описанные в данном документе, определяют с использованием алгоритма BLAST, доступного по адресу во всемирной сети: blast.ncbi.nlm.nih.gov/Blast.cgi, с использованием параметров по умолчанию.

Обзор

[0056] В данном документе описаны способы лечения аутоиммунного заболевания с использованием каркаса Tn3, содержащего CD40L-специфичную мономерную субъединицу. Также представлены композиции и способы комбинирования каркаса Tn3 с вторичным средством терапии, таким как TNFi.

[0057] В некоторых аспектах каркас Tn3 используется в способах лечения ревматоидного артрита (РА). РА представляет собой хроническое системное воспалительное заболевание, которое ассоциируется со значительной заболеваемостью и смертностью. РА включает воспаление синовиальных суставов, которое может привести к боли, отеку и повреждению суставов с вторичной деформацией и прогрессирующей инвалидностью. В некоторых аспектах способы включают лечение РА у субъекта, нуждающегося в этом, посредством введения каркаса Tn3, содержащего CD40L-специфичную мономерную субъединицу. В аспектах каркас Tn3 специфично связывается с CD40L. В аспектах мономерная субъединица каркаса Tn3 содержит семь бета-цепей, обозначенных A, B, C, D, E, F и G, и шесть областей петель, обозначенных AB, BC, CD, DE, EF и FG, где петля AB содержит SEQ ID NO: 11, петля BC содержит SEQ ID NO: 12, петля CD содержит SEQ ID NO: 13, петля DE содержит SEQ ID NO: 14, петля EF содержит SEQ ID NO: 15 и петля FG содержит SEQ ID NO: 16. В аспектах каркас Tn3 содержит или состоит из SEQ ID NO: 1.

[0058] Рецептор CD40 является членом семейства рецепторов TNF, экспрессируемых на цитоплазматической мембране антигенстимулированных В-клеток, макрофагов и дендритных клеток. Рецептор CD40 функционирует для обеспечения костимулирующего сигнала для В-клеток, которые связали антиген. Когнатным лигандом

CD40 является CD40L (также известный как CD154), который экспрессируется на цитоплазматической мембране Т-клеток и других типов клеток, включая тромбоциты.

[0059] В аспектах субъекты с RA содержат общий вариант локуса CD40, который повышает риск развития RA. Аллель риска RA представляет собой аллель с приобретением функции, который повышает количество CD40 на поверхности по меньшей мере первичных В-лимфоцитов человека. В аспектах экспрессия CD40L на CD4+ Т-хелперных клетках также повышается у субъектов с активным RA по сравнению с контрольными субъектами. В совокупности эти наблюдения позволяют предположить, что ингибирование пути CD40L/CD40 может быть полезным при RA.

Каркасы Tn3, содержащие CD40L-специфичную мономерную субъединицу

[0060] В данном документе представлены композиции, которые связывают CD40L. В аспектах представленные композиции содержат антагонисты CD40L. В аспектах в данном документе представлены композиции, которые содержат каркас Tn3, содержащий CD40L-специфичную мономерную субъединицу (например, «каркас Tn3»). В аспектах в данном документе представлены композиции, которые содержат каркас Tn3, содержащий две CD40L-специфичные мономерные субъединицы.

[0061] В аспектах мономерная субъединица CD40L каркаса Tn3 содержит семь бета-цепей, обозначенных A, B, C, D, E, F и G, и шесть областей петель, обозначенных AB, BC, CD, DE, EF и FG. В аспектах каркас Tn3 содержит одну CD40L-специфичную мономерную субъединицу. В аспектах каркас Tn3 содержит две CD40L-специфичные мономерные субъединицы. В аспектах две CD40L-специфичные мономерные субъединицы соединены в тандем. В аспектах две CD40L-специфичные мономерные субъединицы соединены посредством линкера. В других аспектах линкер содержит пептидный линкер, который может представлять собой гибкий пептидный линкер. В аспектах пептидный линкер содержит последовательность $(G_mX)_n$, где X представляет собой серин (S), аланин (A), глицин (G), лейцин (L), изолейцин (I) или валин (V); m и n представляют собой целые значения; m равно 1, 2, 3 или 4; и n равно 1, 2, 3, 4, 5, 6 или 7.

[0062] В аспектах каркас Tn3 содержит линкер, который содержит функциональный фрагмент. В аспектах этот функциональный фрагмент представляет собой иммуноглобулин или его фрагмент. В аспектах этот иммуноглобулин или его фрагмент содержит Fc-домен. В аспектах этот Fc-домен не может индуцировать по меньшей мере одну FcγR-опосредованную эффекторную функцию (например, Fc-дефицитную). В аспектах эта по меньшей мере одна эффекторная функция, опосредованная FcγR, представляет собой антителозависимую клеточную цитотоксичность (ADCC).

[0063] В аспектах каркас Tn3 содержит семь бета-цепей, обозначенных A, B, C, D, E, F и G, и шесть областей петель, обозначенных AB, BC, CD, DE, EF и FG, где петля AB содержит или состоит из SEQ ID NO: 11, петля BC содержит или состоит из SEQ ID NO: 12, петля CD содержит или состоит из SEQ ID NO: 13, петля DE содержит или состоит из SEQ ID NO: 14, петля EF содержит или состоит из SEQ ID NO: 15 и петля FG содержит

или состоит из SEQ ID NO: 16. В аспектах каркас Tn3 содержит или состоит из SEQ ID NO: 1. В аспектах бета-цепь А содержит или состоит из SEQ ID NO: 5, бета-цепь В содержит или состоит из SEQ ID NO: 6, бета-цепь С содержит или состоит из SEQ ID NO: 17, бета-цепь D содержит или состоит из SEQ ID NO: 18, бета-цепь Е содержит или состоит из SEQ ID NO: 19, бета-цепь F содержит или состоит из SEQ ID NO: 20 и бета-цепь G содержит или состоит из SEQ ID NO: 21.

[0064] В аспектах один или более CD40L-специфичных мономеров Tn3 имеют бета-цепь А, содержащую или состоящую из IEV (SEQ ID NO: 5), RLDAPSQIEV (SEQ ID NO: 23) или SQIEV (SEQ ID NO: 24). В аспектах каркас Tn3 может содержать один или более CD40L-специфичных мономеров Tn3, имеющих одинаковые или разные последовательности бета-цепи А. Например, первая бета-цепь А CD40L-специфичного мономера Tn3 может содержать или состоять из IEV (SEQ ID NO: 5), а вторая бета-цепь А CD40L-специфичного мономера Tn3 может содержать или состоять из RLDAPSQIEV (SEQ ID NO: 23) или SQIEV (SEQ ID NO: 24).

[0065] Каркас Tn3 может иметь аминокислотную последовательность, показанную в SEQ ID NO: 1 и описанную выше, или он может иметь изменения в одном или более аминокислотных остатках по сравнению с аминокислотной последовательностью, как показано в SEQ ID NO: 1. Например, если каркас Tn3 имеет изменения аминокислотной последовательности по сравнению с теми, которые показаны в SEQ ID NO: 1, изменения могут относиться к одному из линкеров. Каркас Tn3 содержит линкер Gly15, разделяющий два CD40L-специфичных мономера, и линкер Gly10, разделяющий CD40L-специфичный мономер от последовательности HSA. Оба или один из этих линкеров могут быть изменены и могут быть замещены аминокислотной последовательностью $(G_mX)_n$, где X представляет собой серин (S), аланин (A), глицин (G), лей (L), изолейцин (I) или валин (V); m и n представляют собой целые значения; m равно 1, 2, 3 или 4; и n равно 1, 2, 3, 4, 5, 6 или 7. Например, один или оба линкера могут быть изменены, чтобы иметь аминокислотную последовательность, которая содержит одно из GGGGSGGGGS (SEQ ID NO: 7), GGGGSGGGGSGGGGS (SEQ ID NO: 8), GGGGGGGGGG (SEQ ID NO: 9) или GGGGGGGGGGGGGGGG (SEQ ID NO: 10). Если каркас Tn3 имеет аминокислотную последовательность, соответствующую аминокислотной последовательности, представленной в SEQ ID NO: 1, это может быть связано с изменением или изменениями в аминокислотной последовательности HSA, слитой с двумя CD40L-специфичными мономерами. HSA, слитый с двумя CD40L-специфичными мономерами, может быть изменен по сравнению с HSA, слитым с двумя CD40L-специфичными мономерами Tn3, за исключением по меньшей мере одной аминокислотной замены, пронумерованной относительно положения в полноразмерном зрелом HSA, в положении, выбранном из группы, состоящей из 407, 415, 463, 500, 506, 508, 509, 511, 512, 515, 516, 521, 523, 524, 526, 535, 550, 557, 573, 574 и 580; где по меньшей мере одна аминокислотная замена не содержит замены лизина (K) на глутаминовую кислоту (E) в положении 573.

[0066] Иллюстративные последовательности каркаса Tn3 показаны в **таблице 1**. В

аспектах каркас Tn3 содержит по меньшей мере приблизительно или по большей мере приблизительно 50%, 55%, 60%, 65%, 70%, 75%, 80%, 85%, 90%, 95%, 96%, 97%, 98%, 99% или до приблизительно 100% идентичности с любой из SEQ ID NO: 1 - SEQ ID NO: 25, показанных в **таблице 1**. В аспектах любая из последовательностей из **таблицы 1** может быть модифицирована. В аспектах модификация включает одно или более усечений, делеций, вставок и их комбинаций. Модификация может произойти в любом из остатков, представленных в **таблице 1**, и в любом количестве остатков из **таблицы 1**. В аспектах модификация может содержать 1-3, 1-5, 1-10, 1-20, 3-8, 3-10, 3-15, 5-8, 5-10 или 5-20 остатков. В аспектах модификация может происходить в остатках в количестве до 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 11, 12, 13, 14, 15, 20, 30, 40, 50, 60, 70, 80, 90, 100, 200, 300, 400 или 450.

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

SEQ ID NO	ID	Последовательность
1	VIB4920 (342-G15-342-G10-HSAC34S, бивалентная конструкция 2 - все линкеры GLY HSA подчеркнуты)	<u>SQIEVKDVTDTTALITWSDDFGEYVWCELTYGIKDVPGDRTTI</u> <u>DLWYHHAHYSIGNLKPDTYEYVSLICRSGDMSSNPAKETFTTG</u> <u>GGGGGGGGGGGGGGGRLDAPSQIEVKDVTDTTALITWSDDFG</u> <u>EYVWCELTYGIKDVPGDRTTIDLWYHHAHYSIGNLKPDTYEY</u> <u>VSLICRSGDMSSNPAKETFTTGGGGGGGGGGGDAHKSEVAHRF</u> <u>KDLGEENFKALVLI AFAQYLQQSPFEDHVKLVNEVTEFAKTC</u> <u>VADESAENCDKSLHTLFGDKLCTVATLRETYGEMADCCAQK</u> <u>EPERNECFLQHKDDNPNLRLVRPEVDVMCTAFHDNEETFLK</u> <u>KYLYEIAARRHPYFYAPELFFAKRYKAAFTECCQAADKAACL</u> <u>LPKLDEL RDEGKASSAKQRLK CASLQKFGERAFKAWAVARLS</u> <u>QRFPKAEFAEVSKLVTDLTKVHTECCHGDLLECADDRADLAK</u> <u>YICENQDSISSKLKECCEKPLLEKSHCIAEVENDEMPADLPSLA</u> <u>ADFVESKDVCKNYAEAKDVFLGMFLYEYARRHPDYSVLLLL</u> <u>RLAKTYETTLEKCCAAADPHECYAKVFDEFKPLVEEPQNLIK</u> <u>QNCELFEQLGEYKFQNALLVRYTKKVPQVSTPTLVEVSRNLG</u> <u>KVGSKCCCKHPEAKRMPCAEDYLSVVLNQLCVLHEKTPVSDR</u> <u>VTKCTESLVNRRPCFSALEVDETYVPKEFNAETFTFHADICT</u> <u>LSEKERQIKKQTALVELVKHKPKATKEQLKAVMDDFAAFVE</u> <u>KCCKADDKETCFAEEGKKLVAASQAALGL</u>
2	CD40L- специфичный	IEVKDVTDTTALITWSDDFGEYVWCELTYGIKDVPGDRTTIDL WYHHAHYSIGNLKPDTYEYVSLICRRGDMSSNPAKETFTT

- мономер Tn3 со
зрелым
вариантом
аффинности
Клон 342 -
зрелый вариант
аффинности
(с петлей
FG/WT; без N-
конц. А, С-
конц. линкера и
тэга His8)
CD40L-
специфичный
мономер Tn3 со
зрелым
вариантом
аффинности
- 3 Клон 342 -
зрелый вариант
аффинности
(с вариантом
петли FG, RR->
RS
подчеркнуто)
- 4 Вариант
сывороточного
альбумина
человека
- IEVKDVTDTTALITWSDDFGEYVWCELTYGIKDVPGDRTTIDL
WYHHAHYSIGNLKPDT EYEVSLICSGDMSSNPAKETFTT
- DAHKSEVAHRFKDLGEEFNKALVLI AFAQYLQQSPFEDHVKL
VNEVTEFAKTCVADESAENC DKSLHTLFGDKLCTVATLRETY
GEMADCCA KQEPERNECFLQHKDDNP NLPRLVRPEVDMCT
AFHDNEETFLKKYLYE IARRHPYFYAPELLFFAKRYKAAFTEC
CQAADKAACLLPKLDEL RDEGKASSAKQRLK CASLQKFGER
AFKAWAVARLSQRFPKAEFAEVSKLVTD LTKVHTECCHGDLL
ECADDRADLAKYICENQDSISSKLKECCEKPLLEKSHCIAEVE
NDEMPADLPSLAADFVESKDVCKNYAEAKDVFLGMFLYEYA
RRHPDYSV VLLLRLAKTYETTLEKCCAAADPHECYAKVFDEF
KPLVEEPQNLIKQNC ELF EQLGEYKFQNALLVRYTKKVPQVST

PTLVEVSRNLGKVGSKCCKHPEAKRMPCAEDYLSVVLNQLC
 VLHEKTPVSDRVTKCCTESLVNRRPCFSALEVDETYVPKEFNA
 ETFTFHADICTLSEKERQIKKQTALVELVKHKPKATKEQLKAV
 MDDFAAFVEKCKADDKETCFAEEGKKLVAASQAALGL

Бета-цепь «А» в

5 CD40L- IEV
 специфичном
 мономере

Бета-цепь «В» в

6 CD40L- ALITW
 специфичном
 мономере

7 Линкер GGGGSGGGGS
 8 Линкер GGGGSGGGGSGGGGS
 9 Линкер GGGGGGGGGG
 10 Линкер GGGGGGGGGGGGGGGG
 11 Петля АВ KDVTDTT
 12 Петля ВС SDDFGEYVW
 13 Петля CD KDVPGDR
 14 Петля DE WYHHAH
 15 Петля EF GNLKPDTE
 16 Петля FG RSGDMSSNPA

Бета-цепь «С» в

17 CD40L- CELTYGI
 специфичном
 мономере

Бета-цепь «D» в

18 CD40L- TTIDL
 специфичном
 мономере

Бета-цепь «Е» в

19 CD40L- YSI
 специфичном
 мономере

20 Бета-цепь «F» в YEVS LIC

- CD40L-
специфичном
мономере
Бета-цепь «G» в
- 21 CD40L- KETFTT
специфичном
мономере
- CD40L-
специфичный
мономер Tn3
клон 342 -
- 22 вариант SQIEVKDVTDTTALITWSDDFGHEYVWCELTYGIKDVPGDRTTI
(с вариантом DLWYHHAHYSIGNLKPDT EYEVS LICRSGDMSSNPAKETFTT
петли FG, RR->
RS
подчеркнуто)
Последовательн
ость бета-цепи
- 23 «A» в CD40L- RLDAPSQIEV
специфичном
мономере
Бета-цепь «A» в
- 24 CD40L- SQIEV
специфичном
мономере
- CD40L- RLDAPSQIEVKDVTDTTALITWSDDFGHEYVWCELTYGIKDVP
- 25 специфичный GDRTTIDLWYHHAHYSIGNLKPDT EYEVS LICRSGDMSSNPAK
мономер Tn3 ETFTT

[0067] В аспектах композиции по настоящему изобретению могут содержать любую из аминокислотных последовательностей, как описано в международных заявках №№ PCT/US2012/059477 и PCT/US2019/052997, которые включены в данный документ посредством ссылки во всей своей полноте. В аспектах представленные композиции могут содержать аминокислотную последовательность, показанную в SEQ ID NO: 1 (обозначаемую в данном документе VIB4920). VIB4920 содержит бивалентный CD40L-специфичный белок Tn3, слитый с белком HSA.

[0068] Если каркас Tn3 имеет изменения аминокислотной последовательности по

сравнению с показанными в SEQ ID NO: 1, изменения могут касаться аминокислотной последовательности одного или обоих CD40L-специфичных мономеров Tn3, при условии, что это не оказывает неблагоприятного воздействия на эффективность каркаса Tn3 *in vivo*, например, изменение аминокислотной последовательности таким образом, что один или оба CD40L-специфичных мономера Tn3 имеют аминокислотную последовательность, как показано в SEQ ID NO: 2, SEQ ID NO: 3, SEQ ID NO: 22 и SEQ ID NO: 25. В аспектах первые один или два N-концевых аминокислотных остатка (SQ) могут отсутствовать и/или быть замещены альтернативными аминокислотными остатками.

[0069] В некоторых аспектах каркас Tn3 содержит по меньшей мере одну CD40L-специфичную мономерную субъединицу, связанную с гетерологичным фрагментом. В аспектах этот гетерологичный фрагмент выбран из группы, состоящей из: белка, пептида, белкового домена, линкера, лекарственного средства, токсина, цитотоксического средства, средства визуализации, радионуклида, радиоактивного соединения, органического полимера, неорганического полимера, полиэтиленгликоля (PEG), биотина, альбумина, FcRn-связывающей части HSA, антитела или его фрагмента, альбумин-связывающего домена, фермента, лиганда, рецептора, связывающего пептида, отличного от FnIII каркаса, эпитопного тэга, рекомбинантного полипептидного полимера, цитокина и комбинации двух или более указанных фрагментов. В аспектах гетерологичный фрагмент представляет собой альбумин, и альбумин включает сывороточный альбумин человека. В аспектах гетерологичный фрагмент представляет собой антитело. В аспектах антитело выбрано из группы, состоящей из: Fc-домена антитела, фрагмента антитела и одноцепочечного антитела.

[0070] В аспектах гетерологичный фрагмент представляет собой визуализирующее средство; например, радионуклид или биотин. В аспектах гетерологичный фрагмент представляет собой лекарственное средство; например, цитотоксическое средство или радиоактивное соединение.

[0071] В аспектах гетерологичный фрагмент содержит PEG. В аспектах каркас Tn3 содержит по меньшей мере одну CD40L-специфичную мономерную субъединицу, слитую или конъюгированную непосредственно или посредством линкера с PEG. В аспектах обе CD40L-специфичные мономерные субъединицы слиты, конъюгированы или соединены посредством линкера с PEG. В аспектах каркас Tn3 содержит по меньшей мере одну (например, две) CD40L-специфичную мономерную субъединицу, слитую или конъюгированную непосредственно или посредством линкера с PEG.

[0072] В аспектах гетерологичный фрагмент содержит альбумин. В аспектах каркас Tn3 содержит по меньшей мере одну CD40L-специфичную мономерную субъединицу, слитую или конъюгированную непосредственно или посредством линкера с альбумином. В аспектах этот альбумин представляет собой HSA. В аспектах этот HSA представляет собой вариант HSA. В аспектах аминокислотная последовательность варианта HSA представляет собой SEQ ID NO: 4. В аспектах вариант HSA имеет по меньшей мере одно улучшенное свойство по сравнению с нативным HSA или фрагментом нативного HSA. В

аспектах аминокислотная последовательность варианта HSA представляет собой SEQ ID NO: 4 или последовательность, имеющую по меньшей мере приблизительно 80%, 85%, 90%, 95%, 96%, 97%, 98%, 99% или до 100% идентичности с SEQ ID NO: 4. В аспектах улучшенное свойство представляет собой измененный период полужизни в плазме крови по сравнению с периодом полужизни в плазме крови нативного HSA или фрагмента нативного HSA. В аспектах измененный период полужизни в плазме крови представляет собой более длительный период полужизни в плазме крови по сравнению с периодом полужизни в плазме крови нативного HSA или фрагмента нативного HSA. В аспектах измененный период полужизни в плазме крови представляет собой более короткий период полужизни в плазме крови по сравнению с периодом полужизни в плазме крови нативного HSA или фрагмента нативного HSA.

Введение дозы

[0073] В аспектах любую из композиций, содержащих каркас Tn3 по настоящему изобретению, можно вводить в любой форме. В аспектах каркас Tn3 вводят внутривенно, подкожно, перорально, внутримышечно, интратекально, сублингвально, ректально, вагинально, наочно, системно, местно, чрескожно или посредством ингаляции. В аспектах каркас Tn3 вводят внутривенно. В аспектах каркас Tn3 вводят посредством внутривенной инфузии.

[0074] Каркас Tn3 по настоящему изобретению можно вводить в любой дозе. В аспектах каркас Tn3 вводят в дозе от приблизительно: 800 мг, 850 мг, 900 мг, 950 мг, 1000 мг, 1050 мг, 1100 мг, 1150 мг, 1200 мг, 1250 мг, 1300 мг, 1350 мг, 1400 мг, 1450 мг, 1500 мг, 1550 мг, 1600 мг, 1650 мг, 1700 мг, 1750 мг, 1800 мг, 1850 мг, 1900 мг, 1950 мг, 2000 мг, 2050 мг, 2100 мг, 2150 мг, 2200 мг, 2250 мг, 2300 мг, 2350 мг, 2400 мг, 2450 мг, 2500 мг, 2550 мг, 2600 мг, 2650 мг, 2700 мг, 2750 мг, 2800 мг, 2850 мг, 2900 мг, 2950 мг, 3000 мг, 3050 мг, 3100 мг, 3150 мг, 3200 мг, 3250 мг, 3300 мг, 3350 мг, 3400 мг, 3450 мг, 3500 мг, 3550 мг, 3600 мг, 3650 мг, 3700 мг, 3750 мг, 3800 мг, 3850 мг, 3900 мг, 3950 мг, 4000 мг, 4050 мг, 4100 мг, 4150 мг, 4200 мг, 4250 мг, 4300 мг, 4350 мг, 4400 мг, 4450 мг, 4500 мг, 4550 мг, 4600 мг, 4650 мг, 4700 мг, 4750 мг, 4800 мг, 4850 мг, 4900 мг, 4950 мг или приблизительно 5000 мг. Любая из вышеупомянутых дозировок может представлять собой эффективную дозировку для способа, включающего лечение, снижение или устранение.

[0075] В аспектах каркас Tn3 вводят в дозе приблизительно: 800-5000 мг, 900-4900 мг, 1000-4800 мг, 1100-4700 мг, 1200-4600 мг или 1300-4500 мг. В некоторых аспектах каркас Tn3 вводят в дозе, выбранной из группы, состоящей из: 1300 мг, 1350 мг, 1400 мг, 1450 мг, 1500 мг, 1550 мг, 1600 мг, 1650 мг, 1700 мг, 1750 мг, 1800 мг, 1850 мг, 1900 мг, 1950 мг, 2000 мг, 2050 мг, 2100 мг, 2150 мг, 2200 мг, 2250 мг, 2300 мг, 2350 мг, 2400 мг, 2450 мг, 2500 мг, 2550 мг, 2600 мг, 2650 мг, 2700 мг, 2750 мг, 2800 мг, 2850 мг, 2900 мг, 2950 мг, 3000 мг, 3050 мг, 3100 мг, 3150 мг, 3200 мг, 3250 мг, 3300 мг, 3350 мг, 3400 мг, 3450 мг, 3500 мг, 3550 мг, 3600 мг, 3650 мг, 3700 мг, 3750 мг, 3800 мг, 3850 мг, 3900 мг, 3950 мг, 4000 мг, 4050 мг, 4100 мг, 4150 мг, 4200 мг, 4250 мг, 4300 мг, 4350 мг, 4400 мг,

4450 мг и 4500 мг. В аспектах каркас Tn3 вводят в дозе, выбранной из группы, состоящей из: 1500 мг и 3000 мг. В аспектах каркас Tn3 вводят в дозе приблизительно 1500 мг. В аспектах каркас Tn3 вводят в дозе приблизительно 3000 мг.

Частота введения дозы

[0076] В аспектах каркас Tn3 по настоящему изобретению вводят по схеме, которая обеспечивает оптимальные результаты. В аспектах каркас Tn3 вводят субъекту, нуждающемуся в этом, приблизительно один раз в неделю, приблизительно два раза в неделю, приблизительно каждые две недели, приблизительно один раз в месяц, приблизительно каждые два месяца, приблизительно каждые 3 месяца, приблизительно каждые 12 недель, приблизительно каждые пятнадцать недель, приблизительно каждые шестнадцать недель, приблизительно каждые четыре месяца, приблизительно каждые пять месяцев, приблизительно каждые шесть месяцев или один раз в полгода.

[0077] Любое количество введений может быть предоставлено субъекту, нуждающемуся в этом. В аспектах субъекту вводят эффективную дозу приблизительно каждые день 1, день 2, день 3, день 4, день 5, день 6, 1 неделю, 2 недели, 3 недели, 4 недели, 5 недель, 6 недель, 7 недель, 8 недель, 9 недель, 10 недель, 11 недель, 12 недель, 3 месяца, 4 месяца, 5 месяцев, 6 месяцев, 7 месяцев, 8 месяцев, 9 месяцев, 10 месяцев, 11 месяцев, 1 год, 2 года, 3 года, 4 года или 5 лет или до конца жизни субъекта после начала лечения. В аспектах субъект получает эффективную дозу в день 1, день 15, день 29 и день 57 после начала лечения. В аспектах субъект получает эффективную дозу на неделе 0, неделе 2, неделе 4, неделе 8 и неделе 12 после начала лечения. В аспектах субъект получает 1500-3000 мг каркаса Tn3 в день 1, день 15, день 29 и день 57 после начала лечения. В аспектах субъекту, нуждающемуся в этом, вводят 1500 мг каркаса Tn3 в день 1, день 15, день 29 и день 57 после начала лечения. В аспектах субъекту, нуждающемуся в этом, вводят 1500 мг каркаса Tn3 в день 1 и день 57 после начала лечения. В аспектах субъекту, нуждающемуся в этом, вводят 3000 мг каркаса Tn3 в день 1, день 15, день 29 и день 57 после начала лечения. В аспектах субъекту, нуждающемуся в этом, вводят 3000 мг каркаса Tn3 в день 1 и день 57 после начала лечения, а затем каждые 6 месяцев по мере необходимости. В аспектах субъекту, нуждающемуся в этом, вводят 1500 мг каркаса Tn3 на неделях 0, 2, 4, 8 и 12 после начала лечения. В аспектах введение включает индукционную дозу, например, 1500 мг каркаса Tn3, на неделях 0, 2, 4, 8 и 12 после начала лечения. Любое из вышеупомянутых введений может отклоняться на приблизительно 0-5 дней, 0-4 дня, 0-3 дня, 0-2 дня или на приблизительно 1 день.

[0078] В аспектах индукционная доза включает введение каркаса Tn3 один раз приблизительно каждые 2 недели в количестве по меньшей мере 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9 или до приблизительно 10 доз. В аспектах индукционная доза включает введение каркаса Tn3 один раз приблизительно каждые 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9 или 10 недель в количестве по меньшей мере приблизительно 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9 или до приблизительно 10 доз. В аспектах индукционная доза включает введение каркаса Tn3 один раз приблизительно каждые 2 недели в количестве по меньшей мере 3 доз.

[0079] В аспектах каркас Tn3 вводят в дозе приблизительно 3000 мг каждые три месяца или ежеквартально.

[0080] В аспектах ежеквартальное введение любой из представленных композиций может быть таким же эффективным, как и более частое введение в той же дозировке, с дополнительным преимуществом, требующем меньше вмешательств для субъекта, подлежащего лечению. Действительно, ежеквартальные режимы введения могут обеспечить более продолжительное лечение по сравнению с другими сопоставимыми режимами, требующими более частого введения дозы, как это определено любой из методологий, представленных в данном документе (например, скорректированное среднее изменение от исходного уровня и т.п.).

[0081] В аспектах введение представляет собой ежеквартальное введение приблизительно 3000 мг каркаса Tn3.

[0082] В аспектах поддерживающая доза включает введение каркаса Tn3 один раз приблизительно каждые 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9 или 10 недель в количестве по меньшей мере 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9 или до приблизительно 10 доз. В аспектах поддерживающая доза включает введение каркаса Tn3 один раз приблизительно каждые 4 недели в количестве по меньшей мере 4 доз.

[0083] В аспектах субъект получает эффективную дозу каркаса Tn3 в день 1, день 15 (± 1 день), день 29 (± 3 дня) и день 57 (± 3 дня) после начала лечения. В аспектах субъекту, нуждающемуся в этом, вводят 1500 мг каркаса Tn3 в день 1, день 15 (± 1 день), день 29 (± 3 дня) и день 57 (± 3 дня) после начала лечения, а затем каждые 6 месяцев по мере необходимости. В аспектах субъекту, нуждающемуся в этом, вводят 1500 мг каркаса Tn3 в день 1, день 15 (± 1 день) и день 29 (± 3 дня) после начала лечения. В аспектах субъекту, нуждающемуся в этом, вводят 1500 мг каркаса Tn3 в день 1 и день 57 (± 3 дня) после начала лечения. В аспектах субъекту, нуждающемуся в этом, вводят 3000 мг каркаса Tn3 в день 1, день 15 (± 1 день), день 29 (± 3 дня) и день 57 (± 3 дня) после начала лечения, а затем каждые 6 месяцев по мере необходимости. В аспектах субъекту, нуждающемуся в этом, вводят 3000 мг каркаса Tn3 в день 1, день 15 (± 1 день) и день 29 (± 3 дня) после начала лечения. В аспектах субъекту, нуждающемуся в этом, вводят 3000 мг каркаса Tn3 в день 1 и день 57 (± 3 дня) после начала лечения, а затем каждые 6 месяцев по мере необходимости. В аспектах 3000 мг каркаса Tn3 вводят каждые 3 месяца.

[0084] В аспектах каркас Tn3 вводят в дозе приблизительно 1500 мг один раз приблизительно каждые 2 недели в количестве по меньшей мере 2 доз, а затем вводят приблизительно один раз в месяц. В аспектах каркас Tn3 вводят в дозе приблизительно 1500 мг один раз приблизительно каждые 2 недели в количестве по меньшей мере 3 доз, а затем вводят приблизительно один раз в месяц. В аспектах каркас Tn3 вводят в дозе приблизительно 1500 мг один раз приблизительно каждый месяц, один раз приблизительно каждые два месяца или один раз приблизительно каждые три месяца. В аспектах каркас Tn3 вводят в дозе приблизительно 3000 мг один раз приблизительно каждый месяц, один раз приблизительно каждые два месяца или один раз приблизительно

каждые три месяца. В аспектах каркас Tn3 вводят в количестве двух или более доз.

[0085] В аспектах субъекту, нуждающемуся в этом, вводят эффективную дозу каркаса Tn3 один раз каждые 2-4 недели. В аспектах субъекту, нуждающемуся в этом, вводят эффективную дозу каркаса Tn3 один раз каждые 2 недели или 4 недели. В аспектах субъекту, нуждающемуся в этом, вводят 1500 мг каркаса Tn3 один раз каждые 2 недели в количестве по меньшей мере 3 доз, один раз каждые 4 недели в количестве по меньшей мере 4 доз, один раз каждые 4 недели в количестве по меньшей мере 5 доз или их комбинацию. В аспектах субъекту, нуждающемуся в этом, вводят 3000 мг каркаса Tn3 один раз каждые 2 недели в количестве по меньшей мере 3 доз, один раз каждые 4 недели в количестве по меньшей мере 4 доз, один раз каждые 4 недели в количестве по меньшей мере 5 доз или их комбинации. В аспектах субъекту, нуждающемуся в этом, вводят эффективную дозу каркаса Tn3 в качестве индукционной дозы и затем в качестве поддерживающей дозы.

[0086] В аспектах каркас Tn3 по настоящему изобретению содержит SEQ ID NO: 1. Каркас Tn3, содержащий SEQ ID NO: 1, можно вводить субъекту, нуждающемуся в этом, в эффективной дозе приблизительно 1500 мг каждые 2 недели в количестве по меньшей мере 3 доз, один раз каждые 4 недели в количестве по меньшей мере 4 доз, один раз в 4 недели в количестве по меньшей мере 5 доз или их комбинации. В аспектах каркас Tn3 содержит SEQ ID NO: 1 можно вводить субъекту, нуждающемуся в этом, в эффективной дозе приблизительно 3000 мг один раз каждые 2 недели в количестве по меньшей мере 3 доз, один раз каждые 4 недели в количестве по меньшей мере 4 доз, один раз каждые 4 недели в количестве по меньшей мере 5 доз или их комбинации. В аспектах субъекту, нуждающемуся в этом, вводят эффективную дозу каркаса Tn3, содержащего SEQ ID NO: 1 в качестве индукционной дозы и затем в качестве поддерживающей дозы.

Способы лечения

[0087] В аспектах в данном документе способы направлены на лечение, уменьшение или устранение RA. В аспектах способ включает введение каркаса Tn3 по настоящему изобретению. В аспектах каркас Tn3 применяют для лечения RA. В аспектах каркас Tn3 вводят субъекту, нуждающемуся в этом, для лечения RA с использованием любых схем дозирования, раскрытых в данном документе. В аспектах каркас Tn3 вводят в дозе приблизительно 1500 мг один раз приблизительно каждые 2 недели в количестве по меньшей мере 2 доз, а затем вводят приблизительно один раз в месяц. В аспектах каркас Tn3 вводят в дозе приблизительно 1500 мг один раз приблизительно каждые 2 недели в количестве по меньшей мере 3 доз, а затем вводят приблизительно один раз в месяц. В аспектах каркас Tn3 вводят в дозе приблизительно 1500 мг один раз приблизительно каждый месяц, один раз приблизительно каждые два месяца или один раз приблизительно каждые три месяца. В аспектах каркас Tn3 вводят в дозе приблизительно 3000 мг один раз приблизительно каждый месяц, один раз приблизительно каждые два месяца или один раз приблизительно каждые три месяца. В аспектах каркас Tn3 вводят в количестве двух или более доз.

[0088] В аспектах способов, раскрытых в данном документе, субъекту, нуждающемуся в этом, вводили одно или более средств стандартной терапии для лечения РА до введения каркаса Tn3. В аспектах стандартная терапия включает противовоспалительное средство, противоболевое средство, а также режим снижения инвалидности, ассоциированной с РА. В аспектах субъект продолжает получать один или более предшествующих средств терапии при введении каркаса Tn3. В аспектах стандартную терапию назначают в качестве второй терапии. В аспектах любое из указанных ниже средств терапии можно комбинировать в терапевтическом режиме лечения РА. В аспектах субъекта лечат как каркасом Tn3, так и TNFi. В аспектах каркас Tn3 и TNFi можно вводить с интервалом в один день, но не в один и тот же день.

[0089] В аспектах любой из упомянутых средств терапии комбинируют как часть режима лечения или комбинированной терапии. Например, противовоспалительные лекарственные препараты, включая нестероидные противовоспалительные лекарственные средства, а также системные и внутрисуставные кортикостероиды, можно применять в комбинации с DMARD. В аспектах каркас Tn3 вводят последовательно с любым средством терапии, раскрытым в данном документе. В аспектах каркас Tn3 обычно можно вводить одновременно с любым вторым средством терапии, раскрытым в данном документе. В аспектах субъекту, нуждающемуся в этом, вводили любое средство стандартной терапии для лечения РА до введения каркаса Tn3.

[0090] В аспектах каркас Tn3 вводят субъекту, нуждающемуся в этом. В аспектах субъект, нуждающийся в этом, имеет РА с умеренной активностью заболевания. В аспектах субъект, нуждающийся в этом, имеет РА с высокой активностью заболевания. Умеренная или высокая активность заболевания определяется как наличие у субъекта упрощенного индекса активности заболевания (SDAI), превышающего или равного 17, несмотря на предшествующее лечение TNFi в течение по меньшей мере 12 недель. В аспектах TNFi может быть выбран из группы, состоящей без ограничения из инфликсимаба, голимумаба, цертолизумаба, этанерцепта и адалимумаба. Предпочтительно способы и композиции, раскрытые в данном документе, эффективны для достижения низкой активности заболевания, определяемой SDAI, меньшим или равным 11, через 16 недель лечения. В аспектах способы и композиции, раскрытые в данном документе, эффективны для достижения устойчивой ремиссии, определяемой SDAI, меньшим или равным 3,3, измеренным между 16 и 40 неделями лечения. В аспектах способ позволяет постепенно уменьшать TNFi в ходе лечения каркасом Tn3. В аспектах лечение TNFi может быть остановлено.

[0091] Противовоспалительное средство

[0092] В аспектах субъекту вводят противовоспалительное средство. В аспектах противовоспалительное средство включает нестероидное противовоспалительное средство (NSAID). Иллюстративные NSAID выбраны из группы, состоящей из: ибупрофена, напроксена, целекоксиба, диклофенака, дифлунизала, этодолака, индометацина, кетопрофена, кеторолака, набуметона, оксапрозина, пироксикама,

сальсалата, сулиндака, толметина и их комбинаций.

[0093] Противоболевое средство

[0094] В аспектах субъекту вводят противоболевое средство. Противоболевые средства включают NSAID, ацетаминофен, кортикостероид, опиоид (например, кодеин, фентанил, викодин, морфин, оксикодон, перкоцет), антидепрессант, антигистаминное средство (например, димедрол или цетиризин и т.п.), противосудорожное средство, лидокаин и их комбинации. В аспектах противоболевое средство представляет собой антигистаминное средство. В аспектах противоболевое средство представляет собой ацетаминофен.

[0095] *Противоревматическое средство, модифицирующее заболевание (DMARD)*. NSAID можно применять как противоболевые средства, так и противовоспалительные средства. Кортикостероиды можно применять как противоболевые средства, так и противовоспалительные средства.

[0096] В аспектах субъекту назначают режим для снижения инвалидности, ассоциированной с RA. В аспектах субъекту вводят противоревматическое средство, модифицирующее заболевание (DMARD). В аспектах DMARD представляет собой сDMARD. В аспектах DMARD представляет собой bDMARD. Иллюстративные bDMARD могут представлять собой TNFi; например, выбранные из группы, состоящей из этанерцепта, инфликсимаба, адалимумаба, цертолизумаба и голимумаба. В аспектах TNFi представляет собой этанерцепт или адалимумаб.

[0097] Подходящие сDMARD выбраны из группы, состоящей из: метотрексата (MTX), гидроксихлорохина (плаквенила), лефлуномида (аравы), сульфасалазина (азульфидина) и их комбинаций. В некоторых аспектах сDMARD выбрано из группы, состоящей из: метотрексата, сульфасалазина, лефлуномида и гидроксихлорохина. В аспектах режим снижения инвалидности включает хирургическое вмешательство. В аспектах субъект может подвергаться хирургическому вмешательству по замене сустава. Любая часть тела может быть подвергнута хирургическому вмешательству, включая без ограничения бедра, колени, плечи, локти, лодыжки, пальцы и их комбинации. В аспектах также выполняется хирургическое вмешательство по сращению суставов. В аспектах режим включает физиотерапию. В аспектах режим включает когнитивную терапию. В аспектах режим включает физические упражнения.

[0098] Кортикостероид

[0099] В аспектах субъекту вводят кортикостероид. В аспектах кортикостероид включает глюкокортикоид. Глюкокортикоиды (GC) представляют собой стероидные гормоны, применяемые для лечения воспалений, аутоиммунных заболеваний и/или рака. Для проявления своих широких физиологических и терапевтических эффектов GC связываются с рецептором GC (GR), который принадлежит к суперсемейству ядерных рецепторов факторов транскрипции. В аспектах один или более GC вводят субъекту, нуждающемуся в этом. В аспектах один или более GC выбраны из группы, состоящей из: триамцинолона, метилпреднизолона, будесонида, дексаметазона, триамцинолона,

преднизона, гидрокортизона, дексаметазона, бетаметазона, преднизолона, дефлазакорта и их комбинаций. В аспектах GC представляет собой преднизон. В аспектах GC представляет собой метилпреднизолон.

[0100] Средство, модифицирующее иммунную систему

[0101] В аспектах средство, модифицирующее иммунную систему, включает средство, модифицирующее клетки, интерлейкин или модификатор пути. В аспектах средство, модифицирующее иммунную систему, представляет собой средство, модифицирующее клетки. В аспектах средство, модифицирующее клетки, модифицирует В-клетки или Т-клетки. В аспектах средство, модифицирующее клетки, модифицирует В-клетки и выбрано из группы, состоящей без ограничения из ритуксимаба, офатумумаба, обинутумаба и ибритумамаба и т.п. В аспектах средство, модифицирующее клетки, модифицирует В-клетки и включает ритуксимаб. В аспектах средство, модифицирующее клетки, модифицирует Т-клетки и выбрано из группы, состоящей без ограничения из абатацепта, белатацепта, адалимумаба, тимоглобулина, алемтузумаба, базиликсимаба, циклоспорина, сиролимуса, такролимуса, эверолимуса и т.п. В аспектах средство, модифицирующее клетки, модифицирует Т-клетки и включает абатацепт. В аспектах средство, модифицирующее иммунную систему, связывает рецептор интерлейкина, выбранный из группы, состоящей из: IL-6R (тоцилизумаба), IL-2R, IL-10R, IL-21R и т.п. В аспектах средство, модифицирующее иммунную систему, представляет собой модификатор пути, который модифицирует путь, такой как Janus-киназа (JAK; тофацитиниб) и т.п.

[0102] В аспектах каркас Tn3 по настоящему изобретению вводят субъекту, нуждающемуся в этом, в комбинации со вторым средством терапии. В аспектах второе средство терапии включает противовоспалительное средство, противоболевое средство, противоревматическое средство, модифицирующее заболевание (DMARD), кортикостероид или средство, модифицирующее иммунную систему. В аспектах DMARD представляет собой cDMARD или bDMARD. В аспектах cDMARD выбрано из группы, состоящей без ограничения из гидроксихлорохина, лефлуномида, сульфасалазина, тофацитиниба и их комбинаций. В аспектах bDMARD выбрано из группы, состоящей без ограничения из этанерцепта, инфликсимаба, адалимумаба, цертолизумаба и голимумаба.

[0103] В аспектах каркас Tn3 по настоящему изобретению вводят субъекту, нуждающемуся в этом, в комбинации с ингибитором TNF- α . TNF- α играет провоспалительную роль в патогенезе RA, оказывая воздействия главным образом на врожденный иммунитет. Среди многих его видов активности он стимулирует или непосредственно опосредует активацию, адгезию и миграцию лейкоцитов; активацию эндотелия и ангиогенез; экспрессию хемокинов; активацию стромальных клеток; активацию хондроцитов; и дифференцировку остеокластов в комбинации с рецептором активатором лиганда NF κ B (RANKL). В отличие от этого, IL-6 оказывает заметные биологические эффекты как на врожденный, так и на адаптивный иммунитет при RA. IL-6 способствует дифференцировке CD4⁺ Т-клеток в Т-хелперные клетки 17 (Th17) в

комбинации с трансформирующим фактором роста- β (TGF- β) и ингибирует управляемую TGF- β дифференцировку Т-регуляторных клеток (Treg), что приводит к усилению регуляции баланса Th17/Treg и нарушению механизмов толерантности. IL-6 также способствует дифференцировке Т-фолликулярных хелперных клеток и индуцирует дифференцировку активированных В-клеток в антитело-секретирующие клетки. Ожидается, что ингибирование пути CD40-CD40L с помощью каркаса Tn3 будет специфично подавлять адаптивный иммунный ответ. Комбинирование каркаса Tn3 с ингибитором TNF- α дает возможность определить, обусловлен ли РА различным вкладом антиген-зависимых (адаптивных) и антиген-независимых (врожденных) иммунных механизмов. Соответственно, комбинирование ингибирования TNF- α с блокадой пути CD40-CD40L с помощью раскрытых каркасов Tn3 нарушает патологические врожденные и адаптивные иммунные ответы таким образом, что восстанавливаются нормальные механизмы толерантности, и способствует устойчивому контролю заболевания. В аспектах лечение TNFi в комбинации с каркасом Tn3 будет более эффективным в контроле активности заболевания, чем поддержание одного TNFi или замена частично эффективного TNFi каркасом Tn3. В аспектах лечение TNFi в комбинации с каркасом Tn3 эффективно в уменьшении заболевания или симптома у субъекта, нуждающегося в этом, в по меньшей мере приблизительно 1, 10, 50, 100, 200, 500 раз или до приблизительно 1000 раз по сравнению с сопоставимым в других отношениях субъектом, которому не вводили каркас Tn3. В аспектах лечение TNFi в комбинации с каркасом Tn3 является более эффективным для стабилизации заболевания, чем поддержание одного TNFi или замена частично эффективного TNFi каркасом Tn3.

[0104] В аспектах одно или более средств стандартной терапии вводят в течение приблизительно 1, приблизительно 2, приблизительно 3, приблизительно 4, приблизительно 5, приблизительно 6, приблизительно 7, приблизительно 8, приблизительно 9, приблизительно 10, приблизительно 11, приблизительно 12, приблизительно 13, приблизительно 14, приблизительно 15, приблизительно 20, приблизительно 25, приблизительно 30, приблизительно 35, приблизительно 40, приблизительно 52, приблизительно 52 недель или больше до введения каркаса Tn3.

[0105] Доза и режим введения дозы каркаса Tn3, раскрытые в данном документе, могут быть такими, что любой терапевтический эффект, достигаемый от введения каркаса Tn3 для лечения любого аутоиммунного/воспалительного заболевания или нарушения, можно считать «длительным». «Длительным» эффектом каркаса Tn3 при лечении аутоиммунного/воспалительного заболевания или нарушения является эффект, при котором терапевтический эффект, достигаемый с помощью каркаса Tn3, сохраняется (хотя каркас Tn3 больше не вводится) в течение по меньшей мере 4 недель, по меньшей мере 6 недель, по меньшей мере 8 недель, по меньшей мере 10 недель, по меньшей мере 12 недель, по меньшей мере 16 недель, по меньшей мере 20 недель или по меньшей мере 24 недель после введения последней дозы курса каркаса Tn3. В аспектах может быть предпочтительным менее частое введение любой из композиций, представленных в

данном документе. Иллюстративные преимущества менее частого введения включают без ограничения снижение частоты побочных эффектов, ассоциированных с вводимой композицией, снижение ассоциированной с лечением токсичности, повышение качества жизни получавших лечение субъектов и т.п. В аспектах однократное введение приблизительно 3000 мг каркаса Tn3 может быть таким же эффективным или более эффективным, чем два или более введения одинаковой композиции, как определяют изменением по сравнению с исходным уровнем DAS28-CRP у субъекта, которому вводили каркас Tn3. В аспектах приблизительно 3000 мг один раз каждые 8 недель (Q8W; вводимые дважды) приблизительно так же эффективны, как 1500 мг один раз каждые 4 недели (Q4W). В аспектах представлены способы, включающие более длительный интервал введения дозы по сравнению с другими сопоставимыми способами, в которых отсутствует введение каркаса Tn3 по настоящему изобретению.

Оценка эффективности лечения

[0106] В аспектах субъекта оценивают. Оценка может проводиться в любой точке до, во время или после введения каркаса Tn3. В аспектах оценку проводят до введения. В аспектах оценку проводят во время введения. В аспектах оценку проводят после введения.

[0107] Любая из нижеуказанных оценок может быть проведена в любое время. В аспектах субъекта оценивают поминутно, почасово, ежедневно, еженедельно, ежемесячно, ежеквартально или ежегодно. В аспектах оценка проводится два раза в день, раз в две недели, раз в два месяца или раз в полгода. В аспектах оценка проводится с дня -10, -9, -8, -7, -6, -5, -4, -3, -2, -1, 0, 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 11, 12, 13, 14, 15, 16, 17, 18, 19, 20, 21, 22, 23, 24, 25, 26, 27, 28, 29, 30, 31, 32, 33, 34, 35, 36, 37, 38, 39, 40, 41, 42, 43, 44, 45, 46, 47, 48, 49, 50, 51, 52, 53, 54, 55, 56, 57, 58, 59, 60, 61, 62, 63, 64, 65, 66, 67, 68, 69, 70, 71, 72, 73, 74, 75, 76, 77, 78, 79, 80, 81, 82, 83, 84, 85, 86, 87, 88, 89, 90, 91, 92, 93, 94, 95, 96, 97, 98, 99, 100, 101, 102, 103, 104, 105, 106, 107, 108, 109, 110, 111, 112, 113, 114, 115, 116, 117, 118, 119, 120, 121, 122, 123, 124, 125, 126, 127, 128, 129, 130, 131, 132, 133, 134, 135, 136, 137, 138, 139, 140, 141, 142, 143, 144, 145, 146, 147, 148, 149, 150, 151, 152, 153, 154, 155, 156, 157, 158, 159, 160, 161, 162, 163, 164, 165, 166, 167, 168, 169, 170, 171, 172, 173, 174, 175, 176, 177, 178, 179, 180, 181, 182, 183, 184, 185, 186, 187, 188, 189, 190, 191, 192, 193, 194, 195, 196, 197, 198, 199, 200, 201, 202, 203, 204, 205, 206, 207, 208, 209, 210, 211, 212, 213, 214, 215, 216, 217, 218, 219, 220, 221, 222, 223, 224, 225, 226, 227, 228, 229, 230, 231, 232, 233, 234, 235, 236, 237, 238, 239, 240, 241, 242, 243, 244, 245, 246, 247, 248, 249, 250, 251, 252, 253, 254, 255, 256, 257, 258, 259, 260, 261, 262, 263, 264, 265, 266, 267, 268, 269, 270, 271, 272, 273, 274, 275, 276, 277, 278, 279, 280, 281, 282, 283, 284, 285, 286, 287, 288, 289, 290, 291, 292, 293, 294, 295, 296, 297, 298, 299, 300, 301, 302, 303, 304, 305, 306, 307, 308 или до приблизительно 309 после лечения. Сроки проведения оценок подробно описаны ниже.

[0108] В аспектах режим лечения, который включает ежеквартальные введения композиции, содержащей каркас Tn3, является таким же эффективным, как и сопоставимая иным образом композиция в той же дозировке, но без ежеквартального

введения. В аспектах режим лечения, который включает введение каждые 8 недель композиции, содержащей каркас Tn3, является таким же эффективным, как и сопоставимая в других отношениях композиция в той же дозировке, но без введения каждые 8 недель. В аспектах режим лечения, который включает введение каждые 12 недель композиции, содержащей каркас Tn3, является таким же эффективным, как и сопоставимая в других отношениях композиция в той же дозировке, но без введения каждые 12 недель. В аспектах ежеквартальное введение композиции, которая содержит каркас Tn3, придает устойчивую эффективность лечения после предварительного введения каркаса Tn3, как определено с помощью оценки, представленной в данном документе. В аспектах эффективность лечения определяют посредством любой из следующих оценок. В аспектах устойчивая эффективность лечения сохраняется в течение периода приблизительно 5-10 дней, 10-30 дней, 15-40 дней, 1 месяца-3 месяцев, 1 месяца-2 месяцев, 2 месяцев-3 месяцев, 3 месяцев-5 месяцев, 1 месяца-5 месяцев, 1 года, 2 лет или до приблизительно 5 лет после предварительного введения каркаса Tn3. В аспектах устойчивая эффективность лечения сохраняется в течение периода приблизительно 5, 7, 9, 11, 13, 15, 17, 19, 21, 23, 25, 27, 29, 31, 33, 35, 37, 39, 41, 43, 45, 47, 49, 51, 53, 55, 57, 59, 61, 63, 65, 67, 69, 71, 73, 75, 77, 79, 81, 83, 85, 87, 89, 91, 93, 95, 97, 99, 101, 103, 105, 107, 109, 111, 113, 115, 117, 119, 121, 123, 125, 127, 129, 131, 133, 135, 137, 139, 141, 143, 145, 147, 149, 151, 153, 155, 157, 159, 161, 163, 165, 167, 169, 171, 173, 175, 177, 179, 181, 183, 185, 187, 189, 191, 193, 195, 197, 199, 201, 203, 205, 207, 209, 211, 213, 215, 217, 219, 221, 223, 225, 227, 229, 231, 233, 235, 237, 239, 241, 243, 245, 247, 249, 251, 253, 255, 257, 259, 261, 263, 265, 267, 269, 271, 273, 275, 277, 279, 281, 283, 285, 287, 289, 291, 293, 295, 297, 299, 301, 303, 305, 307, 309, 311, 313, 315, 317, 319, 321, 323, 325, 327, 329, 331, 333, 335, 337, 339, 341, 343, 345, 347, 349, 351, 353, 355, 357, 359, 361, 363, 365, 367, 369, 371, 373, 375, 377, 379, 381, 383, 385, 387, 389, 391, 393, 395, 397 или до приблизительно 400 дней после лечения. Устойчивая эффективность лечения может быть охарактеризована скорректированным средним баллом -0,5, -1,0 от исходного уровня, измеренного в период после лечения.

[0109] В аспектах субъект, которому ежеквартально вводят каркас Tn3, имеет сопоставимую или более высокую эффективность лечения по сравнению с сопоставимым иным образом субъектом, которому не проводят ежеквартальное введение или которого подвергают более частому введению того же каркаса Tn3. В аспектах субъект, которому вводят каркас Tn3 каждые 8 или 12 недель, имеет сопоставимую или более высокую эффективность лечения по сравнению с сопоставимым иным образом субъектом, которому не проводят введение каждые 8 или 12 недель или которого подвергают более частому введению того же каркаса Tn3.

[0110] В аспектах лечение RA может характеризоваться уменьшением на по меньшей мере приблизительно 10%, приблизительно 20%, приблизительно 30%, приблизительно 40%, приблизительно 50% или больше клинических симптомов заболевания или нарушения, или уменьшением при воспалении или за счет снижения

биомаркеров заболевания или нарушения относительно их уровней до лечения каркасом Tn3. Уменьшение любого из этих симптомов, воспаления или биомаркеров может представлять собой уменьшение симптомов воспаления или биомаркеров на по меньшей мере приблизительно 25%, приблизительно 30%, приблизительно 40%, приблизительно 50%, приблизительно 60%, приблизительно 70%, приблизительно 75% или больше относительно их уровней до начала лечения каркасом Tn3. Уменьшение может быть таким, что аутоиммунное заболевание или нарушение характеризуется как находящееся в стадии ремиссии. Если каркас Tn3 применяют в способе уменьшения воспаления при воспалительном заболевании или нарушении, воспалительное заболевание или нарушение может включать РА.

[0111] В аспектах образец субъекта анализируют до лечения. В аспектах образец субъекта анализируют после лечения. В аспектах образец субъекта анализируют до лечения и после лечения. В аспектах образец субъекта анализируют до лечения в отношении наличия растворимых факторов. В аспектах образец субъекта анализируют после лечения в отношении наличия растворимых факторов. В аспектах образец субъекта анализируют до лечения и после лечения в отношении наличия растворимых факторов. В аспектах образец субъекта анализируют до лечения и после лечения в отношении наличия растворимых факторов. Вышеупомянутые растворимые факторы могут включать без ограничения: уровни антител или аутоантител, таких как ревматоидный фактор (RF) и антитело к циклическому цитруллинированному пептиду (ACPA); уровни sCD40L; уровни антител к лекарственным средствам, нацеленных на адалимумаб, этанерцепт и/или каркас Tn3; уровни каркаса Tn3; уровни адалимумаба или этанерцепта, в зависимости от обстоятельств; уровни CXCL13, sICAM и/или любых других соответствующих растворимых медиаторов (например, IL-21, IL-10, IL-2, IL-17A, IFN γ и т.п.).

[0112] Уровни растворимых иммунных параметров можно сравнивать между исходным значением и временными точками после лечения композицией, раскрытой в данном документе. Можно провести сравнение между группами лечения для оценки влияния терапевтического вмешательства на изменения уровней циркулирующих растворимых иммунных параметров. Кроме того, можно определить взаимосвязь между исходными уровнями sICAM и CXCL13 и ответом на лечение. Влияние совместного введения TNFi и каркаса Tn3 на уровни лекарственного средства в виде каркаса Tn3 и адалимумаба или этанерцепта можно оценить с использованием таких параметров, как AUC, C_{max} и t_{1/2} (период полужизни). Наконец, уровни растворимых иммунных параметров также можно оценить в отношении ассоциаций с частотой, фенотипом и/или функциональным профилем циркулирующих клеток, таких как популяции Т-клеток, В-клеток и миелоидных клеток.

[0113] В аспектах лечение РА может представлять собой снижение одного или более аутоантител к RF, антител к цитруллинированному пептиду, показателя биомаркера Vectra DA (показатель биомаркера Vectra DA представляет собой совокупный показатель

уровней экспрессии интерлейкина-6, рецептора фактора некроза опухоли типа I, молекулы адгезии сосудистых клеток 1, эпидермального фактора роста, фактора роста эндотелия сосудов A, YKL-40, матричной металлопротеиназы 1, MMP-3, сывороточного реактивного белка C (CRP), сывороточного амилоида A, лептина и резистина), сигнатура плазматических клеток (PC), CRP, DAS28-CRP или индекс клинической активности заболевания (CDAI), или может представлять собой уменьшение числа болезненных суставов, интенсивности болезненности суставов, числа припухших суставов или интенсивности отека суставов, или любых других их комбинаций. В аспектах лечение может представлять собой достижение критериев ответа Американской коллегии ревматологов (ACR) ACR20, ACR50 или ACR70.

[0114] Иммуногенность

[0115] В аспектах оценка включает определение уровня иммуногенности, если таковая имеется, каркаса Tn3 по настоящему изобретению. Иммуногенность включает определение наличия антител к лекарственным средствам (ADA) к каркасу Tn3. Иммуногенность может включать определение наличия антител к лекарственным средствам (ADA) к TNFi. Наличие ADA можно оценить с использованием образца плазмы крови субъекта, которому вводили каркас Tn3. В аспектах ADA не обнаруживают после введения каркаса Tn3 и/или TNFi. В аспектах уровни ADA снижены по сравнению с сопоставимым иным образом способом, где субъекту сопоставимого иным образом способа не вводят каркас Tn3; например, снижение может составлять приблизительно: 10%, 15%, 20%, 25%, 50%, 60%, 70%, 80%, 90%, 95%, 96%, 97%, 98%, 99% или до 100% по сравнению с уровнями ADA в сопоставимом иным образом способе, где субъекту сопоставимого иным образом способа не вводят каркас Tn3.

[0116] В аспектах определение уровней ADA к каркасу Tn3 можно оценивать через приблизительно 0 дней, 1 день, 2 дня, 3 дня, 4 дня, 5 дней, 6 дней, 1 неделю, 2 недели, 3 недели, 4 недели, 5 недель, 6 недель, 7 недель, 8 недель, 9 недель, 10 недель, 11 недель, 12 недель, 13 недель, 14 недель, 15 недель, 16 недель, 17 недель, 18 недель, 19 недель, 20 недель, 21 неделю, 22 недели, 23 недели, 24 недели, 25 недель, 26 недель, 27 недель, 28 недель, 29 недель, 30 недель, 31 неделю, 32 недели, 33 недели, 34 недели, 35 недель, 36 недель, 37 недель, 38 недель, 39 недель, 40 недель, 41 неделю, 42 недели, 43 недели, 44 недели, 45 недель, 46 недель, 47 недель или по меньшей мере приблизительно 48 недель после начала лечения. В аспектах определение уровней ADA к каркасу Tn3 можно оценить в приблизительно день 1, день 15 ± 1 , день 29 ± 3 , день 85 ± 3 , день 169 ± 5 , день 253 ± 7 , день 309 ± 7 после начала лечения.

[0117] Аутоантитела

[0118] В аспектах способ лечения, снижения или устранения RA может характеризоваться оценкой, которая включает определение уровня аутоантител у субъекта. Аутоантитела включают те, которые реагируют с аутоантигенами. Иллюстративные аутоантитела содержат изотипы RF, такие как IgG, IgA, IgM и их комбинации. В аспектах аутоантитело также может представлять собой антитело к

карбамилированному белку (антитело к СaгР) или антитела к цитруллинированному белку и пептидам (АСРА) или их комбинации. Иллюстративные способы оценки уровней аутоантител могут включать иммуноанализ ЕliА, микрочип, ELISA или их комбинации. В аспектах аутоантитела не обнаруживают после введения каркаса Tn3. В аспектах аутоантитела не обнаруживают после введения каркаса Tn3 и TNFi. В аспектах аутоантитела обнаруживают при уровнях по большей мере приблизительно: в 1 раз, 2 раза, 3 раза, 4 раза, 5 раз, 10 раз, 15 раз, 20 раз, 25 раз, 30 раз, 35 раз, 40 раз, 45 раз или 50 раз больше по сравнению с сопоставимым иным образом способом, где субъекту сопоставимого иным образом способа не вводят каркас Tn3. В некоторых аспектах лечение включает снижение количества аутоантител у субъекта на приблизительно: 20%, 30%, 40%, 45%, 50%, 60%, 75%, 80%, 90%, 95%, 96%, 97%, 98%, 99% или до 100% по сравнению с уровнями аутоантител в сопоставимом иным образом способе, где субъекту сопоставимого иным образом способа не вводят каркас Tn3.

[0119] В аспектах определение уровней аутоантител к каркасу Tn3 можно оценивать через приблизительно 0 дней, 1 день, 2 дня, 3 дня, 4 дня, 5 дней, 6 дней, 1 неделю, 2 недели, 3 недели, 4 недели, 5 недель, 6 недель, 7 недель, 8 недель, 9 недель, 10 недель, 11 недель, 12 недель, 13 недель, 14 недель, 15 недель, 16 недель, 17 недель, 18 недель, 19 недель, 20 недель, 21 неделю, 22 недели, 23 недели, 24 недели, 25 недель, 26 недель, 27 недель, 28 недель, 29 недель, 30 недель, 31 неделю, 32 недели, 33 недели, 34 недели, 35 недель, 36 недель, 37 недель, 38 недель, 39 недель, 40 недель, 41 неделю, 42 недели, 43 недели, 44 недели, 45 недель, 46 недель, 47 недель или по меньшей мере приблизительно 48 недель после начала лечения. В аспектах определение уровней аутоантител к каркасу Tn3 можно оценить в приблизительно день 1, день 15 ± 1 , день 29 ± 3 , день 57 ± 3 , день 85 ± 3 , день 113 ± 5 , день 141 ± 5 , день 169 ± 5 , день 197 ± 7 , день 225 ± 7 , день 253 ± 7 , день 281 ± 7 , день 309 ± 7 после начала лечения.

[0120] Воспаление

[0121] В аспектах оценка включает определение уровня маркеров воспаления после лечения каркасом Tn3. Иллюстративные маркеры воспаления включают без ограничения: IgM, IgG, IgA, С-реактивный белок (CRP) и их комбинации. В аспектах подходящие анализы для оценки уровня воспаления включают: ELISA, тест на hs-CRP, тест на CRP, Lumipex и их комбинации. В аспектах вылеченное, уменьшенное или устраненное воспаление обнаруживают у субъекта, которому вводили каркас Tn3. В аспектах определяют изменение по сравнению с исходным уровнем. В аспектах воспаление уменьшается в по меньшей мере приблизительно 1 раз, 2 раза, 3 раза, 4 раза, 5 раз, 10 раз, 20 раз, 40 раз, 60 раз, 80 раз, 100 раз, 120 раз, 140 раз, 160 раз, 180 раз, 200 раз, 220 раз, 240 раз, 260 раз, 280 раз или до приблизительно 300 раз после введения по сравнению с сопоставимым иным образом способом, где субъекту сопоставимого иным образом способа не вводят каркас Tn3. В аспектах лечение включает снижение маркеров воспаления у субъекта на приблизительно: 20%, 30%, 40%, 45%, 50%, 60%, 75%, 80%, 90%, 95%, 96%, 97%, 98%, 99% или до 100% по сравнению с уровнями маркеров

воспаления в сопоставимом иным образом способе, где субъекту сопоставимого иным образом способа не вводят каркас Tn3.

[0122] В аспектах определение уровней маркеров воспаления к каркасу Tn3 можно оценивать через приблизительно 0 дней, 1 день, 2 дня, 3 дня, 4 дня, 5 дней, 6 дней, 1 неделю, 2 недели, 3 недели, 4 недели, 5 недель, 6 недель, 7 недель, 8 недель, 9 недель, 10 недель, 11 недель, 12 недель, 13 недель, 14 недель, 15 недель, 16 недель, 17 недель, 18 недель, 19 недель, 20 недель, 21 неделю, 22 недели, 23 недели, 24 недели, 25 недель, 26 недель, 27 недель, 28 недель, 29 недель, 30 недель, 31 неделю, 32 недели, 33 недели, 34 недели, 35 недель, 36 недель, 37 недель, 38 недель, 39 недель, 40 недель, 41 неделю, 42 недели, 43 недели, 44 недели, 45 недель, 46 недель, 47 недель или по меньшей мере приблизительно 48 недель после начала лечения. В аспектах определение уровней маркеров воспаления к каркасу Tn3 можно оценить в приблизительно день 1, день 15 ± 1 , день 29 ± 3 , день 57 ± 3 , день 85 ± 3 , день 113 ± 5 , день 141 ± 5 , день 169 ± 5 , день 197 ± 7 , день 225 ± 7 , день 253 ± 7 , день 281 ± 7 , день 309 ± 7 после начала лечения.

[0123] Продолжительность ответа (продолжительность клинического ответа)

[0124] В аспектах оценка включает определение продолжительности ответа на каркас Tn3 посредством количественной оценки времени до начала терапии спасения. В аспектах терапия спасения включает одно или более из: введения нового или усиленного иммуносупрессорного средства, cDMARD или bDMARD для лечения RA (например, начало или повышение дозы любого cDMARD; начало терапии bDMARD или терапии ингибитором JAK), повышения исходной дозы кортикостероидов, внутрисуставной инъекции стероидов (например, метилпреднизолон (или его эквивалента)) или внутрисуставной инъекции стероидов в любой дозе. В аспектах внутрисуставную инъекцию стероида в любой дозе вводят по меньшей мере один раз. В аспектах введение каркаса Tn3 является эффективным в лечении, уменьшении или исключении начала терапии спасения у субъекта, получающего лечение, по сравнению с сопоставимым иным образом способом, где субъекту сопоставимого иным образом способа не вводят каркас Tn3. В аспектах введение каркаса Tn3 является эффективным для увеличения времени до начала терапии спасения на по меньшей мере приблизительно: 1 день, 6 дней, 11 дней, 16 дней, 21 день, 26 дней, 30 дней, 2 месяца, 3 месяца, 4 месяца, 5 месяцев, 6 месяцев, 9 месяцев, 11 месяцев, 1 год, 2 года или до приблизительно 5 лет после введения.

[0125] Уровень цитокинов и иммунных клеток

[0126] В аспектах оценка может включать определение уровня цитокина или иммунной клетки. В аспектах иммунная клетка включает лейкоцит. В аспектах иммунная клетка включает лимфоцит. В аспектах иммунная клетка включает Т-клетку или В-клетку. В аспектах определяют уровень Т-клеток. Иллюстративные Т-клетки включают любые CD3, CD4 или CD8 положительные клетки. В аспектах определяют уровни CD4+ Т-клеток, включая без ограничения Th1, Th17, Treg, Т-хелпер, Th22, Th2 и их комбинации. В аспектах определяют уровни CD8 Т-клеток, включая без ограничения Tc1, Tc2, Tc9, Tc17, Tc22 и их комбинации. В аспектах определяют уровень цитокина. Иллюстративные

цитокины включают без ограничения: CXCL13, свободный sCD40L, IL-6, интерлейкин-1 (IL-1), IL-12 и IL-18, фактор некроза опухоли альфа (TNF- α), интерферон гамма (IFN γ), интерферон альфа (IFN α), гранулоцитарно-макрофагальный колониестимулирующий фактор (GM-CSF) и их комбинации. В аспектах изменение уровня любого из упомянутых выше цитокинов или иммунных клеток количественно оценивают и сравнивают с исходным уровнем. В аспектах уровни цитокинов и/или иммунных клеток снижаются в по меньшей мере приблизительно 1 раз, 2 раза, 3 раза, 4 раза, 5 раз, 10 раз, 20 раз, 40 раз, 60 раз, 80 раз, 100 раз, 120 раз, 140 раз, 160 раз, 180 раз, 200 раз, 220 раз, 240 раз, 260 раз, 280 раз или до приблизительно 300 раз после введения по сравнению с сопоставимым иным образом способом, где субъекту сопоставимого иным образом способа не вводят каркас Tn3. В аспектах уровни цитокинов и/или иммунных клеток снижаются на приблизительно: 10%, 15%, 20%, 25%, 50%, 60%, 70%, 80%, 90%, 95%, 96%, 97%, 98%, 99% или до 100% по сравнению с сопоставимым иным образом способом, где субъекту сопоставимого иным образом способа не вводят каркас Tn3. Подходящие способы определения уровней иммунных клеток или уровней цитокинов могут включать проточную цитометрию, ELISA, Luminex и их комбинации посредством сбора крови и/или сыворотки крови у субъекта.

[0127] В аспектах определение уровней цитокина и/или иммунной клетки к каркасу Tn3 можно оценивать через приблизительно 0 дней, 1 день, 2 дня, 3 дня, 4 дня, 5 дней, 6 дней, 1 неделю, 2 недели, 3 недели, 4 недели, 5 недель, 6 недель, 7 недель, 8 недель, 9 недель, 10 недель, 11 недель, 12 недель, 13 недель, 14 недель, 15 недель, 16 недель, 17 недель, 18 недель, 19 недель, 20 недель, 21 неделю, 22 недели, 23 недели, 24 недели, 25 недель, 26 недель, 27 недель, 28 недель, 29 недель, 30 недель, 31 неделю, 32 недели, 33 недели, 34 недели, 35 недель, 36 недель, 37 недель, 38 недель, 39 недель, 40 недель, 41 неделю, 42 недели, 43 недели, 44 недели, 45 недель, 46 недель, 47 недель или по меньшей мере приблизительно 48 недель после начала лечения. В аспектах определение уровней цитокина и/или иммунной клетки к каркасу Tn3 можно оценить в приблизительно день 1, день 15 ± 1 , день 29 ± 3 , день 57 ± 3 , день 85 ± 3 , день 113 ± 5 , день 141 ± 5 , день 169 ± 5 , день 197 ± 7 , день 225 ± 7 , день 253 ± 7 , день 281 ± 7 , день 309 ± 7 после начала лечения.

[0128] Анализ РНК и ДНК

[0129] В аспектах оценка включает количественную оценку уровней экспрессии генов, ассоциированных с активностью заболевания, посредством анализа РНК и/или ДНК. В аспектах тестирование РНК может проводиться для измерения уровней экспрессии генов, ассоциированных с активностью заболевания, конкретных типов клеток, включая плазматические клетки, фолликулярные Т-хелперы, и путей, участвующих в патогенезе RA, включая путь CD40L/CD40. РНК может быть выделена из крови на исходном уровне для тестирования изменений уровней экспрессии вышеупомянутых генов, ассоциированных с активностью заболевания. В аспектах профилирование транскриптома оценивают с помощью способов, включая без ограничения qPCR, RNAseq и секвенирование экзона. В аспектах может быть проведено

тестирование ДНК. ДНК может быть выделена на исходном уровне из крови для тестирования полиморфизмов CD40/CD40L или полиморфизмов в других генах, имеющих отношение к механизму действия каркаса Tn3. В аспектах может быть проведен эпигенетический анализ ДНК. В аспектах эпигенетический анализ ДНК включает оценку изменений в метилировании ДНК в связанных с иммунитетом генах. В аспектах изменения определяют по сравнению с исходным уровнем. В аспектах профилирование эпигенома оценивают с помощью способов, включая без ограничения ATACseq и секвенирование метилирования ДНК.

[0130] В аспектах ДНК может быть собрана для генотипирования или секвенирования соответствующих связанных с заболеванием или иммуноассоциированных генов, таких как аллели HLA класса I/II, генов, о которых сообщается, что они ассоциированы с RA, или генов, связанных с путем CD40L-CD40, для изучения корреляций с активностью заболевания и терапевтическим ответом. Аналогично, цельную кровь можно использовать для изучения эпигенетического статуса связанных с заболеванием или иммуноассоциированных генов, а также для исследования взаимосвязей между эпигенетикой и активностью заболевания или терапевтическим ответом.

[0131] В аспектах можно собирать цельную кровь и использовать ее для оценки профилей экспрессии генов до, во время и после лечения любой из композиций, представленных в данном документе. Обнаружено, что экспрессия генов молекул, модулируемая лечением в лейкоцитах крови, может быть проанализирована в цельной крови с использованием количественных методов. Образцы можно использовать для изучения сигнатур экспрессии генов различных типов клеток и их изменений в динамике, а также для изучения того, обнаруживаются ли сигнатуры генов циркулирующих фибробластов и активированных В-клеток незадолго до вспышки заболевания по оценке RAPID3.

[0132] В аспектах уровни экспрессии генов, ассоциированных с активностью заболевания, посредством анализа РНК и/или ДНК могут быть снижены в по меньшей мере приблизительно 1 раз, 2 раза, 3 раза, 4 раза, 5 раз, 10 раз, 20 раз, 40 раз, 60 раз, 80 раз, 100 раз, 120 раз, 140 раз, 160 раз, 180 раз, 200 раз, 220 раз, 240 раз, 260 раз, 280 раз или до приблизительно 300 раз после введения по сравнению с сопоставимым иным образом способом, где субъекту сопоставимого иным образом способа не вводят каркас Tn3. В аспектах уровни экспрессии генов, ассоциированных с активностью заболевания, посредством анализа РНК и/или ДНК могут быть снижены на по меньшей мере приблизительно 10%, 15%, 20%, 25%, 50%, 60%, 70%, 80%, 90%, 95%, 96%, 97%, 98%, 99% или до 100% по сравнению с сопоставимым иным образом способом, где субъекту сопоставимого иным образом способа не вводят каркас Tn3.

[0133] В аспектах определение уровней экспрессии генов, ассоциированных с активностью заболевания, посредством анализа РНК и/или ДНК можно оценивать через приблизительно 0 дней, 1 день, 2 дня, 3 дня, 4 дня, 5 дней, 6 дней, 1 неделю, 2 недели, 3

недели, 4 недели, 5 недель, 6 недель, 7 недель, 8 недель, 9 недель, 10 недель, 11 недель, 12 недель, 13 недель, 14 недель, 15 недель, 16 недель, 17 недель, 18 недель, 19 недель, 20 недель, 21 неделю, 22 недели, 23 недели, 24 недели, 25 недель, 26 недель, 27 недель, 28 недель, 29 недель, 30 недель, 31 неделю, 32 недели, 33 недели, 34 недели, 35 недель, 36 недель, 37 недель, 38 недель, 39 недель, 40 недель, 41 неделю, 42 недели, 43 недели, 44 недели, 45 недель, 46 недель, 47 недель или по меньшей мере приблизительно 48 недель после начала лечения. В аспектах уровни экспрессии генов, ассоциированных с активностью заболевания, посредством анализа РНК и/или ДНК можно оценить в приблизительно день 1, день 15 ± 1 , день 29 ± 3 , день 57 ± 3 , день 85 ± 3 , день 113 ± 5 , день 141 ± 5 , день 169 ± 5 , день 253 ± 7 и день 309 ± 7 после начала лечения.

[0134] Фармакокинетическая оценка

[0135] В аспектах способ, представленный в данном документе, может включать определение концентрации каркаса Tn3 у субъекта, нуждающегося в этом, после введения. В аспектах способ включает фармакокинетическую оценку. В аспектах образец представляет собой образец крови или образец плазмы крови, или их комбинацию. В аспектах подходящий анализ для измерения фармакокинетических показателей может включать электрохемилюминесцентный (ECL) анализ, анализ на основе гранул, клеточный анализ и их комбинации. В аспектах образец может включать плазму крови, и плазму крови оценивают в отношении концентрации каркаса Tn3 посредством измерения: максимальной наблюдаемой концентрации (C_{max}), площади под кривой концентрация-время (AUC), CL и конечного периода полужизни ($t_{1/2}$).

[0136] В аспектах фармакокинетическую оценку в отношении каркаса Tn3 можно осуществлять через приблизительно 0 дней, 1 день, 2 дня, 3 дня, 4 дня, 5 дней, 6 дней, 1 неделю, 2 недели, 3 недели, 4 недели, 5 недель, 6 недель, 7 недель, 8 недель, 9 недель, 10 недель, 11 недель, 12 недель, 13 недель, 14 недель, 15 недель, 16 недель, 17 недель, 18 недель, 19 недель, 20 недель, 21 неделю, 22 недели, 23 недели, 24 недели, 25 недель, 26 недель, 27 недель, 28 недель, 29 недель, 30 недель, 31 неделю, 32 недели, 33 недели, 34 недели, 35 недель, 36 недель, 37 недель, 38 недель, 39 недель, 40 недель, 41 неделю, 42 недели, 43 недели, 44 недели, 45 недель, 46 недель, 47 недель или по меньшей мере приблизительно 48 недель после начала лечения. В аспектах фармакокинетическую оценку в отношении каркаса Tn3 можно проводить в приблизительно день 1, день 15 ± 1 , день 29 ± 3 , день 57 ± 3 , день 85 ± 3 , день 113 ± 5 , день 141 ± 5 , день 169 ± 5 , день 197 ± 7 и день 225 ± 7 после начала лечения.

[0137] Фармакодинамическая оценка

[0138] В аспектах способ включает фармакодинамическую оценку. В аспектах оценка может происходить в течение определенного периода времени. В аспектах способ, представленный в данном документе, может включать определение степени снижения или элиминации sCD40L посредством каркаса Tn3 у субъекта, нуждающегося в этом, после введения. В аспектах можно обнаружить снижение sCD40L по сравнению с сопоставимым иным образом способом, где субъекту сопоставимого иным образом способа не вводят

каркас Tn3. В аспектах элиминация sCD40L может быть обнаружена по сравнению с сопоставимым иным образом способом, где субъекту сопоставимого иным образом способа не вводят каркас Tn3 по сравнению с сопоставимым иным образом способом, где отсутствует введение каркаса Tn3. В аспектах снижение sCD40L включает по меньшей мере приблизительно или по большей степени приблизительно: снижение в 1 раз, в 2 раза, в 3 раза, в 4 раза, в 5 раз, в 10 раз, в 15 раз, в 20 раз, в 25 раз, в 30 раз, в 35 раз, в 40 раз, в 45 раз, в 50 раз, в 55 раз, в 60 раз, в 65 раз, в 70 раз, в 75 раз, в 80 раз, в 85 раз, в 90 раз, в 95 раз, в 100 раз, в 105 раз, в 110 раз, в 115 раз, в 120 раз, в 125 раз, в 130 раз, в 135 раз, в 140 раз, в 145 раз, в 150 раз или до приблизительно 200 раз по сравнению с сопоставимым иным образом способом без введения.

[0139] В настоящем изобретении представлены композиции, содержащие каркас Tn3, которые эффективно снижают или истощают sCD40L у субъекта. Поскольку каркас Tn3 связывается с sCD40L и истощает его, снижение или элиминацию можно использовать в качестве меры эффективности лечения. В аспектах эффективность лечения каркаса Tn3 в отношении sCD40L можно оценить в динамике с использованием подходящего иммуноанализа. В аспектах эффекты каркаса Tn3 оценивают в динамике с использованием отвечающего требованиям иммуноанализа. В аспектах эффекты каркаса Tn3 с и без TNFi оценивают в динамике с использованием отвечающего требованиям иммуноанализа. В аспектах общее количество sCD40L является мерой вовлечения мишени. Подходящие иммуноанализы могут включать проточную цитометрию, гистологический анализ, иммуногистохимический анализ, анализ крови, микроскопический анализ, ПЦР, ELISA и их комбинации.

[0140] В аспектах каркас Tn3 может обеспечивать по меньшей мере приблизительно 10%, 15%, 20%, 25%, 50%, 60%, 70%, 80%, 90%, 95%, 96%, 97%, 98%, 99% или до 100% снижения уровней sCD40L по сравнению с сопоставимым иным образом способом, где субъекту сопоставимого иным образом способа не вводят каркас Tn3. Снижение или элиминация sCD40L может сохраняться в течение длительных периодов времени. В аспектах истощение sCD40L может сохраняться в течение по меньшей мере 1 дня, по меньшей мере 2 дней, по меньшей мере 3 дней, по меньшей мере 4 дней, по меньшей мере 5 дней, по меньшей мере 6 дней, по меньшей мере 7 дней, по меньшей мере 8 дней, по меньшей мере 9 дней, по меньшей мере 10 дней, по меньшей мере 15 дней, по меньшей мере 20 дней, по меньшей мере 25 дней или по меньшей мере 30 дней. В другом варианте осуществления истощение sCD40L может сохраняться в течение по меньшей мере 1 недели, по меньшей мере 2 недель, по меньшей мере 3 недель, по меньшей мере 4 недель, по меньшей мере 5 недель, по меньшей мере 6 недель, по меньшей мере 7 недель, по меньшей мере 8 недель, по меньшей мере 9 недель или по меньшей мере 10 недель. В аспектах истощение sCD40L может сохраняться в течение по меньшей мере 1 месяца, по меньшей мере 2 месяцев, по меньшей мере 3 месяцев, по меньшей мере 4 месяцев, по меньшей мере 5 месяцев, по меньшей мере 6 месяцев, по меньшей мере 7 месяцев, по меньшей мере 8 месяцев, по меньшей мере 9 месяцев, по

меньшей мере 10 месяцев, по меньшей мере 11 месяцев или по меньшей мере 12 месяцев. В аспектах истощение sCD40L может быть повышено при объединении каркаса Tn3 с TNFi.

[0141] В аспектах оценка включает определение составного индекса заболевания. Составные индексы заболевания выбраны из группы, состоящей без ограничения из: DAS28-CRP, CDAI, SDAI, подсчета 28 суставов (TJC и SJC), MDGA, PGA, CRP и их комбинаций. В аспектах изменение по сравнению с исходным уровнем может быть определено в любой из вышеупомянутых индексов заболевания. В аспектах индекс заболевания может быть снижен после введения композиции, представленной в данном документе. В аспектах заболевание можно лечить после введения композиции, представленной в данном документе. В некоторых аспектах заболевание можно ослабить после введения композиции, представленной в данном документе. В аспектах заболевание может перейти в ремиссию после введения композиции, представленной в данном документе. В аспектах заболевание можно устранить после введения композиции, представленной в данном документе. В аспектах низкая активность заболевания включает $DAS28-CRP \leq 3,2$ и улучшение показателя $DAS28-CRP > 0,6$ по сравнению с исходным уровнем и/или долю субъектов с ремиссией, определяемую как $CDAI \leq 2,8$ или $SDAI \leq 3,3$.

[0142] В аспектах фармакодинамическую оценку в отношении каркаса Tn3 можно осуществлять через приблизительно 0 дней, 1 день, 2 дня, 3 дня, 4 дня, 5 дней, 6 дней, 1 неделю, 2 недели, 3 недели, 4 недели, 5 недель, 6 недель, 7 недель, 8 недель, 9 недель, 10 недель, 11 недель, 12 недель, 13 недель, 14 недель, 15 недель, 16 недель, 17 недель, 18 недель, 19 недель, 20 недель, 21 неделю, 22 недели, 23 недели, 24 недели, 25 недель, 26 недель, 27 недель, 28 недель, 29 недель, 30 недель, 31 неделю, 32 недели, 33 недели, 34 недели, 35 недель, 36 недель, 37 недель, 38 недель, 39 недель, 40 недель, 41 неделю, 42 недели, 43 недели, 44 недели, 45 недель, 46 недель, 47 недель или по меньшей мере приблизительно 48 недель после начала лечения. В аспектах фармакодинамическую оценку в отношении каркаса Tn3 можно осуществлять в приблизительно день 1, день 15 ± 1 , день 29 ± 3 , день 57 ± 3 , день 85 ± 3 , день 113 ± 5 , день 141 ± 5 , день 169 ± 5 , день 197 ± 7 , день 225 ± 7 , день 253 ± 7 , день 281 ± 7 и день 309 ± 7 после начала лечения.

Оценка активности заболевания в 28 суставах с использованием С-реактивного белка (DAS28-CRP)

[0143] В аспектах оценка включает DAS28-CRP. DAS28-CRP представляет собой составной показатель, который включает оценку 28 конкретных суставов в отношении болезненности и припухлости (TJC и SJC), уровней PGA и CRP (мг/л) (**таблица 5**). Расчет показателя DAS28-CRP может быть следующим:

[0144] $DAS28-CRP = 0,56 \times \sqrt{TJC28} + 0,28 \times \sqrt{SJC28} + 0,014 \times PGA + 0,36 \times \ln(CRP+1) + 0,96$ (**формула 1**), TJC28 представляет собой TJC с использованием 28 суставов, SJC28 представляет собой SJC с использованием 28 суставов, а PGA представляет собой общую оценку пациента по шкале 0-100 мм. Диапазон показателя

DAS28-CRP составляет 0,96-9,31.

[0145] В аспектах ремиссия по шкале DAS28-CRP может представлять собой DAS28-CRP < 2,6 (Anderson J, Caplan L, Yazdany J, Robbins ML, Neogi T, Michaud K, et al. Rheumatoid arthritis disease activity measures: American College of Rheumatology recommendations for use in clinical practice. *Arthritis Care Res.* 2012;64(5):640-7). Низкая активность заболевания может быть определена как DAS28 CRP \leq 3,2, а улучшение показателя DAS28 CRP > 0,6 может определять индивидуума, отвечающего на лечение (Wells G, Becker JC, Teng J, Dougados M, Schiff M, Smolen J, et al. Validation of the 28-joint Disease Activity Score (DAS28) and European League Against Rheumatism response criteria based on C-reactive protein (CRP) against disease progression in subjects with rheumatoid arthritis, and comparison with the DAS28 based on erythrocyte sedimentation rate. *Ann Rheum Dis.* 2009;68(6):954-60). В аспектах определяют изменение по сравнению с исходным уровнем.

[0146] В аспектах оценку DAS28-CRP в отношении каркаса Tn3 можно осуществлять через приблизительно 0 дней, 1 день, 2 дня, 3 дня, 4 дня, 5 дней, 6 дней, 1 неделю, 2 недели, 3 недели, 4 недели, 5 недель, 6 недель, 7 недель, 8 недель, 9 недель, 10 недель, 11 недель, 12 недель, 13 недель, 14 недель, 15 недель, 16 недель, 17 недель, 18 недель, 19 недель, 20 недель, 21 неделю, 22 недели, 23 недели, 24 недели, 25 недель, 26 недель, 27 недель, 28 недель, 29 недель, 30 недель, 31 неделю, 32 недели, 33 недели, 34 недели, 35 недель, 36 недель, 37 недель, 38 недель, 39 недель, 40 недель, 41 неделю, 42 недели, 43 недели, 44 недели, 45 недель, 46 недель, 47 недель или по меньшей мере приблизительно 48 недель после начала лечения. В аспектах оценку DAS28-CRP в отношении каркаса Tn3 можно осуществлять в приблизительно день 1, день 15 \pm 1, день 29 \pm 3, день 57 \pm 3, день 85 \pm 3, день 113 \pm 5, день 141 \pm 5, день 169 \pm 5, день 197 \pm 7, день 225 \pm 7, день 253 \pm 7, день 281 \pm 7 и день 309 \pm 7 после начала лечения.

Индекс клинической активности заболевания (CDAI)

[0147] В аспектах оценка включает CDAI. CDAI может представлять собой составной клинический индекс, который включает без ограничения: подсчет 28 суставов, MDGA, PGA и их комбинации. Ремиссия включает CDAI \leq приблизительно 2,8. В аспектах ремиссия включает CDAI, составляющий приблизительно 1, 1,1, 1,2, 1,3, 1,4, 1,5, 1,6, 1,7, 1,8, 1,9, 2, 2,1, 2,2, 2,3, 2,4, 2,5, 2,6, 2,7, 2,8, 2,9, 3, 3,1, 3,2, 3,3, 3,4, 3,5, 3,6, 3,7, 3,8, 3,9 или 4. В аспектах ремиссия включает CDAI, составляющий по большей мере или по меньшей мере приблизительно 3,3. В аспектах ремиссия включает CDAI, составляющий приблизительно: 1-2,8, 1,5-3, 2-3, 2-2,8, 1,8-2,8 или 2,2-3. В аспектах определяют изменение от исходного уровня.

[0148] В аспектах оценку CDAI в отношении каркаса Tn3 можно осуществлять через приблизительно 0 дней, 1 день, 2 дня, 3 дня, 4 дня, 5 дней, 6 дней, 1 неделю, 2 недели, 3 недели, 4 недели, 5 недель, 6 недель, 7 недель, 8 недель, 9 недель, 10 недель, 11 недель, 12 недель, 13 недель, 14 недель, 15 недель, 16 недель, 17 недель, 18 недель, 19 недель, 20 недель, 21 неделю, 22 недели, 23 недели, 24 недели, 25 недель, 26 недель, 27

недель, 28 недель, 29 недель, 30 недель, 31 неделю, 32 недели, 33 недели, 34 недели, 35 недель, 36 недель, 37 недель, 38 недель, 39 недель, 40 недель, 41 неделю, 42 недели, 43 недели, 44 недели, 45 недель, 46 недель, 47 недель или по меньшей мере приблизительно 48 недель после начала лечения. В аспектах оценку CDAI в отношении каркаса Tn3 можно проводить в приблизительно день 1, день 15 ± 1 , день 29 ± 3 , день 57 ± 3 , день 85 ± 3 , день 113 ± 5 , день 141 ± 5 , день 169 ± 5 , день 253 ± 7 и день 309 ± 7 после начала лечения.

Упрощенный индекс активности заболевания (SDAI)

[0149] В аспектах оценка включает SDAI. SDAI может представлять собой составной показатель, который включает без ограничения: DAS28-CRP, подсчет 28 суставов, PGA и CRP, а также их комбинации. В аспектах ремиссия включает SDAI, составляющий приблизительно 1, 1,1, 1,2, 1,3, 1,4, 1,5, 1,6, 1,7, 1,8, 1,9, 2, 2,1, 2,2, 2,3, 2,4, 2,5, 2,6, 2,7, 2,8, 2,9, 3, 3,1, 3,2, 3,3, 3,4, 3,5, 3,6, 3,7, 3,8, 3,9 или 4. В аспектах ремиссия включает SDAI \leq приблизительно 3,3. В аспектах ремиссия включает SDAI, составляющий по большей мере или по меньшей мере приблизительно 3,3. В аспектах ремиссия включает SDAI приблизительно: 2-3,3, 3-3,3, 3-3,4, 3,1-3,4, 3,1-3,3, 3-4, 3,1-3,4 или 3,2-3,4. Изменение также можно измерить по сравнению с исходным уровнем.

[0150] В аспектах оценку SDAI в отношении каркаса Tn3 можно осуществлять через приблизительно 0 дней, 1 день, 2 дня, 3 дня, 4 дня, 5 дней, 6 дней, 1 неделю, 2 недели, 3 недели, 4 недели, 5 недель, 6 недель, 7 недель, 8 недель, 9 недель, 10 недель, 11 недель, 12 недель, 13 недель, 14 недель, 15 недель, 16 недель, 17 недель, 18 недель, 19 недель, 20 недель, 21 неделю, 22 недели, 23 недели, 24 недели, 25 недель, 26 недель, 27 недель, 28 недель, 29 недель, 30 недель, 31 неделю, 32 недели, 33 недели, 34 недели, 35 недель, 36 недель, 37 недель, 38 недель, 39 недель, 40 недель, 41 неделю, 42 недели, 43 недели, 44 недели, 45 недель, 46 недель, 47 недель или по меньшей мере приблизительно 48 недель после начала лечения. В аспектах оценку SDAI в отношении каркаса Tn3 можно проводить в приблизительно день 1, день 15 ± 1 , день 29 ± 3 , день 57 ± 3 , день 85 ± 3 , день 113 ± 5 , день 141 ± 5 , день 169 ± 5 , день 253 ± 7 и день 309 ± 7 после начала лечения.

Подсчет 28 суставов

[0151] В аспектах оценка включает подсчет 28 суставов (TJC и SJC). TJC и SJC оценивают 28 указанных суставов в отношении болезненности и припухлости. В аспектах 28 указанных суставов включают без ограничения: 8 проксимальных межфаланговых суставов пальцев, 2 межфаланговых сустава больших пальцев, 10 пястно-фаланговых суставов, а также запястья, локти, плечи и колени. Изменение может быть измерено по сравнению с исходным уровнем.

[0152] В аспектах оценку TJC и SJC в отношении каркаса Tn3 можно осуществлять через приблизительно 0 дней, 1 день, 2 дня, 3 дня, 4 дня, 5 дней, 6 дней, 1 неделю, 2 недели, 3 недели, 4 недели, 5 недель, 6 недель, 7 недель, 8 недель, 9 недель, 10 недель, 11 недель, 12 недель, 13 недель, 14 недель, 15 недель, 16 недель, 17 недель, 18 недель, 19 недель, 20 недель, 21 неделю, 22 недели, 23 недели, 24 недели, 25 недель, 26 недель, 27 недель, 28 недель, 29 недель, 30 недель, 31 неделю, 32 недели, 33 недели, 34 недели, 35

недель, 36 недель, 37 недель, 38 недель, 39 недель, 40 недель, 41 неделю, 42 недели, 43 недели, 44 недели, 45 недель, 46 недель, 47 недель или по меньшей мере приблизительно 48 недель после начала лечения. В аспектах оценки TJC и SJC в отношении каркаса Tn3 можно осуществлять в приблизительно день 1, день 15 ± 1 , день 29 ± 3 , день 57 ± 3 , день 85 ± 3 , день 113 ± 5 , день 141 ± 5 , день 169 ± 5 , день 197 ± 7 , день 225 ± 7 , день 253 ± 7 , день 281 ± 7 и день 309 ± 7 после начала лечения.

Общая оценка активности заболевания врачом (MDGA)

[0153] В аспектах оценка включает MDGA. В аспектах MDGA может включать определение уровня активности заболевания у субъекта вследствие RA по шкале активности от 0 (отсутствие заболевания) до 100 (максимальная активность заболевания) по 100 мм визуальной аналоговой шкале (VAS) (Rohekar and Pope, 2009). В аспектах MDGA может быть оценена от приблизительно 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 11, 12, 13, 14, 15, 16, 17, 18, 19, 20, 21, 22, 23, 24, 25, 26, 27, 28, 29, 30, 31, 32, 33, 34, 35, 36, 37, 38, 39, 40, 41, 42, 43, 44, 45, 46, 47, 48, 49, 50, 51, 52, 53, 54, 55, 56, 57, 58, 59, 60, 61, 62, 63, 64, 65, 66, 67, 68, 69, 70, 71, 72, 73, 74, 75, 76, 77, 78, 79, 80, 81, 82, 83, 84, 85, 86, 87, 88, 89, 90, 91, 92, 93, 94, 95, 96, 97, 98, 99 и до приблизительно 100. В аспектах MDGA составляет приблизительно 1-10, приблизительно 10-30, приблизительно 20-40, приблизительно 30-50, приблизительно 40-60, приблизительно 50-70, приблизительно 60-80, приблизительно 70-90 или приблизительно 80-100. В аспектах определяют изменение MDGA по сравнению с исходным уровнем.

[0154] В аспектах оценку MDGA в отношении каркаса Tn3 можно осуществлять через приблизительно 0 дней, 1 день, 2 дня, 3 дня, 4 дня, 5 дней, 6 дней, 1 неделю, 2 недели, 3 недели, 4 недели, 5 недель, 6 недель, 7 недель, 8 недель, 9 недель, 10 недель, 11 недель, 12 недель, 13 недель, 14 недель, 15 недель, 16 недель, 17 недель, 18 недель, 19 недель, 20 недель, 21 неделю, 22 недели, 23 недели, 24 недели, 25 недель, 26 недель, 27 недель, 28 недель, 29 недель, 30 недель, 31 неделю, 32 недели, 33 недели, 34 недели, 35 недель, 36 недель, 37 недель, 38 недель, 39 недель, 40 недель, 41 неделю, 42 недели, 43 недели, 44 недели, 45 недель, 46 недель, 47 недель или по меньшей мере приблизительно 48 недель после начала лечения. В аспектах оценку MDGA в отношении каркаса Tn3 можно осуществлять в приблизительно день 1, день 15 ± 1 , день 29 ± 3 , день 57 ± 3 , день 85 ± 3 , день 113 ± 5 , день 141 ± 5 , день 169 ± 5 , день 197 ± 7 , день 225 ± 7 , день 253 ± 7 , день 281 ± 7 и день 309 ± 7 после начала лечения.

Общая оценка активности заболевания пациентом (PGA)

[0155] В аспектах оценка включает PGA. PGA представляет собой показатель общего состояния здоровья субъекта (Rohekar G, Pope J. Test-retest reliability of patient global assessment and physician global assessment in rheumatoid arthritis. J Rheumatol. 2009;36(10):2178-82). В аспектах субъекта можно попросить оценить его текущее качество жизни, сделав отметку на 100 мм шкале VAS в ответ на следующие иллюстративные инструкции: «Учитывая все способы, которыми на Вас влияет ревматоидный артрит, пожалуйста, оцените, насколько хорошо Вы себя чувствуете по шкале от 0 (очень хорошо)

до 100 (очень плохо)». В аспектах PGA составляет от приблизительно 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 11, 12, 13, 14, 15, 16, 17, 18, 19, 20, 21, 22, 23, 24, 25, 26, 27, 28, 29, 30, 31, 32, 33, 34, 35, 36, 37, 38, 39, 40, 41, 42, 43, 44, 45, 46, 47, 48, 49, 50, 51, 52, 53, 54, 55, 56, 57, 58, 59, 60, 61, 62, 63, 64, 65, 66, 67, 68, 69, 70, 71, 72, 73, 74, 75, 76, 77, 78, 79, 80, 81, 82, 83, 84, 85, 86, 87, 88, 89, 90, 91, 92, 93, 94, 95, 96, 97, 98, 99 или до приблизительно 100. В аспектах GA составляет по меньшей мере приблизительно 1-10, приблизительно 10-30, приблизительно 20-40, приблизительно 30-50, приблизительно 40-60, приблизительно 50-70, приблизительно 60-80, приблизительно 70-90 или приблизительно 80-100. В аспектах определяют изменение PGA по сравнению с исходным уровнем.

[0156] В аспектах оценку PGA в отношении каркаса Tn3 можно осуществлять через приблизительно 0 дней, 1 день, 2 дня, 3 дня, 4 дня, 5 дней, 6 дней, 1 неделю, 2 недели, 3 недели, 4 недели, 5 недель, 6 недель, 7 недель, 8 недель, 9 недель, 10 недель, 11 недель, 12 недель, 13 недель, 14 недель, 15 недель, 16 недель, 17 недель, 18 недель, 19 недель, 20 недель, 21 неделю, 22 недели, 23 недели, 24 недели, 25 недель, 26 недель, 27 недель, 28 недель, 29 недель, 30 недель, 31 неделю, 32 недели, 33 недели, 34 недели, 35 недель, 36 недель, 37 недель, 38 недель, 39 недель, 40 недель, 41 неделю, 42 недели, 43 недели, 44 недели, 45 недель, 46 недель, 47 недель или по меньшей мере приблизительно 48 недель после начала лечения. В аспектах оценку PGA в отношении каркаса Tn3 можно осуществлять в приблизительно день 1, день 15 ± 1 , день 29 ± 3 , день 57 ± 3 , день 85 ± 3 , день 113 ± 5 , день 141 ± 5 , день 169 ± 5 , день 197 ± 7 , день 225 ± 7 , день 253 ± 7 , день 281 ± 7 и день 309 ± 7 после начала лечения.

Шкала усталости FACIT и HAQ

[0157] В аспектах оценка включает шкалу усталости FACIT и/или HAQ. Шкала усталости FACIT представляет собой опросник из 13 пунктов, заполняемый субъектом, используемый для оценки влияния усталости. Период восстановления по шкале усталости FACIT составляет приблизительно 7 дней. Ответы на опросник по шкале усталости FACIT варьируются от 0 (нисколько) до 4 (очень). В аспектах показатель по шкале усталости FACIT составляет по меньшей мере приблизительно 0, приблизительно 1, приблизительно 2, приблизительно 3 или приблизительно 4.

[0158] В аспектах HAQ представляет собой заполненный субъектом опросник, используемый для оценки способности субъекта выполнять повседневную деятельность и боли, возникающей у субъекта вследствие заболевания. Период восстановления по HAQ составляет приблизительно 7 дней. Вопросы HAQ могут быть выбраны из следующих иллюстративных групп: «Одевание и уход», «Подъем», «Прием пищи», «Ходьба», «Гигиена», «Дотягивание», «Ухватывание» и «Повседневная деятельность» или их комбинации. Для каждого вопроса доступны четыре категории ответов: от 0 (без каких-либо сложностей) до 4 (невозможно сделать). Субъектов спрашивают об использовании ими вспомогательных средств и приспособлений, а также о том, нужна ли им помощь другого человека для осуществления повседневной активности. HAQ также включает оценку боли по шкале VAS, в которой спрашивается: «На сколько сильную боль Вы

испытывали вследствие болезни на прошлой неделе», с линией, где субъект может отметить от 0 (боль отсутствует) до 100 (сильная боль). В аспектах исходный уровень любого из вышеупомянутых анализов снижается на по меньшей мере приблизительно 1, приблизительно 2, приблизительно 3 или приблизительно 4 пункта после лечения композицией, представленной в данном документе. В аспектах оценка субъекта снижается по сравнению с сопоставимым иным образом способом, где субъекту сопоставимого иным образом способа не вводят каркас Tn3.

[0159] В аспектах оценку шкалы усталости FACIT и/или HAQ в отношении каркаса Tn3 можно осуществлять через приблизительно 0 дней, 1 день, 2 дня, 3 дня, 4 дня, 5 дней, 6 дней, 1 неделю, 2 недели, 3 недели, 4 недели, 5 недель, 6 недель, 7 недель, 8 недель, 9 недель, 10 недель, 11 недель, 12 недель, 13 недель, 14 недель, 15 недель, 16 недель, 17 недель, 18 недель, 19 недель, 20 недель, 21 неделю, 22 недели, 23 недели, 24 недели, 25 недель, 26 недель, 27 недель, 28 недель, 29 недель, 30 недель, 31 неделю, 32 недели, 33 недели, 34 недели, 35 недель, 36 недель, 37 недель, 38 недель, 39 недель, 40 недель, 41 неделю, 42 недели, 43 недели, 44 недели, 45 недель, 46 недель, 47 недель или по меньшей мере приблизительно 48 недель после начала лечения. В аспектах оценку шкалы усталости FACIT и/или HAQ в отношении каркаса Tn3 можно осуществлять в приблизительно день 1, день 15 ± 1 , день 29 ± 3 , день 57 ± 3 , день 85 ± 3 , день 113 ± 5 , день 141 ± 5 , день 169 ± 5 , день 197 ± 7 , день 225 ± 7 , день 253 ± 7 , день 281 ± 7 и день 309 ± 7 после начала лечения.

Профиль PROMIS-29

[0160] В аспектах оценка включает профиль PROMIS-29. Профиль взрослого человека PROMIS-29 представляет собой краткий общий показатель здоровья, включающий 29 пунктов из доменов PROMIS: тревожность, депрессия, усталость, боль (интенсивность и влияние), физическое функционирование, нарушение сна, удовлетворенность участием в социальных ролях (социальное участие) или их комбинации. В аспектах субъект, получающий лечение, имеет улучшенный показатель по PROMIS-29 по сравнению с сопоставимым иным образом способом, где субъекту сопоставимого иным образом способа не вводят каркас Tn3.

[0161] В аспектах оценку PROMIS-29 в отношении каркаса Tn3 можно осуществлять через приблизительно 0 дней, 1 день, 2 дня, 3 дня, 4 дня, 5 дней, 6 дней, 1 неделю, 2 недели, 3 недели, 4 недели, 5 недель, 6 недель, 7 недель, 8 недель, 9 недель, 10 недель, 11 недель, 12 недель, 13 недель, 14 недель, 15 недель, 16 недель, 17 недель, 18 недель, 19 недель, 20 недель, 21 неделю, 22 недели, 23 недели, 24 недели, 25 недель, 26 недель, 27 недель, 28 недель, 29 недель, 30 недель, 31 неделю, 32 недели, 33 недели, 34 недели, 35 недель, 36 недель, 37 недель, 38 недель, 39 недель, 40 недель, 41 неделю, 42 недели, 43 недели, 44 недели, 45 недель, 46 недель, 47 недель или по меньшей мере приблизительно 48 недель после начала лечения. В аспектах оценку PROMIS-29 в отношении каркаса Tn3 можно осуществлять в приблизительно день 1, день 15 ± 1 , день 29 ± 3 , день 57 ± 3 , день 85 ± 3 , день 113 ± 5 , день 141 ± 5 , день 169 ± 5 , день 197 ± 7 , день

225 ± 7, день 253 ± 7, день 281 ± 7 и день 309 ± 7 после начала лечения.

RAPID3

[0162] В аспектах оценка включает RAPID3 (обычная оценка данных индексов пациента 3). RAPID представляет собой объединенный индекс 3 показателей набора базовых данных RA Американского колледжа ревматологии, сообщаемых пациентами: функционирование, боль и общая оценка состояния пациентом. Каждому из 3 отдельных показателей можно дать оценку по меньшей мере от приблизительно 0, приблизительно 1, приблизительно 2, приблизительно 3, приблизительно 4, приблизительно 5, приблизительно 6, приблизительно 7, приблизительно 8, приблизительно 9, до приблизительно 10, для получения максимального общего количества баллов, составляющего 30. Тяжесть заболевания можно классифицировать на основе следующих показателей RAPID3: >12=высокая; 6,1-12=умеренная; 3,1-6=низкая; < или =3=ремиссия. В аспектах баллы RAPID3 коррелируют с показателем активности заболевания 28 (DAS28) и индексом клинической активности заболевания (CDAI) или их комбинацией. В аспектах субъект, получающий лечение, имеет улучшенный показатель RAPID3 по сравнению с сопоставимым иным образом способом, где субъекту сопоставимого иным образом способа не вводят каркас Tn3.

[0163] В аспектах оценку RAPID3 в отношении каркаса Tn3 можно осуществлять через приблизительно 0 дней, 1 день, 2 дня, 3 дня, 4 дня, 5 дней, 6 дней, 1 неделю, 2 недели, 3 недели, 4 недели, 5 недель, 6 недель, 7 недель, 8 недель, 9 недель, 10 недель, 11 недель, 12 недель, 13 недель, 14 недель, 15 недель, 16 недель, 17 недель, 18 недель, 19 недель, 20 недель, 21 неделю, 22 недели, 23 недели, 24 недели, 25 недель, 26 недель, 27 недель, 28 недель, 29 недель, 30 недель, 31 неделю, 32 недели, 33 недели, 34 недели, 35 недель, 36 недель, 37 недель, 38 недель, 39 недель, 40 недель, 41 неделю, 42 недели, 43 недели, 44 недели, 45 недель, 46 недель, 47 недель или по меньшей мере приблизительно 48 недель после начала лечения. В аспектах оценку RAPID3 в отношении каркаса Tn3 можно осуществлять в приблизительно день 1, день 15 ± 1, день 29 ± 3, день 57 ± 3, день 85 ± 3, день 113 ± 5, день 141 ± 5, день 169 ± 5, день 197 ± 7, день 225 ± 7, день 253 ± 7, день 281 ± 7 и день 309 ± 7 после начала лечения.

Фармацевтическая композиция

[0164] В аспектах представлена фармацевтическая композиция. Фармацевтическая композиция может содержать каркас Tn3 и/или TNFi. В аспектах фармацевтическая композиция является частью терапевтического режима, который включает каркас Tn3 и одно или более дополнительных терапевтических средств, представленных в данном документе. В аспектах одно или более дополнительных терапевтических средств могут содержать TNFi.

[0165] Многие лекарственные средства можно вводить перорально в виде жидкостей, капсул, таблеток или жевательных таблеток. Поскольку пероральный путь является наиболее удобным и, как правило, самым безопасным и наименее дорогим, он используется чаще всего. Однако у него есть ограничения, связанные с тем, как

лекарственное средство обычно проходит через пищеварительный тракт. Всасывание лекарственных средств, вводимых перорально, может начинаться во рту и в желудке. Однако большинство лекарственных средств обычно всасывается в тонком кишечнике. Лекарственное средство проходит через стенку кишечника и попадает в печень, а затем по кровотоку транспортируется к целевому участку. Кишечная стенка и печень химически изменяют (метаболизируют) многие лекарственные средства, уменьшая количество лекарственного средства, попадающего в кровоток. Поэтому для достижения того же эффекта эти лекарственные средства часто вводят в меньших дозах при инъекции внутривенно.

[0166] При подкожном пути иглу вводят в жировую ткань под кожей. После инъекции лекарственное средство попадает в мелкие кровеносные сосуды (капилляры) и разносится кровотоком. В качестве альтернативы, лекарственное средство достигает кровотока через лимфатические сосуды. Внутримышечный путь предпочтительнее подкожного пути, когда требуются более значительные объемы лекарственного продукта. Поскольку мышцы расположены ниже кожи и жировых тканей, используют более длинную иглу. Лекарственные средства обычно инъектируют в мышцу верхней части руки, бедра или ягодицы. Скорость всасывания лекарственного средства в кровоток отчасти зависит от кровоснабжения мышцы: чем слабее кровоснабжение, тем больше времени требуется для всасывания лекарственного средства. При внутривенном пути иглу вводят непосредственно в вену. Раствор, содержащий лекарственное средство, может быть введен в виде однократной дозы или путем непрерывной инфузии. При инфузии раствор перемещается под действием силы тяжести (из сминаемого пластикового пакета) или, чаще всего, с помощью инфузионного насоса по тонкой гибкой трубке к трубке (катетеру), введенной в вену, обычно в предплечье.

[0167] В аспектах фармацевтическую композицию, представленную в данном документе, вводят путем инфузии. Инфузию можно проводить в течение определенного периода времени. Например, инфузия может представлять собой введение фармацевтического препарата в течение периода от приблизительно 5 минут до приблизительно 10 часов. Инфузия может происходить в течение периода приблизительно 5 минут, 10 минут, 20 минут, 30 минут, 40 минут, 50 минут, 1 часа, 1,5 часа, 2 часов, 2,5 часа, 3 часов, 3,5 часа, 4 часов, 4,5 часа, 5 часов, 6 часов, 7 часов, 8 часов, 9 часов или до приблизительно 10 часов. В аспектах внутривенное введение используют для быстрой и хорошо контролируемой доставки точной дозы по всему организму. Его также используют для раздражающих растворов, которые могут вызывать боль и повреждать ткани при подкожной или внутримышечной инъекции. При внутривенном введении лекарственное средство сразу же поступает в кровоток и начинает действовать быстрее, чем при любом другом пути. Поэтому работники здравоохранения внимательно следят за людьми, получающими внутривенную инъекцию, чтобы выявить признаки того, что лекарственное средство действует или вызывает нежелательные побочные эффекты. Кроме того, действие лекарственного средства, вводимого таким путем, обычно длится не

так долго. Поэтому некоторые лекарственные средства необходимо вводить путем непрерывной инфузии для поддержания постоянного эффекта. В аспектах могут возникать реакции на инфузию, включающие головную боль, тошноту, сонливость, одышку, лихорадку, миалгию, сыпь или другие симптомы. Потенциальными рисками, ассоциированными с введением каркаса Tn3, являются инфекция, покраснение, отек, боль и уплотнение в участке введения. Перед каждой IV инфузией субъекты могут получать профилактику с помощью IV метилпреднизолона, перорального дифенгидрамина и перорального ацетаминофена или эквивалента(ов) для снижения риска или тяжести потенциальных реакций.

[0168] В аспектах фармацевтический препарат вводят интратекально. При интратекальном пути иглу вводят между двумя позвонками в нижнем отделе позвоночника в пространство вокруг спинного мозга. Затем лекарственное средство инъецируют в спинномозговой канал. Для обезболивания участка инъекции часто используют небольшое количество местного анестетика. Этот путь используют, когда лекарственное средство должно оказывать быстрое или местное воздействие на головной мозг и спинной мозг или покрывающие их слои ткани (менинги), например, для лечения инфекций этих структур.

[0169] Лекарственные средства, вводимые путем ингаляции через рот, могут быть распылены на более мелкие капли, чем при назальном пути введения, поэтому лекарственные средства могут проходить через дыхательное горло (трахею) и попадать в легкие. То, насколько глубоко они попадают в легкие, зависит от размера капель. Более мелкие капли попадают глубже, что увеличивает количество всасываемого лекарственного средства. Внутри легких они всасываются в кровоток. Лекарственные средства, наносимые на кожу, обычно используют для местного воздействия и поэтому чаще всего применяются для лечения поверхностных кожных нарушений, таких как псориаз, экзема, кожные инфекции (вирусные, бактериальные и грибковые), зуд и сухость кожи. Лекарственное средство смешивается с неактивными веществами. В зависимости от консистенции неактивных веществ состав может представлять собой мазь, крем, лосьон, раствор, порошок или гель.

[0170] В аспектах режим лечения, включающий фармацевтическую композицию, может быть дозирован в зависимости от массы тела субъекта. Для субъектов, у которых установлено ожирение ($BMI > 35$), может потребоваться использование практической массы. BMI рассчитывают по формуле $BMI = \text{масса (кг)} / [\text{рост (м)}]^2$. Идеальная масса тела может быть рассчитана для мужчин как $50 \text{ кг} + 2,3 * (\text{количество дюймов свыше } 60 \text{ дюймов})$ или для женщин $45,5 \text{ кг} + 2,3 (\text{количество дюймов свыше } 60 \text{ дюймов})$. Скорректированная масса тела может быть рассчитана для субъектов, масса тела которых составляет более 20% от идеальной массы тела. Скорректированная масса тела может представлять собой сумму идеальной массы тела + $(0,4 \times (\text{фактическая масса тела} - \text{идеальная масса тела}))$. В аспектах для расчета дозировки может использоваться площадь поверхности тела. Площадь поверхности тела (BSA) может быть рассчитана следующим

образом: $BSA (m^2) = V \text{Высота (см)} * \text{Масса (кг)} / 3600$.

[0171] В аспектах фармацевтическая композиция может вводиться как отдельно, так и вместе с фармацевтически приемлемым носителем или вспомогательным веществом, любыми путями, и такое введение может осуществляться как в однократной, так и в многократных дозировках. В частности, фармацевтическая композиция может быть объединена с различными фармацевтически приемлемыми инертными носителями в форме таблеток, капсул, пастилок, троше, изготовленных вручную конфет, порошков, спреев, водных суспензий, инъекционных растворов, эликсиров, сиропов и т.п. Такие носители включают твердые разбавители или наполнители, стерильные водные среды, различные нетоксичные органические растворители и т.д. Кроме того, фармацевтические составы могут быть соответствующим образом подслащены и/или ароматизированы с помощью различных средств, обычно используемых для таких целей. Иллюстративные носители и вспомогательные вещества могут включать декстрозу, хлорид натрия (NaCl), сахарозу, лактозу, целлюлозу, ксилит, сорбит, мальтит, желатин, PEG, PVP, гистидин/гистидина гидрохлорид, дигидрат трегалозы, полисорбат 80 и любую их комбинацию. В аспектах вспомогательное вещество включает гистидин/гистидина гидрохлорид, NaCl, дигидрат трегалозы и полисорбат 80.

ПРОНУМЕРОВАННЫЕ ВАРИАНТЫ ОСУЩЕСТВЛЕНИЯ

[0172] Несмотря на прилагаемую формулу изобретения, следующие пронумерованные варианты осуществления также являются частью настоящего изобретения.

Набор вариантов осуществления 1

[0173] 1. Способ лечения ревматоидного артрита у субъекта, нуждающегося в этом, включающий: введение субъекту каркаса Tn3, содержащего CD40L-специфичную мономерную субъединицу; где каркас Tn3 специфично связывается с CD40L; где мономерная субъединица содержит семь бета-цепей, обозначенных A, B, C, D, E, F и G, и шесть областей петель, обозначенных AB, BC, CD, DE, EF и FG, где петля AB содержит SEQ ID NO: 11, петля BC содержит SEQ ID NO: 12, петля CD содержит SEQ ID NO: 13, петля DE содержит SEQ ID NO: 14, петля EF содержит SEQ ID NO: 15 и петля FG содержит SEQ ID NO: 16, где каркас Tn3, содержащий CD40L-специфичную мономерную субъединицу, вводят в дозе приблизительно 1500 мг, и где каркас Tn3 вводят один раз приблизительно каждые 2 недели в количестве по меньшей мере 2 дозы, и затем вводят приблизительно один раз в месяц.

[0174] 2. Способ лечения ревматоидного артрита у субъекта, нуждающегося в этом, включающий: введение субъекту каркаса Tn3, содержащего CD40L-специфичную мономерную субъединицу; где каркас Tn3 специфично связывается с CD40L; где мономерная субъединица содержит семь бета-цепей, обозначенных A, B, C, D, E, F и G, и шесть областей петель, обозначенных AB, BC, CD, DE, EF и FG, где петля AB содержит SEQ ID NO: 11, петля BC содержит SEQ ID NO: 12, петля CD содержит SEQ ID NO: 13, петля DE содержит SEQ ID NO: 14, петля EF содержит SEQ ID NO: 15 и петля FG

содержит SEQ ID NO: 16, где каркас Tn3, содержащий CD40L-специфичную мономерную субъединицу, вводят в дозе приблизительно 1500 мг, и где каркас Tn3 вводят один раз приблизительно каждые 2 недели в количестве по меньшей мере 3 дозы, и затем вводят приблизительно один раз в месяц.

[0175] 3. Способ лечения ревматоидного артрита у субъекта, нуждающегося в этом, включающий: введение субъекту каркаса Tn3, содержащего CD40L-специфичную мономерную субъединицу; где каркас Tn3 специфично связывается с CD40L; где мономерная субъединица содержит семь бета-цепей, обозначенных A, B, C, D, E, F и G, и шесть областей петель, обозначенных AB, BC, CD, DE, EF и FG, где петля AB содержит SEQ ID NO: 11, петля BC содержит SEQ ID NO: 12, петля CD содержит SEQ ID NO: 13, петля DE содержит SEQ ID NO: 14, петля EF содержит SEQ ID NO: 15 и петля FG содержит SEQ ID NO: 16, где каркас Tn3, содержащий CD40L-специфичную мономерную субъединицу, вводят в дозе приблизительно 1500 мг, и где каркас Tn3 вводят один раз приблизительно каждые 2 месяца в количестве по меньшей мере 2 дозы.

[0176] 4. Способ лечения ревматоидного артрита у субъекта, нуждающегося в этом, включающий: введение субъекту каркаса Tn3, содержащего CD40L-специфичную мономерную субъединицу; где каркас Tn3 специфично связывается с CD40L; где мономерная субъединица содержит семь бета-цепей, обозначенных A, B, C, D, E, F и G, и шесть областей петель, обозначенных AB, BC, CD, DE, EF и FG, где петля AB содержит SEQ ID NO: 11, петля BC содержит SEQ ID NO: 12, петля CD содержит SEQ ID NO: 13, петля DE содержит SEQ ID NO: 14, петля EF содержит SEQ ID NO: 15 и петля FG содержит SEQ ID NO: 16, где каркас Tn3, содержащий CD40L-специфичную мономерную субъединицу, вводят в дозе приблизительно 3000 мг, и где каркас Tn3 вводят приблизительно один раз, один раз в месяц, один раз в приблизительно два месяца или один раз в приблизительно три месяца.

[0177] 5. Способ по любому из вариантов осуществления 1-4, где каркас Tn3 вводят в комбинации со вторым средством терапии.

[0178] 6. Способ по варианту осуществления 5, где второе средство терапии включает противовоспалительное средство, противоболевое средство, противоревматическое средство, модифицирующее заболевание (DMARD), кортикостероид или средство, модифицирующее иммунную систему.

[0179] 7. Способ по варианту осуществления 6, включающий DMARD, где DMARD представляет собой обычное DMARD или биологическое DMARD.

[0180] 8. Способ по варианту осуществления 7, где DMARD представляет собой обычное DMARD, и где обычное DMARD выбрано из группы, состоящей из: гидроксихлорохина, лефлуномида, сульфасалазина, тофацитиниба и их комбинаций.

[0181] 9. Способ по варианту осуществления 7, где DMARD представляет собой биологическое DMARD, и где биологическое DMARD выбрано из группы, состоящей из: этанерцепта, инфликсимаба, адалимумаба, цертолизумаба и голимумаба.

[0182] 10. Способ по любому из вариантов осуществления 1-9, где каркас Tn3

вводят внутривенно.

[0183] 11. Способ по варианту осуществления 10, где внутривенное введение включает инфузию.

[0184] 12. Способ по любому из вариантов осуществления 1-11, где каркас Tn3 содержит две CD40L-специфичные мономерные субъединицы, соединенные в тандем.

[0185] 13. Способ по любому из вариантов осуществления 1-12, где каркас Tn3 связывает CD40L и предотвращает связывание CD40L с CD40 и/или нарушает опосредованную CD40 передачу сигналов.

[0186] 14. Способ по любому из вариантов осуществления 1-13, где по меньшей мере одна CD40L-специфичная мономерная субъединица слита или конъюгирована с гетерологичным фрагментом, выбранным из группы, состоящим из: белка, пептида, белкового домена, линкера, лекарственного средства, токсина, цитотоксического средства, визуализирующего средства, радионуклида, радиоактивного соединения, органического полимера, неорганического полимера, полиэтиленгликоля (PEG), биотина, альбумина, сывороточного альбумина человека (HSA), FcRn-связывающей части HSA, антитела, домена антитела, фрагмента антитела, одноцепочечного антитела, доменного антитела, альбуминсвязывающего домена, фермента, лиганда, рецептора, связывающего пептида, каркаса, не содержащего FnIII, эпитопной метки, рекомбинантного полипептидного полимера и цитокина.

[0187] 15. Способ по любому из вариантов осуществления 1-14, где по меньшей мере одна CD40L-специфичная мономерная субъединица конъюгирована с PEG или слита с сывороточным альбумином человека (HSA).

[0188] 16. Способ по варианту осуществления 15, где HSA представляет собой вариант HSA, содержащий аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 4.

[0189] 17. Способ по любому из вариантов осуществления 1-16, где каркас Tn3 содержит последовательность SEQ ID NO: 1.

[0190] 18. Способ по любому из вариантов осуществления 1-17, где каркас Tn3 представляет собой дазодалибеп.

[0191] 19. Способ по любому из вариантов осуществления 1-18, где первую дозу каркаса Tn3 вводят со скоростью от приблизительно 13 до приблизительно 25 мг/мин, вторую дозу и третью дозу вводят со скоростью приблизительно 25 мг/мин, а четвертую дозу вводят со скоростью от приблизительно 17 до приблизительно 33 мг/мин.

[0192] 20. Способ по любому из вариантов осуществления 1-18, где первую дозу каркаса Tn3 вводят со скоростью от приблизительно 8 до приблизительно 17 мг/мин, а вторую дозу и третью дозу вводят со скоростью приблизительно 13 мг/мин.

[0193] 21. Способ по любому из вариантов осуществления 1-20, где первая доза каркаса Tn3 составляет приблизительно 1500 мг, а последующие дозы составляют приблизительно 1500 мг или приблизительно 3000 мг.

[0194] 22. Способ по варианту осуществления 21, где первая и вторая дозы каркаса Tn3 составляют приблизительно 1500 мг, а последующие дозы составляют

приблизительно 3000 мг.

[0195] 23. Способ по любому из вариантов осуществления 1-22, где первую дозу вводят в течение 120 или 180 минут, а последующие дозы вводят в течение 60 или 90 минут.

[0196] 24. Способ по любому из вариантов осуществления 4-18, где каркас Tn3 вводят один раз.

[0197] 25. Способ по любому из вариантов осуществления 4-18, где каркас Tn3 вводят ежеквартально.

[0198] 26. Способ по варианту осуществления 25, где ежеквартальное введение каркаса Tn3 является таким же эффективным или более эффективным, чем более частое введение каркаса Tn3, как определяют изменением по сравнению с исходным уровнем DAS28-CRP у субъекта, получающего лечение.

[0199] 27. Способ по варианту осуществления 26, где изменение DAS28-CRP по сравнению с исходным уровнем определяют ежеквартально.

[0200] 28. Способ по варианту осуществления 26, где изменение DAS28-CRP по сравнению с исходным уровнем определяют ежемесячно.

[0201] 29. Способ по варианту осуществления 26, где изменение DAS28-CRP по сравнению с исходным уровнем определяют ежегодно.

[0202] 30. Способ по варианту осуществления 25, где ежеквартальное введение каркаса Tn3 обеспечивает устойчивую эффективность лечения у субъекта, нуждающегося в этом, по сравнению с сопоставимым в других отношениях субъектом, подвергающимся более частому введению каркаса Tn3, что определяют оценкой лечения, и где устойчивая эффективность лечения составляет по меньшей мере или по большей мере приблизительно 15 дней, 1 месяц, 2 месяца, 3 месяца, 4 месяца, 5 месяцев, 6 месяцев, 8 месяцев, 10 месяцев, 1 год или 1,5 года.

[0203] 31. Способ по варианту осуществления 30, где оценку лечения определяют ежеквартально.

Набор вариантов осуществления 2

[0204] Вариант осуществления 1. Способ лечения ревматоидного артрита у субъекта, нуждающегося в этом, включающий: введение субъекту каркаса Tn3, содержащего CD40L-специфичную мономерную субъединицу; где мономерная субъединица содержит семь бета-цепей, обозначенных A, B, C, D, E, F и G, и шесть областей петель, обозначенных AB, BC, CD, DE, EF и FG, где петля AB содержит SEQ ID NO: 11, петля BC содержит SEQ ID NO: 12, петля CD содержит SEQ ID NO: 13, петля DE содержит SEQ ID NO: 14, петля EF содержит SEQ ID NO: 15 и петля FG содержит SEQ ID NO: 16, где каркас Tn3, содержащий CD40L-специфичную мономерную субъединицу, вводят в дозе приблизительно 1500 мг, и где каркас Tn3 вводят один раз приблизительно каждые 2 недели в количестве по меньшей мере 2 дозы, и затем вводят приблизительно один раз в месяц.

[0205] Вариант осуществления 2. Способ лечения ревматоидного артрита у

субъекта, нуждающегося в этом, включающий: введение субъекту каркаса Tn3, содержащего CD40L-специфичную мономерную субъединицу; где мономерная субъединица содержит семь бета-цепей, обозначенных A, B, C, D, E, F и G, и шесть областей петель, обозначенных AB, BC, CD, DE, EF и FG, где петля AB содержит SEQ ID NO: 11, петля BC содержит SEQ ID NO: 12, петля CD содержит SEQ ID NO: 13, петля DE содержит SEQ ID NO: 14, петля EF содержит SEQ ID NO: 15 и петля FG содержит SEQ ID NO: 16, где каркас Tn3, содержащий CD40L-специфичную мономерную субъединицу, вводят в дозе приблизительно 1500 мг, и где каркас Tn3 вводят один раз приблизительно каждые 2 недели в количестве по меньшей мере 3 дозы, и затем вводят приблизительно один раз в месяц.

[0206] Вариант осуществления 3. Способ лечения ревматоидного артрита у субъекта, нуждающегося в этом, включающий: введение субъекту каркаса Tn3, содержащего CD40L-специфичную мономерную субъединицу; где мономерная субъединица содержит семь бета-цепей, обозначенных A, B, C, D, E, F и G, и шесть областей петель, обозначенных AB, BC, CD, DE, EF и FG, где петля AB содержит SEQ ID NO: 11, петля BC содержит SEQ ID NO: 12, петля CD содержит SEQ ID NO: 13, петля DE содержит SEQ ID NO: 14, петля EF содержит SEQ ID NO: 15 и петля FG содержит SEQ ID NO: 16, где каркас Tn3, содержащий CD40L-специфичную мономерную субъединицу, вводят в дозе приблизительно 1500 мг, и где каркас Tn3 вводят один раз приблизительно каждые 2 месяца в количестве по меньшей мере 2 дозы.

[0207] Вариант осуществления 4. Способ лечения ревматоидного артрита у субъекта, нуждающегося в этом, включающий: введение субъекту каркаса Tn3, содержащего CD40L-специфичную мономерную субъединицу; где мономерная субъединица содержит семь бета-цепей, обозначенных A, B, C, D, E, F и G, и шесть областей петель, обозначенных AB, BC, CD, DE, EF и FG, где петля AB содержит SEQ ID NO: 11, петля BC содержит SEQ ID NO: 12, петля CD содержит SEQ ID NO: 13, петля DE содержит SEQ ID NO: 14, петля EF содержит SEQ ID NO: 15 и петля FG содержит SEQ ID NO: 16, где каркас Tn3, содержащий CD40L-специфичную мономерную субъединицу, вводят в дозе приблизительно 3000 мг, и где каркас Tn3 вводят приблизительно один раз, один раз в месяц, один раз в приблизительно два месяца или один раз в приблизительно три месяца.

[0208] Вариант осуществления 5. Способ по любому из вариантов осуществления 1-4, где каркас Tn3 вводят в комбинации со вторым средством терапии.

[0209] Вариант осуществления 6. Способ по варианту осуществления 5, где второе средство терапии включает противовоспалительное средство, противоболевое средство, противоревматическое средство, модифицирующее заболевание (DMARD), кортикостероид или средство, модифицирующее иммунную систему.

[0210] Вариант осуществления 7. Способ по варианту осуществления 6, где второе средство терапии включает DMARD, и где DMARD представляет собой обычное DMARD или биологическое DMARD.

[0211] Вариант осуществления 8. Способ по варианту осуществления 7, где DMARD представляет собой обычное DMARD, и где обычное DMARD выбрано из группы, состоящей из: гидроксихлорохина, лефлуномида, сульфасалазина, тофацитиниба и их комбинаций.

[0212] Вариант осуществления 9. Способ по варианту осуществления 7, где DMARD представляет собой биологическое DMARD, и где биологическое DMARD выбрано из группы, состоящей из: этанерцепта, инфликсимаба, адалимумаба, цертолизумаба и голимумаба.

[0213] Вариант осуществления 10. Способ по любому из вариантов осуществления 1-9, где каркас Tn3 вводят внутривенно.

[0214] Вариант осуществления 11. Способ по варианту осуществления 10, где внутривенное введение включает инфузию.

[0215] Вариант осуществления 12. Способ по любому из вариантов осуществления 1-11, где каркас Tn3 содержит две CD40L-специфичные мономерные субъединицы, соединенные в тандем.

[0216] Вариант осуществления 13. Способ по любому из вариантов осуществления 1-12, где каркас Tn3 связывает CD40L и предотвращает связывание CD40L с CD40 и/или нарушает опосредованную CD40 передачу сигналов.

[0217] Вариант осуществления 14. Способ по любому из вариантов осуществления 1-13, где по меньшей мере одна CD40L-специфичная мономерная субъединица слита или конъюгирована с гетерологичным фрагментом, выбранным из группы, состоящим из: белка или его части, линкера, лекарственного средства, токсина, цитотоксического средства, визуализирующего средства, радионуклида, радиоактивного соединения, органического полимера, неорганического полимера, полиэтиленгликоля (PEG), биотина, альбумина или его связывающей части, FcRn-связывающей части сывороточного альбумина человека, антитела или его части, фермента, лиганда, рецептора, связывающего пептида, каркаса, не содержащего FnIII, эпитопной метки, рекомбинантного полипептидного полимера и цитокина.

[0218] Вариант осуществления 15. Способ по любому из вариантов осуществления 1-14, где CD40L-специфичная мономерная субъединица конъюгирована с PEG.

[0219] Вариант осуществления 16. Способ по варианту осуществления 15, где CD40L-специфичная мономерная субъединица слита с сывороточным альбумином человека (HSA).

[0220] Вариант осуществления 17. Способ по варианту осуществления 16, где HSA представляет собой вариант HSA, содержащий аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 4.

[0221] Вариант осуществления 18. Способ по любому из вариантов осуществления 1-16, где каркас Tn3 содержит последовательность SEQ ID NO: 1.

[0222] Вариант осуществления 19. Способ по любому из вариантов осуществления 1-18, где первую дозу каркаса Tn3 вводят со скоростью от приблизительно 13 до

приблизительно 25 мг/мин, вторую дозу и третью дозу вводят со скоростью приблизительно 25 мг/мин, а четвертую дозу вводят со скоростью от приблизительно 17 до приблизительно 33 мг/мин.

[0223] Вариант осуществления 20. Способ по любому из вариантов осуществления 1-18, где первую дозу каркаса Tn3 вводят со скоростью от приблизительно 8 до приблизительно 17 мг/мин, а вторую дозу и третью дозу вводят со скоростью приблизительно 13 мг/мин.

[0224] Вариант осуществления 21. Способ по любому из вариантов осуществления 1-20, где первая доза каркаса Tn3 составляет приблизительно 1500 мг, а последующие дозы составляют приблизительно 1500 мг или приблизительно 3000 мг.

[0225] Вариант осуществления 22. Способ по варианту осуществления 21, где первая и вторая дозы каркаса Tn3 составляют приблизительно 1500 мг, а последующие дозы составляют приблизительно 3000 мг.

[0226] Вариант осуществления 23. Способ по любому из вариантов осуществления 1-22, где первую дозу вводят в течение 120 или 180 минут, а последующие дозы вводят в течение 60 или 90 минут.

[0227] Вариант осуществления 24. Способ по любому из вариантов осуществления 4-18, где каркас Tn3 вводят один раз.

[0228] Вариант осуществления 25. Способ по любому из вариантов осуществления 4-18, где каркас Tn3 вводят ежеквартально.

[0229] Вариант осуществления 26. Способ по варианту осуществления 25, где ежеквартальное введение каркаса Tn3 является таким же эффективным или более эффективным, чем более частое введение каркаса Tn3, как определяют изменением по сравнению с исходным уровнем DAS28-CRP у субъекта, получающего лечение.

[0230] Вариант осуществления 27. Способ по варианту осуществления 26, где изменение DAS28-CRP по сравнению с исходным уровнем определяют ежеквартально.

[0231] Вариант осуществления 28. Способ по варианту осуществления 26, где изменение DAS28-CRP по сравнению с исходным уровнем определяют ежемесячно.

[0232] Вариант осуществления 29. Способ по варианту осуществления 26, где изменение DAS28-CRP по сравнению с исходным уровнем определяют ежегодно.

[0233] Вариант осуществления 30. Способ по варианту осуществления 25, где ежеквартальное введение каркаса Tn3 обеспечивает устойчивую эффективность лечения у субъекта, нуждающегося в этом, по сравнению с сопоставимым в других отношениях субъектом, подвергающимся более частому введению каркаса Tn3, что определяют оценкой лечения, и где устойчивая эффективность лечения составляет по меньшей мере или по большей мере приблизительно 15 дней, 1 месяц, 2 месяца, 3 месяца, 4 месяца, 5 месяцев, 6 месяцев, 8 месяцев, 10 месяцев, 1 год или 1,5 года.

[0234] Вариант осуществления 31. Способ по варианту осуществления 30, где оценку лечения определяют ежеквартально.

[0235] Вариант осуществления 32. Способ по любому из вариантов осуществления

1-31, где CD40L-специфичная мономерная субъединица содержит семь бета-нитей, обозначенных A, B, C, D, E, F и G, где бета-нить A содержит SEQ ID NO: 5, бета-нить B содержит SEQ ID NO: 6, бета-нить C содержит SEQ ID NO: 17, бета-нить D содержит SEQ ID NO: 18, бета-нить E содержит SEQ ID NO: 19, бета-нить F содержит SEQ ID NO: 20, бета-нить G содержит SEQ ID NO: 21.

[0236] Вариант осуществления 33. Способ по любому из вариантов осуществления 12-32, где CD40L-специфичная мономерная субъединица содержит полипептид SEQ ID NO: 22, и где вторая CD40L-специфичная мономерная субъединица содержит полипептид SEQ ID NO: 25.

[0237] Вариант осуществления 34. Способ по любому из вариантов осуществления 1-11, где CD40L-специфичная мономерная субъединица содержит полипептид SEQ ID NO: 22.

[0238] Вариант осуществления 35. Способ по любому из вариантов осуществления 1-11, где CD40L-специфичная мономерная субъединица содержит полипептид SEQ ID NO: 25.

ПРИМЕРЫ

Пример 1. Рандомизированное двойное слепое плацебо-контролируемое исследование фазы 2, для понимания механизма и оптимизации дозировки для изучения эффективности и безопасности дазодалибепа (VIB4920) у субъектов с ревматоидным артритом (RA)

Дизайн исследования

[0239] Многоцентровое рандомизированное двойное слепое плацебо-контролируемое исследование с параллельными группами для оценки безопасности, эффективности и PK VIB4920, иллюстративного каркаса Tn3, содержащего слитый белок на основе антитела к CD40L-Tn3, у взрослых с RA зрелого возраста от умеренной до тяжелой степени (DAS28 CRP > 3,2; ≥ 4 TJC и ≥ 4 SJC) и наличием в сыворотке крови RF и/или АСРА, которые имели неадекватный ответ на MTX, сDMARD или средство, направленное против TNF α ; и которые в настоящее время не получают средство, направленное против TNF α ; и которые ранее не получали лечения ритуксимабом или средствами, истощающими В-клетки. Оценивается влияние VIB4920 на активность заболевания, оцениваемое с помощью составного показателя у субъектов с RA зрелого возраста, и/или переносимость и безопасность VIB4920 у субъектов с RA зрелого возраста.

[0240] Первичной конечной точкой эффективности было изменение уровня DAS28-CRP от исходного уровня до д113. Вторичные конечные точки включали доли с клинической ремиссией (CR) по DAS28-CRP < 2,6 в д113, время до введения препарата спасения, изменение от исходного уровня до д113 по RF/АСРА, нежелательные явления, возникшие во время лечения (AE), серьезные AE (SAE) и AE, представляющие особый интерес (AESI).

[0241] После периода скрининга продолжительностью до 28 дней примерно 75

субъектов рандомизируют в соотношении 1:1:1:1 на 5 когорт:

Когорта 1: VIB4920 1500 мг в дни 1, 15, 29 и 57 (N=15)

Когорта 2: VIB4920 1500 мг в дни 1 и 57, плацебо в дни 15 и 29 (N=15)

Когорта 3: VIB4920 3000 мг в дни 1 и 57, плацебо в дни 15 и 29 (N=15)

Когорта 4: VIB4920 3000 мг в день 1 и плацебо в дни 15, 29 и 57 (N=15)

Когорта 5: плацебо в дни 1, 15, 29 и 57 (N=15)

[0242] Иллюстративная схема исследования представлена на **фиг. 1**.

[0243] Субъекты получают исходную терапию, которую назначал им их лечащий врач. Субъектов просят, но не требуют, отложить начало любого нового лечения РА на 12 недель (день 85), после чего может быть начата терапия спасения. Терапия спасения представляет собой любое новое или усиленное иммуносупрессивное, обычное DMARD (сDMARD) или биологическое DMARD (bDMARD) для лечения РА, включая:

Начало применения или повышения дозы любого сDMARD

Начало терапии bDMARD или терапии ингибиторами JAK

Повышение исходной дозы кортикостероидов

Внутрисуставная инъекция стероидов > 40 мг метилпреднизолона (или его эквивалента) или более одной внутрисуставной инъекции стероидов в любой дозе. Разрешена одна внутрисуставная инъекция стероида ≤ 40 мг метилпреднизолона в один сустав, которая не считается терапией спасения.

[0244] Если субъект получает терапию спасения до введения последней дозы VIB4920, введения VIB4920 прекращают.

[0245] За субъектами, которым вводят терапию спасения, не требуется наблюдать до дня 309, но они могут завершить исследование в день 113 или после него. Субъекты также должны завершить 3-месячный период наблюдения за безопасностью после введения последней дозы VIB4920 и должны вернуться на по меньшей мере один визит после начала терапии спасения для завершения оставшихся оценок (**таблица 2**).

[0246] **Таблица 2.** Альтернативные графики завершения исследования после терапии спасения

Последняя доза перед терапией спасения	Последний визит исследования
≤ Доза 3 (день 29 ± 3д)	День 113 ИЛИ + 1 визит после начала терапии спасения, в зависимости от того, что наступит позже
≥ Доза 4 (день 57 ± 3д)	День 141 ИЛИ + 1 визит после начала терапии спасения, в зависимости от того, что наступит позже

[0247] Примечание. Все действия включают обязательное визит в день 113, 3 месяца последующего наблюдения и один визит после начала терапии спасения.

[0248] За всеми субъектами наблюдают, по меньшей мере, в течение первичного

(промежуточного) анализа (день 113), а за теми, кому не назначали терапию спасения, наблюдают до дня 309 для определения продолжительности клинического ответа. Первичный анализ проводят после того, как все субъекты завершили исследование в день 113, а окончательный анализ проводят после того, как все субъекты завершили последующее наблюдение.

Популяция

Критерии включения

[0249] Для включения в исследование каждый субъект должен удовлетворять всем следующим критериям:

1. Взрослые мужчины или женщины в возрасте ≥ 18 лет во время предоставления информированного согласия.

2. Письменное информированное согласие и любое требуемое на местном уровне разрешение, полученное от субъекта до выполнения любых процедур, связанных с протоколом, включая скрининговые оценки.

3. Поставлен диагноз RA в соответствии с критериями EULAR/ACR 2010 (Aletaha et al, 2010) за ≥ 6 месяцев до скрининга.

4. DAS28-CRP $> 3,2$ при скрининге с ≥ 4 TJC и ≥ 4 SJC из 28 суставов, при оценке в отношении DAS28, присутствующие при скрининге и подтвержденные во время визита 2 до рандомизации.

5. Положительный результат на RF и/или АСРА при скрининге в соответствии с критериями центральной лаборатории.

6. Лечение MTX, вводимым перорально, подкожно или внутримышечно в дозе 7,5-25,0 мг/неделя, с сопутствующим cDMARD, кроме лефлуномида, или без него, с MTX и cDMARD, доставляемым одним и тем же путем в течение ≥ 12 недель без изменения дозы за ≥ 6 недель до скрининга,

ИЛИ, если имеется непереносимость MTX или если MTX противопоказан, лечение одним или более cDMARD в течение ≥ 12 недель без изменения дозы в течение ≥ 6 недель до скрининга. (Ингибиторы JAK не считаются cDMARD)

7. Желание и возможность соблюдать протокол, пройти оценки исследования и завершить период лечения.

8. Женщины детородного возраста, ведущие половую жизнь с нестерилизованным партнером-мужчиной, должны применять высокоэффективный метод контрацепции после подписания информированного согласия и должны согласиться продолжать применять такие меры предосторожности до конца периода наблюдения; прекращение контрацепции после этого момента должно быть обсуждено с ответственным врачом. Периодическое воздержание, ритмический метод и метод прерывания беременности не являются приемлемыми методами контрацепции. Женщинам-партнерам (с детородным потенциалом) мужчин-субъектов исследования рекомендуется применять высокоэффективные методы контрацепции (**таблица 3**), кроме барьерного метода.

Таблица 3. Высокоэффективные методы контрацепции для женщин детородного

потенциала

Физические методы

Внутриматочное устройство (IUD)

Внутриматочная гормон-
высвобождающая система (IUS) ^a

Двусторонняя окклюзия труб

Вазэктомия у партнера ^b

Половое воздержание ^c

Гормональные методы

Комбинированные (эстроген- и
прогестагенсодержащая гормональная
контрацепция)

Пероральные (комбинированная пилюля)

Инъекционные

Трансдермальные (пластырь)

Гормональная контрацепция, содержащая
только прогестогены, ассоциированная с
подавлением овуляции ^d

Инъекционные

Имплантируемые

Интравагинальные

a Также считается гормональным методом.

b При наличии соответствующей документации об успехе хирургического вмешательства после вазэктомии (отсутствие сперматозоидов в эякуляте).

c Сексуальное воздержание считается высокоэффективным методом только в том случае, если оно определяется как воздержание от гетеросексуальных контактов в течение всего периода исследования и если оно является предпочтительным и обычным образом жизни субъекта.

d Гормональная контрацепция, содержащая только прогестогены, где подавление овуляции не является основным способом действия (минипилюля), не считается высокоэффективным методом.

Женщины детородного возраста определяются как женщины, которые не являются хирургически стерильными (т.е. хирургическая стерилизация включает двустороннюю перевязку маточных труб, двустороннюю овариэктомию или гистерэктомию) или женщины, которые не находятся в постменопаузе (определяется как 12-месячный период без менструаций без альтернативной медицинской причины и фолликулостимулирующего гормона в пределах постменопаузального периода, установленного клинической лабораторией).

9. Нестерилизованные мужчины-субъекты, ведущие активную половую жизнь с женщиной, обладающей детородным потенциалом, должны использовать презерватив со спермицидом с дня 1 и до конца исследования.

[0250] Критерии исключения

[0251] Любое из следующего исключает субъекта из участия в исследовании:

1. Предыдущее или текущее (1) воспалительное заболевание суставов, кроме RA (например, подагра, реактивный артрит, псориатический артрит, серонегативная

спондилоартропатия, болезнь Стилла или болезнь Лайма); (2) другое системное аутоиммунное заболевание (например, системная красная волчанка, воспалительное заболевание кишечника, склеродермия, воспалительная миопатия, смешанное заболевание соединительной ткани или другой перекрывающийся синдром) или ревматическая полимиалгия, за исключением пациентов с РА и вторичным синдромом Шегрена.

2. Тяжелые интерстициальные заболевания легких.

3. Предыдущий прием любого биологического средства терапии, истощающей В-клетки (например, ритуксимаб, окрелизумаб, офатумумаб).

4. Прием любого биологического средства, направленного против TNF α , за < 8 недель до скрининга (прекращение введения могло произойти по любой причине: отсутствие эффективности, проблемы с безопасностью/переносимостью или отсутствие доступа к лекарственному средству).

5. Прием любого bDMARD с механизмом действия, отличным от прямой блокады TNF, включая любой ингибитор JAK, < 12 недель или < 5 периодов полувыведения лекарственного средства (в зависимости от того, что дольше) до скрининга.

6. Прием любого экспериментального средства терапии в течение < 12 недель или < 5 периодов полувыведения лекарственного средства (в зависимости от того, что дольше) до скрининга.

7. Инъекционные кортикостероиды (в том числе внутрисуставные) или лечение пероральным преднизолоном или его эквивалентом в дозе > 10 мг/день в течение 4 недель до скрининга. Сопутствующее лечение пероральными кортикостероидами в дозе \leq 10 мг/день преднизона или его эквивалента разрешено при условии, что доза стабильна в течение \geq 4 недель до скрининга и в течение периода скрининга и ожидается, что она останется стабильной на протяжении всего периода лечения. Ингаляционные или местные кортикостероиды, применяемые при астме, хронической обструктивной болезни легких или дерматологических заболеваниях, разрешены при условии, что дозы будут стабильными во время исследования.

8. Предыдущее лечение соединениями, направленными против CD40L, в любое время до рандомизации.

9. Подтвержденный тромбоз глубоких вен или артериальная тромбоэмболия в анамнезе в течение 2 лет после включения в исследование ИЛИ история рецидивирующего тромбоза глубоких вен или артериальной тромбоэмболии ИЛИ субъекты с факторами риска венозной тромбоэмболии или артериального тромбоза (например, иммобилизация или серьезное хирургическое вмешательство в течение 12 недель до скрининга), протромботический статус (включая без ограничения известный врожденный или наследственный дефицит антитромбина III, белка C, белка S или подтвержденный диагноз катастрофического антифосфолипидного синдрома).

10. Лечение антикоагулянтными лекарственными средствами (клопидогрел, прасугрел, варфарин, низкомолекулярный гепарин и др.). Допускается лечение низкодозовым аспирином (до 325 мг/день).

11. История трансплантации солидных органов или клеток.

12. Активное злокачественное новообразование или злокачественное новообразование в анамнезе, которое было активным в течение последних 15 лет, за исключением следующего:

Карцинома шейки матки *in situ* после очевидной радикальной терапии > 12 месяцев до скрининга; или

Базально-клеточный или плоскоклеточный рак кожи после очевидно успешной терапии.

13. Беременность, лактация или планирование беременности во время исследования.

14. Положительный тест на гепатит В, гепатит С или предшествующее лечение гепатита В или HIV-инфекции или их предшествующее лечение. Положительным тестом на гепатит В является обнаружение (1) поверхностного антигена гепатита В (HBsAg); или (2) антитела к коровому антигену вируса гепатита В (антитела к HBc).

15. Доказательства активного туберкулеза (ТВ) или высокого риска заболевания ТВ на основании:

В анамнезе активный ТВ или нелеченный/неполностью леченный латентный ТВ. В исследование могут быть включены субъекты с латентным ТВ, имеющие документы о завершении лечения в соответствии с местными рекомендациями.

История недавнего (≤ 12 недель до скрининга) тесного контакта с человеком, больным активным ТВ (тесный контакт определяется как ≥ 4 часов в неделю ИЛИ проживание в одном домохозяйстве ИЛИ в доме, где частым гостем является человек с активным ТВ).

Признаки или симптомы, которые могут указывать на активный ТВ, судя по истории болезни или физическому осмотру.

Положительный, неопределенный или недействительный результат теста на высвобождение гамма-интерферона при скрининге, если ранее не проводилось адекватное лечение от латентного ТВ. Субъекты с неопределенным результатом теста могут повторить тест один раз, но если повторный тест также не определен, субъект исключается.

Рентгенограмма грудной клетки, которая предполагает возможный диагноз ТВ или предполагает необходимость обследования на ТВ; все субъекты должны были пройти рентгенограмму грудной клетки с приемлемыми показаниями в течение 6 месяцев до скрининга или во время скрининга.

16. В анамнезе (а) более одного эпизода опоясывающего герпеса за 12 месяцев до скрининга или (б) любой оппортунистической инфекции за 12 месяцев до скрининга, за исключением локализованного слизисто-кожного кандидоза.

17. Известная история тяжелой аллергии или реакции на любой компонент состава VIV4920.

18. Тяжелое сердечно-сосудистое, респираторное, эндокринное, желудочно-

кишечное, гематологическое, неврологическое, психиатрическое или системное нарушение или любое другое состояние, которое, по мнению исследователя, может подвергнуть субъекта неприемлемому риску осложнений, помешать оценке IP или затруднить интерпретацию безопасности субъекта или результатов исследования.

Субъекты должны быть оценены в отношении эпидемиологического риска COVID-19 (недавние контакты, жилье с повышенным риском) и риска для здоровья, связанного с тяжестью COVID-19, на основе текущего понимания факторов риска тяжелого заболевания при принятии решения относительно риска для участия субъекта. Субъекты, которые имеют активную инфекцию или заболевание COVID-19 или другую значительную инфекцию, или, по мнению исследователя, те, которые могут подвергаться неприемлемому риску COVID-19 или его осложнений, не должны участвовать в рандомизации.

Убедитесь, что у субъекта имеется документально подтвержденный отрицательный результат теста на SARS-CoV-2 в течение двух недель до рандомизации. Субъекты с положительным тестом на SARS-CoV-2 могут быть повторно скринированы через по меньшей мере 2 недели после положительного теста, если заболевание протекает бессимптомно, и через по меньшей мере 3 недели после симптоматического заболевания COVID-19.

19. Воспалительный остеоартрит.

20. Получение живой вакцины или живого терапевтического инфекционного средства в течение 4 недель до скрининга.

21. Анализы крови при скрининге, которые соответствуют любому из следующих критериев:

Аспартатаминотрансфераза (AST) $> 2 \times$ верхняя граница нормы (ULN) для центральной лаборатории

Аланинаминотрансфераза (ALT) $> 2 \times$ ULN

Общий билирубин (TBL) $> 2 \times$ ULN, за исключением случаев, когда АСТ, АЛТ и гемоглобин находятся в пределах нормы центральной лаборатории и у субъекта имеется известный анамнез синдрома Жильбера

Гемоглобин < 85 г/л;

Нейтрофилы $< 1,5 \times 10^9$ /л

Тромбоциты $< 100 \times 10^9$ /л

Протромбиновое время или частичное тромбопластиновое время (РТТ) $> 1,2 \times$ ULN

22. История злоупотребления алкоголем или наркотиками, которая, по мнению исследователя, может повлиять на безопасность субъекта или соблюдение режима визитов или повлиять на безопасность или другие оценки исследования.

[0252] Повторение лабораторных исследований исследования допускается в случае, если первоначальный результат скрининга безопасности лабораторных исследований выходит за пределы допустимых для исследования пределов. Если исследователь считает, что значение является потенциальным отклонением, не

отражающим истинное состояние здоровья субъекта, тестирование может быть повторено один раз с использованием центральной лаборатории по усмотрению исследователя. Субъекты могут быть повторно подвергнуты скринингу один раз, если, по мнению исследователя, причина несоответствия требованиям, скорее всего, будет устранена во время повторного обследования.

[0253] Субъекты должны на основе заболевания от умеренной до тяжелой степени тяжести, несмотря на терапию DMARD, не иметь успеха от предыдущего режима лечения. Во избежание запутанной интерпретации данных о безопасности и эффективности, основанных на использовании предшествующих биологических препаратов, особенно средств, истощающих В-клетки, из исследования исключают субъектов, ранее принимавших эти лекарственные средства, за исключением ранее, но не в настоящее время применяемых ингибиторов TNF α . Субъекты должны иметь по меньшей мере 4 болезненных и 4 припухших сустава, чтобы можно было оценить ответ суставов во время исследования.

[0254] Проводится полный физический осмотр (за исключением ректального и тазового осмотра), включая жизненно важные показатели, рост и вес. Оценка DAS28-CRP проводится при скрининге наряду с тестированием в отношении RF и АСРА. Проводят лабораторные исследования (биохимический анализ крови, клинический анализ крови и анализ мочи), параметры коагуляции, рентгенографию грудной клетки (если недавние данные не доступны [ранее 6 месяцев]), ЭКГ и тест на беременность с сывороточным хорионическим гонадотропином человека (β -hCG) для женщин.

[0255] Скрининговые тесты включают: тестирование на гепатит В: HbsAg, антитело к HBc; антитело к вирусу гепатита С; тестирование на HIV: антитела к HIV-1, антитела к HIV-2; тестирование на TB (например, QuantiFERON®-TB Gold Test или другой тест на высвобождение гамма-интерферона) в соответствии с местными стандартами лечения.

[0256] Оценки безопасности

[0257] Нежелательное явление (AE)

[0258] AE представляет собой любое неблагоприятное медицинское явление, ассоциированное с применением вмешательства у людей, независимо от того, считается ли оно связанным с вмешательством или нет.

[0259] Серьезное нежелательное явление (SAE)

[0260] SAE считается «серьезным», если оно приводит к любому из следующих исходов:

Смерть

Опасное для жизни AE. (Явление считается «опасным для жизни», если, по мнению исследователя или спонсора, его возникновение подвергает пациента или субъекта непосредственному риску смерти. Сюда не входит AE или предполагаемая побочная реакция (SAR), которая, если бы протекала в более тяжелой форме, могла бы привести к смерти).

Госпитализация в стационар или продление существующей госпитализации.

Устойчивая или значительная недееспособность или существенное нарушение способности выполнять обычные жизненные функции.

Врожденная аномалия/дефект при рождении.

Важные медицинские явления, которые не приводят к смерти, не угрожают жизни или не требуют госпитализации, могут считаться тяжелыми, если на основании соответствующего медицинского заключения они могут угрожать жизни пациента или субъекта и могут потребовать медицинского или хирургического вмешательства для предотвращения одного из исходов, перечисленных в данном определении. Примерами таких медицинских явлений являются аллергический бронхоспазм, требующий интенсивного лечения в отделении неотложной помощи или на дому, дискразия крови или судороги, которые не приводят к госпитализации в стационар, или развитие наркозависимости или злоупотребление наркотиками.

[0261] Причинность или соотнесенность

[0262] Осуществляли оценку связи АЕ и SAE с IP Явление считают «не связанным» с применением VIB4920, если выполняется любой из следующих критериев:

Необоснованная временная связь между введением IP и возникновением явления (например, явление произошло либо до, либо через слишком долгое время после введения IP, чтобы его можно было считать связанным с IP)

Причинно-следственная связь между IP и явлением биологически неправдоподобна (например, смерть в качестве пассажира в автомобильной аварии)

имеется явно более вероятное альтернативное объяснение явления (например, типичная побочная реакция на сопутствующее лекарственное средство и/или типичное явление, связанное с заболеванием)

[0263] Сообщения субъекта о АЕ/SAE считаются «связанными» с применением VIB4920, если не выполняются критерии «не связанные». «Связанное» означает, что явление рассматривали как «ассоциированное с применением лекарственного средства», то есть существует «обоснованная возможность» того, что явление могло быть вызвано продуктом (т.е. имеются факты, доказательство или аргументы, позволяющие предположить возможную причинно-следственную связь).

[0264] Тяжесть/интенсивность

[0265] Тяжесть оценивается по следующей шкале:

Степень 1: явление слабой интенсивности, которое обычно носит преходящий характер и может потребовать лишь минимального лечения или терапевтического вмешательства. Явление, как правило, не мешает обычной повседневной жизни.

Степень 2: явление умеренной интенсивности, которое обычно облегчается при дополнительном, специфическом терапевтическом вмешательстве. Явление мешает обычной повседневной жизни, вызывает дискомфорт, но не представляет значительного или постоянного риска причинения вреда субъекту.

Степень 3: тяжелое явление, требующее интенсивного терапевтического

вмешательства. Явление нарушает обычную повседневную деятельность или существенно влияет на клинический статус субъекта.

Степень 4: явление и/или его непосредственное последствие, связанное с непосредственным риском смерти или с физическими или психическими нарушениями, которые влияют или ограничивают способность субъекта выполнять повседневную деятельность (прием пищи, передвижение, туалет и т.д.).

Степень 5: смерть (потеря жизни) в результате явления.

[0266] Состав дозы

[0267] Состав VIB4920 представлен в **таблице 4**.

[0268] **Таблица 4.** Иллюстративный состав VIB4920. Состав вводят через фильтр 0,2-0,22 мкм с низким связыванием белка.

IP	Концентрация и состав при поставке
VIB4920 (500 мг на флакон, номинально)	VIB4920 для IV введения поставляется в виде стерильной жидкости номинальным объемом 5 мл во флаконах 6R. Каждый флакон содержит VIB4920 в концентрации 100 мг/мл в 10 мМ натрий-фосфатном буфере, 250 мМ сахарозы, 0,02% (масс./об.) полоксамера 188, pH 7,4.
Плацебо	0,9% (масс./об.) солевой раствор

Лечение

[0269] Введение средства лечения должно, по возможности, проводиться в одно и то же время дня для каждой дозы. Жизненно важные показатели определяют перед началом каждой инфузии, каждые 30 (\pm 5) минут во время инфузии и в конце инфузии (+ 5 минут). Жизненно важные показатели также проверяют каждый час (\pm 10 минут) в течение 4-часового периода наблюдения после введения дозы 1 и в конце (+ 10 минут) одночасового периода наблюдения после введения доз 2, 3 и 4. Если жизненно важные показатели являются аномальными, их следует перепроверить.

[0270] Средство лечения вводят с помощью IV инфузионного насоса. Время инфузии указано в **таблице 5**. Для доз 1 и 4 IP представляет собой VIB4920 1500 мг, VIB4920 3000 мг или плацебо. Для доз 2 и 3 IP представляют собой либо VIB4920 1500 мг, либо плацебо. В **таблице 6** представлена схема введения исследуемого средства лечения.

[0271] **Таблица 5.** Иллюстративное время инфузии

Доза 1, день 1	Доза 2, день 15	Доза 3, день 29	Доза 4, день 57
Время инфузии (VIB4920 мг/мин) ^{a, b}	Время инфузии (VIB4920 мг/мин) ^{a, c}	Время инфузии (VIB4920 мг/мин) ^a	Время инфузии (VIB4920 мг/мин) ^a
120 мин	60 мин	60 мин	90 мин
(~13-25 мг/мин)	(25 мг/мин)	(25 мг/мин)	(~17-33 мг/мин)

SDMC=Комитет по мониторингу данных о безопасности.

а Или плацебо, соответствующее этой дозе VIB4920.

б Если после введения дозы 1 по меньшей мере 4 субъектам > 25% субъектов, получивших дозу, имеют инфузионную реакцию 2 степени или выше, все последующие дозы, которые могут включать 3000 мг (т.е. дозу 4), вводят в течение 180 минут (~ 8-17 мг/мин), а дозы 2 и 3 вводят в течение 120 минут (~13 мг/мин).

с Если > 25% субъектов, получивших дозу, имеют инфузионную реакцию 2 степени или выше, дозу 3 вводят в течение 120 минут, а дозу 4 вводят в течение 180 минут.

Таблица 6. Иллюстративная схема лечения

Когорта	Доза 1, день 1	Доза 2, день 15	Доза 3, день 29	Доза 4, день 57
Когорта 1	VIB4920 1500 мг	VIB4920 1500 мг	VIB4920 1500 мг	VIB4920 1500 мг
Когорта 2	VIB4920 1500 мг	Плацебо	Плацебо	VIB4920 1500 мг
Когорта 3	VIB4920 3000 мг	Плацебо	Плацебо	VIB4920 3000 мг
Когорта 4	VIB4920 3000 мг	Плацебо	Плацебо	Плацебо
Когорта 5	Плацебо	Плацебо	Плацебо	Плацебо

Субъектам, которые имели инфузионную реакцию 1 или 2 степени, перед последующим введением антигистаминных препаратов и/или ацетаминофена можно проводить премедикацию в соответствии с дозами, указанными в инструкциях на упаковке.

Оценка после лечения

[0272] Для оценки влияния VIB4920 на активность заболевания, оцениваемую с помощью комплексного показателя у субъектов с РА зрелого возраста, а также оценки безопасности и переносимости VIB4920 у субъектов с РА зрелого возраста, после лечения субъектов оценивают по одному или более из следующего:

изменение DAS28-CRP от исходного уровня до дня 113;

Частота нежелательных явлений, возникающих во время лечения (TEAE), а также серьезных нежелательных явлений, возникающих во время лечения, и TEAE, представляющих особый интерес, во время исследования

[0273] Для оценки продолжительности клинического ответа на VIB4920, как оценивается по времени до начала терапии спасения, и характеристики фармакокинетики (PK) VIB4920, оценки фармакодинамического эффекта VIB4920, оценки иммуногенности VIB4920, оценки влияния VIB4920 на аутоантитела и оценки влияния VIB4920 на клиническую ремиссию, как оценивается с помощью составного показателя у субъектов с РА зрелого возраста субъектов оценивают по одному или более из следующего:

PK, PD и ADA VIB4920

Профиль время-концентрация общего растворимого CD40L

Доля субъектов с антителами к лекарственным средствам к VIB4920 (иммуногенность VIB4920)

Изменение RF и АСРА от исходного уровня до дня 113

Доля субъектов с клинической ремиссией, определенной как DAS28-CRP <2,6 в день 113

Время начала нового лечения РА (препарат спасения; продолжительность клинического ответа на VIB4920)

[0274] Для оценки влияния VIB4920 на маркеры воспаления; популяции иммунных клеток и цитокины, РНК, ДНК и белковые биомаркеры; результаты субъектов, зафиксированные в инструментах оценки результатов субъектов (PRO); и по дополнительным показателям эффективности, а также для оценки продолжительности клинического ответа на VIB4920 у субъектов, которые имели клинический ответ, субъектов оценивают по одному или более из следующего:

Изменение по сравнению с исходным уровнем уровней маркеров воспаления (например, иммуноглобулинов)

Изменение по сравнению с исходным уровнем популяций иммунных клеток, цитокинов, экспрессии генов в крови и белковых биомаркеров

Изменение от исходного уровня до дня 113 в 2 PRO: опросник для оценки состояния здоровья (HAQ) и функциональная оценка терапии хронических заболеваний (FACIT) - шкала усталости, продолжительность клинической ремиссии на основе DAS28-CRP < 2,6, индекс активности клинического заболевания (CDAI) ≤ 2,8 или упрощенный индекс активности заболевания (SDAI) ≤ 3,3

Изменение по сравнению с исходным уровнем числа 28 болезненных суставов (TJC) и 28 припухших суставов (SJC)

Изменение по сравнению с исходным уровнем в CDAI

Доля субъектов с низкой активностью заболевания, определенной как DAS28-CRP ≤ 3,2, и улучшением показателя DAS28-CRP > 0,6 по сравнению с исходным уровнем

Доля субъектов с ремиссией, определенной как CDAI ≤ 2,8 или SDAI ≤ 3,3

Изменение по сравнению с исходным уровнем общей оценки активности заболевания врачом (MDGA)

Изменение по сравнению с исходным уровнем общей оценки активности заболевания пациентом (PGA)

Изменение по сравнению с исходным уровнем сывороточных биомаркеров активности заболевания: изотипов RF, CRP, IL-6 и других биомаркеров

Изменение по сравнению с исходным уровнем в CXCL13

Связь между генетическими данными и эффективностью

Изменение по сравнению с исходным уровнем в РНК и ДНК

Таблица 7. Обобщенные данные о составных показателях и оценках заболевания

Оценка	Составные оценки заболевания		
	DAS28-CRP	CDAI	SDAI
TJC (0-28)	X	X	X
SJC (0-28)	X	X	X

MDGA (0-100)		X	X
PGA (0-100)	X	X	X
CRP (мг/дл)	X		X

CDAI=индекс клинической активности заболевания; CRP=C-реактивный белок; DAS28-CRP=показатель активности заболевания в 28 суставах с использованием С-реактивного белка; MDGA=общая оценка врачом; PGA=общая оценка пациентом; SDAI=упрощенный индекс активности заболевания SJC=число припухших суставов из 28 суставов; TJC=число болезненных суставов из 28 суставов.

$$\text{DAS28-CRP} = 0,56 \times \sqrt{\text{TJC28}} + 0,28 \times \sqrt{\text{SJC28}} + 0,014 \times \text{PGA}(0-100 \text{ мм VAS}) + 0,36 \times \ln[\text{CRP}(\text{мг/л}) + 1] + 0,96$$

$$\text{CDAI} = \text{TJC28} + \text{SJC28} + \text{PGA}(0-10 \text{ см VAS}) + \text{MDGA}(0-10 \text{ см VAS})$$

$$\text{SDAI} = \text{TJC28} + \text{SJC28} + \text{PGA}(0-10 \text{ см VAS}) + \text{MDGA}(0-10 \text{ см VAS}) + \text{CRP}(\text{мг/дл})$$

Клинические лабораторные данные

[0275] После лечения собирают образцы крови, мочи и дыхательных путей (мазки или слюна) для лабораторных тестов в отношении безопасности. Гематологическая панель включает общий анализ крови с лейкоцитарной формулой (WBC) и дифференциальным анализом (базофилы, эозинофилы, лимфоциты, моноциты и нейтрофилы), гемоглобином, гематокритом и количеством тромбоцитов. Биохимический анализ крови также будет анализировать в отношении следующего:

Альбумин	НьА1С
Щелочная фосфатаза (ALP)	Иммуноглобулины: общие, IgA, IgG и IgM
ALT	Магний
AST	Фосфор
Бикарбонат	Калий
Азот мочевины крови	Натрий
CRP	TBL (если > 1,5 ULN, измеряют непрямой и прямой билирубин)
Кальций	
Хлор	Общий белок
Холестерин	Триглицериды (голодание не требуется, за исключением случаев отклонений от нормы на исходном уровне, в этом случае требуется 8-часовое голодание)
Креатинин	
Гамма-глутамилтрансфераза	
Глюкоза (в случайное время)	
	Мочевая кислота

[0276] Также будут оценивать параметры свертывания крови: протромбиновое время и РТТ.

[0277] В анализе мочи оценивается цвет, внешний вид и удельный вес. Анализ с помощью тест-полоски включает рН, белок, глюкозу, кровь, кетоны и билирубин.

другие (сыворотка крови)													
CRP	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X
IgM, IgG, IgA	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X
Образец проточной цитометрии	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X			X
ДНК, PAXgene (необязательно, с согласия)	X				X			X					X
РНК, PAXgene	X	X	X	X	X	X	X	X			X		X
Образец плазмы крови для РК анализа ^b	X ^f	X ^f	X ^f	X ^f	X	X	X	X	X	X			
ADA (плазма крови)	X	X	X		X			X			X		X
Образцы на биомаркеры (плазма и сыворотка крови)	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X
Сбор РВМС ^c	X	X			X			X					X
Проверьте критерии приемлемости	X												
Рандомизация	X												
Введение IP (VIB4920/плаце бо) ^{d, e}	X	X	X	X									

АСРА=антитела к цитруллинированным пептидам; ADA=антитело к лекарственному средству; АЕ=нежелательное явление; АЕСI=нежелательное явление, представляющее особый интерес; CDAI=индекс клинической активности заболевания; сDMARD=обычное противоревматическое средство, модифицирующее заболевание; ЭКГ=электрокардиограмма; EDV=визит досрочного прекращения участия в

исследовании; FACIT=функциональная оценка терапии хронических заболеваний; HAQ=опросник для оценки здоровья; Ig=иммуноглобулин; IP=исследуемый препарат; MBDA=определение активности заболевания на основании многопараметрического анализа биомаркеров; MTX=метотрексат; РВМС=моноклеарные клетки периферической крови; РК=фармакокинетика; РА=ревматоидный артрит; RF=ревматоидный фактор; SAE=серьезное нежелательное явление; sCD40L=растворимый лиганд CD40; SDAI=упрощенный индекс активности заболевания; SJC=число припухших суставов; TJC=число болезненных суставов; V=визит.

а У женщин детородного возраста; результат должен быть отрицательным до введения дозы.

б В дни исследования, когда IP не вводят, необходимо собрать только один образец плазмы крови для РК анализа в одно и то же время в разные дни исследования.

с Цельную кровь собирают в указанные дни для обработки до РВМС.

д Введение IP должно, по возможности, осуществляться в одно и то же время дня для каждой дозы. Все процедуры и забор крови, за исключением с целью РК анализа после введения дозы, необходимо выполнять до введения IP.

е Жизненно важные показатели определяют перед началом каждой инфузии IP, каждые 30 (\pm 5) минут во время инфузии и в конце инфузии (+ 5 минут). Жизненно важные показатели также проверяют каждый час (\pm 10 минут) в течение 4-часового периода наблюдения после введения дозы 1 и в конце (+ 10 минут) одночасового периода наблюдения после введения доз 2, 3 и 4. Если жизненно важные показатели являются аномальными, их следует перепроверить.

ф Образцы плазмы крови для РК анализа VIB4920 собирают до введения дозы (в течение 30 минут до начала инфузии) и в течение 10 минут после окончания инфузии.

г После визита в день 85 дозу исходных сDMARD и кортикостероидов можно скорректировать или можно добавить новое сDMARD (за исключением того, что MTX и лефлуномид не могут применяться одновременно, а ритуксимаб не может быть добавлен без отмены VIB4920), если это клинически показано для улучшения контроля заболевания.

Результаты

[0281] 78 субъектов рандомизировали (1:1:1:1) в плацебо-контролируемом исследовании с параллельными группами. Слитый белок на основе антитела к CD40L-Tn3 (VIB4920) представлял собой VIB4920. Группы представляли собой плацебо, VIB4920 3000 мг x 1, VIB4920 1500 мг x 2, VIB4920 3000 мг x 2 и VIB4920 1500 мг x 4, как описано в когортах выше и на **фиг. 1**. Всем субъектам вводили дозу 4 раза, в приблизительно день 1, 15, 29 и 57; дозы, отличные от VIB4920, представляют собой плацебо.

[0282] Как описано выше, исследуемая популяция включала взрослых с активным РА зрелого возраста от умеренной до тяжелой степени тяжести (DAS28-CRP $>$ 3,2; \geq 4 болезненных и \geq 4 припухших суставов) и наличием в сыворотке крови ревматоидного фактора (RF) и/или антител к цитруллинированному белку (ACPA) с неадекватным

ответом на MTX, сDMARD или средство для TNFi, и отсутствием предварительного лечения ритуксимабом или средствами, истощающими В-клетки.

[0283] Все субъекты в этом анализе завершили исследование в день 113 или досрочно прекратили участие в исследовании до дня 113. В этот анализ включали все данные до последней даты учета данных.

[0284] 73 субъекта (93,6%) завершили лечение и 65 (83%) завершили исследование. Исходный средний возраст (SD) составлял 56 (13) лет, 80% были женщинами. Демографические характеристики и характеристики заболевания были схожими во всех группах, за исключением доли RF+ и среднего уровня CRP (**таблица 9**). Первичная конечная точка (изменение DAS28-CRP по сравнению с исходным уровнем) была достигнута (**таблица 9**) при всех дозах в д113. Наблюдаемый эффект лечения последовательно сохранялся в когорте 3 до конца исследования. Пролонгированные ответы, за пределами д113, также наблюдали для других доз, особенно в когорте 1. Уровни RF значительно снижались по сравнению с плацебо (PBO), начиная с д57 до д113 ($p \leq 0,0035$) для всех доз. Наблюдали аналогичную тенденцию с уровнями АСРА, которая была значимой для когорт 1 и 4. Частота CR DAS28-CRP была одинаковой во всех группах, но меньшее количество пациентов с DAZO имели высокую активность заболевания (DAS28-CRP > 5,1) в д113. Время до введения препарата спасения не отличалось.

[0285] Пациентов с ≥ 1 AE было численно больше с DAZO по сравнению с PBO (74% по сравнению с 63%); 3 пациента имели 4 SAE в группе DAZO по сравнению с отсутствием в группе PBO: 1 нефролитиаз (прекращено участие в исследовании), 1 инфекция COVID-19 и 1 пациент был госпитализирован по поводу COVID и умер по неизвестной причине через 2 дня после выписки из больницы (232 дня после введения последней дозы), все они были признаны не связанными с исследуемым лекарственным средством. У 11/62 (18%) и 4/16 (25%) пациентов было ≥ 1 AE, предположительно связанного с DAZO и PBO соответственно.

[0286] Статус субъекта, исходные характеристики и воздействие лекарственного средства на субъектов, принимавших плацебо, группы VIB4920 3000 мг x 1, VIB4920 1500 мг x 2, VIB4920 3000 мг x 2 и VIB4920 1500 мг x 4, представлены в **таблицах 9-11**.

[0287] **Таблица 9.** Исходные характеристики

	Дазодалибеп 1500 мг x4 N=15	Дазодалиб еп 1500 мг x2 N=16	Дазодалибе п 3000 мг x2 N=15	Дазодалибе п 3000 мг x1 N=15	Всего для дазодалибеп а	Плацебо, N=16
BL DAS28- CRP	5,8 (0,7)	5,9 (0,7)	5,5 (0,6)	5,5 (0,9)	-	5,4 (1,1)
BL CRP, мг/л	14,1 (13,9)	14,9 (16,1)	8,8 (9,2)	7,2 (12,4)		17,6 (23,7)

BL	RF-					
положительный, n (%)	8 (53)	15 (94)	12 (80)	12 (75)		14 (88)

[0288] Таблица 10. Связанные с РА лекарственные препараты на исходном уровне

	Плацебо (N=16)	VIB4920 3000 мг × 1 (N=16)	VIB4920 1500 мг × 2 (N=16)	VIB4920 3000 мг × 2 (N=15)	VIB4920 1500 мг × 4 (N=15)
Глюкокортикоиды	8 (50,0%)	7 (43,8%)	7 (43,8%)	6 (40,0%)	5 (33,3%)
Метилпреднизолон	5 (31,3%)	6 (37,5%)	4 (25,0%)	4 (26,7%)	4 (26,7%)
Преднизон	3 (18,8%)	1 (6,3%)	3 (18,8%)	2 (13,3%)	1 (6,7%)
Эквивалент преднизона, мг/день					
Среднее (SD)	6,9 (2,6)	5,5 (3,4)	5,4 (0,9)	7,5 (2,7)	5,0 (0)
sDMARD и цитотоксические средства	16 (100%)	16 (100%)	16 (100%)	15 (100%)	15 (100%)
Хлорохина фосфат	0	1 (6,3%)	0	0	0
Гидроксихлорохин	1 (6,3%)	1 (6,3%)	1 (6,3%)	0	0
Лефлуномид	0	0	1 (6,3%)	0	1 (6,7%)
Сульфасалазин	0	1 (6,3%)	0	3 (20,0%)	0
Метотрексат	15 (93,8%)	14 (87,5%)	15 (93,8%)	12 (80,0%)	14 (93,3%)
Перорально	12 (75,0%)	10 (62,5%)	13 (81,3%)	10 (66,7%)	11 (73,3%)
Подкожно	3 (18,8%)	4 (25,0%)	2 (12,5%)	2 (13,3%)	3 (20,0%)
Среднее (SD)	19,7 (4,8)	16,6 (3,6)	17,3 (4,9)	16,7 (4,4)	16,8 (4,3)

[0289] Таблица 11. Воздействие исследуемого лекарственного средства

	Плацебо (N=16)	VIB4920 3000 мг × 1 (N=16)	VIB4920 1500 мг × 2 (N=16)	VIB4920 3000 мг × 2 (N=15)	VIB4920 1500 мг × 4 (N=15)
Количество полученных доз					
1	0	0	0	1 (6,7%)	1 (6,7%)
3	1 (6,3%)	1 (6,3%)	1 (6,3%)	2 (13,3%)	0
4	15 (93,8%)	15 (93,8%)	15 (93,8%)	12 (80,0%)	14 (93,3%)
Длительность воздействия (дни) ^a					

Среднее	84,4	84,5	83,9	79,7	81,8
SD	8,1	5,3	7,9	16,2	14,8
Медиана	85,5	85	85	85	85
(мин., макс.)	(57, 99)	(66, 92)	(57, 98)	(29, 92)	(29, 92)

^a Длительность воздействия=дата введения последней дозы+28 - дата введения первой дозы+1

[0290] Данные об эффективности

[0291] Все 4 дозы VIB4920 (VIB4920 3000 мг x 1, VIB4920 1500 мг x 2, VIB4920 3000 мг x 2 и VIB4920 1500 мг x 4) имели статистическую значимость изменения по сравнению с исходным уровнем DAS28-CRP в день 113. Зависимости «доза-ответ» не наблюдали (**фиг. 2**). Однократное введение каркаса Tn3 так же или более эффективно, чем два или более введения. Данные показывают, что приблизительно 3000 мг Q8W (вводимые дважды) приблизительно так же эффективны, как 1500 мг Q4W, и 3000 мг, вводимые один раз, также эффективны. Неожиданно эти данные свидетельствуют в пользу более длительного интервала введения дозы.

[0292] Данные на основе других конечных точек, включая CDAI (**фиг. 3**), SDAI (**фиг. 4**), SJC (**фиг. 5**), TJC (**фиг. 6**), MDGA (**фиг. 7**), PtGA (**фиг. 8**), боль (**фиг. 10**) поддерживают результат DAS28-CRP.

[0293] В **таблице 12** показано изменение от исходного уровня DAS28-CRP к дню 113, а в **таблице 13** показаны категории ответа DAS28-CRP для субъектов, принимавших плацебо, VIB4920 3000 мг x 1, VIB4920 1500 мг x 2, VIB4920 3000 мг x 2 и VIB4920 1500 мг x 4 группы.

[0294] Таблица 12. Конечное изменение DAS28-CRP от исходного уровня в день 113

	VIB4920 1500 мг x4 N=15	VIB4920 1500 мг x2 N=16	VIB4920 3000 мг x2 N=15	VIB4920 3000 мг x1 N=15	Всего для VIB4920	PBO, N=16
Δ DAS28- CRP, от BL до д113, среднее по методу LS (SE), MMRM	-1,83 (0,28)**; n=14	-1,87 (0,27)**; n=15	-1,87 (0,27)**; n=14	-1,90 (0,27)**; n=14	н.о.	-1,06 (0,26); n=15
DAS28- CRP<2,6, (%)	2 (13)	1 (6)	2 (13)	3 (19)		3 (19)
Δ RF, от BL	0,57 (0,49,	0,74 (0,64,	0,72 (0,62,	0,77 (0,66,		1,20 (1,04,

до д113 †	0,66)	0,86)	0,84)	0,89)	1,39)
ΔАСРА, от	0,62 (0,47,	0,82 (0,62,	0,84 (0,63,	0,69 (0,52,	1,08 (0,83,
VL до д113 †	0,82)*	1,07)	1,11)	0,91)*	1,42)
Время до введения препарата спасения; HR (90% CI)	1,04 (0,1, 10,60)	1,04 (0,1, 10,60)	3,01 (0,45, 20,09)	1,04 (0,1, 10,60)	-
День 113	Плацебо (N=16)	VIB4920 3000 мг × 1 (N=16)	VIB4920 1500 мг × 2 (N=16)	VIB4920 3000 мг × 2 (N=15)	VIB4920 1500 мг × 4 (N=15)
n	15	14	15	14	14
Клиническая ремиссия (< 2,6)	3 (20,0%)	3 (21,4%)	1 (6,7%)	2 (14,3%)	2 (14,3%)
Низкая активность заболевания (от >= 2,6 до <= 3,2)	2 (13,3%)	3 (21,4%)	2 (13,3%)	2 (14,3%)	3 (21,4%)
Умеренная активность заболевания (от > 3,2 до <= 5,1)	4 (26,7%)	6 (42,9%)	10 (66,7%)	9 (64,3%)	7 (50,0%)
Высокая активность заболевания (> 5,1)	6 (40,0%)	2 (14,3%)	2 (13,3%)	1 (7,1%)	2 (14,3%)

Таблица 13. Предварительные категории ответа DAS28-CRP

[0295] Данные клинической ремиссии показаны на **фиг. 13** и **14**. Субъекты, достигшие низкой активности заболевания, показаны на **фиг. 15**.

[0296] Ни один субъект не получал препарат спасения до дня 113, и в целом лишь немногие субъекты получали препараты спасения (**фиг. 16**). Данных было недостаточно, чтобы оценить какой-либо эффект своевременного введения дозы для оказания помощи.

[0297] Биомаркеры

[0298] Статистически значимую разницу в снижении RF по сравнению с исходным уровнем (**фиг. 19**) наблюдали для всех 4 доз VIB4920 (VIB4920 3000 мг x 1, VIB4920 1500 мг x 2, VIB4920 3000 мг x 2 и VIB4920 1500 мг x 4) по сравнению с плацебо в день 113.

Группа VIB4920, получавшая 1500 мг 4 раза, достигала наилучшего снижения.

[0299] Статистически значимое снижение уровня CXCL13 по сравнению с исходным уровнем (~30-40%) наблюдали при введении всех 4 доз VIB4920 (VIB4920 3000 мг x 1, VIB4920 1500 мг x 2, VIB4920 3000 мг x 2 и VIB4920 1500 мг x 4) по сравнению с плацебо до дня 29, но все группы, кроме группы, получавшей 1500 мг 4 раза, утрачивали подавление к дню 57, при этом снижение, достигающее статистической значимости, снова наблюдали в день 85 во всех группах, кроме однократной дозы 3000 мг (**фиг. 17**).

[0300] Наблюдали повышение общего количества sCD40L, что указывает на связывание VIB4920 с sCD40L и взаимодействие с мишенью. До дня 85 это повышение общего количества sCD40L не было дозозависимым, но к дню 113 группа, получавшая однократную дозу 3000 мг, существенно отличалась от других групп, но все еще превышала исходный уровень (**фиг. 18**).

[0301] Показатели исхода

[0302] В **таблице 14** показаны исходные показатели активности заболевания при оценке 28 суставов по С-реактивному белку. DAS28-CRP представляет собой составной индекс, используемый для оценки активности заболевания ревматоидным артритом, рассчитываемый на основе количества болезненных суставов (из 28 оцененных суставов), количества припухших суставов (из 28 оцененных суставов), общей оценки активности заболевания пациентом (0-100 мм) и высокочувствительного С-реактивного белка (hsCRP; в мг/л). Баллы по DAS28-CRP варьируются от 0 до примерно 10, где более высокие баллы указывают на более высокую активность заболевания.

[0303] **Таблица 14. Исходный показатель активности заболевания при оценке 28 суставов по С-реактивному белку (DAS28-CRP).**

	Плацебо	VIB4920 3000 мг однократно	VIB4920 1500 мг два раза	VIB4920 3000 мг два раза	VIB4920 1500 мг 4 раза	Всего
Общее количество анализируемых субъектов	16	16	16	15	15	78
Среднее (SD)	5,443 (1,066)	5,473 (0,883)	5,945 (0,736)	5,452 (0,644)	5,761 (0,711)	5,615 (0,830)

[0304] Общую концентрацию растворимого кластера лиганда дифференцировки 40 (sCD40L) в плазме крови оценивали в динамике. Общий sCD40L (свободный sCD40L и sCD40L, связанный с VIB4920) измеряли в образцах плазмы крови с использованием модифицированного коммерчески доступного набора. Измерения проводили в день 1 (исходный уровень), дни 15, 29, 57, 85, 113, 141, 169, 197, 225, 253, 281 и день 309. Результаты показаны в **таблице 15**.

[0305] **Таблица 15.** Общая концентрация растворимого кластера лиганда дифференцировки 40 (sCD40L) в плазме крови в динамике

		Плацебо	VIB4920 3000 мг однократн о	VIB4920 1500 мг два раза	VIB4920 3000 мг два раза	VIB4920 1500 мг 4 раза
Общее количество анализируемых участников		16	16	16	15	15
Концентрация sCD40L в плазме крови в динамике						
Среднее (стандартное отклонение)		[не указано]				
Единица измерения: нг/мл						
Изменение в день 15	Анализируемое количество	16	16	16	13	14
	участников	участников	участников	участников	участников	участников
	в	в	в	в	в	в
		4,6759 (3,6596)	30,7744 (7,4954)	36,0088 (14,4324)	28,2492 (10,4252)	33,9007 (8,7777)
Изменение в день 29	Анализируемое количество	16	15	15	14	14
	участников	участников	участников	участников	участников	участников
	в	в	в	в	в	в
		4,8431 (3,3770)	67,5427 (16,4322)	66,7047 (15,3708)	68,0636 (28,6523)	68,1386 (12,1314)
Изменение в день 57	Анализируемое количество	16	15	15	14	14
	участников	участников	участников	участников	участников	участников
	в	в	в	в	в	в
		0,8150 (1,6053)	64,4177 (16,4322)	62,5560 (14,4445)	63,6939 (25,5500)	64,1329 (12,4842)
Изменение в день 85	Анализируемое количество	15	15	15	15	14
	участников	участников	участников	участников	участников	участников
	ов	в	в	в	в	в
		0,4483 (1,1842)	53,1583 (20,6513)	77,5360 (18,7440)	57,2587 (20,0742)	69,8821 (19,2623)

Изменение в день 113	Анализируем	15	14	15	14	14
	ое	участник	участнико	участнико	участников	участников
	количество	ов	в	в		
		0,3420	21,4686	75,4407	53,4514	68,5636
		(1,3246)	(19,3705)	(18,2921)	(26,2712)	(19,3458)
Изменение в день 141	Анализируем	15	15	14	15	14
	ое	участник	участнико	участнико	участников	участников
	количество	ов	в	в		
		0,2547	1,6517	55,4204	53,2827	52,3943
		(0,9863)	(3,7565)	(28,9470)	(31,6165)	(29,4422)
Изменение в день 169	Анализируем	14	15	14	15	13
	ое	участник	участнико	участнико	участников	участников
	количество	ов	в	в		
		0,3114	0 (0)	21,1296	18,3170	23,5727
		(1,1653)		(27,1973)	(20,2842)	(26,0510)
Изменение в день 197	Анализируем	14	14	14	15	14
	ое	участник	участнико	участнико	участников	участников
	количество	ов	в	в		
		0,2757	0 (0)	4,4354	2,5057	4,6343
		(1,0316)		(9,9146)	(4,4880)	(5,3603)
Изменение в день 225	Анализируем	14	14	14	15	14
	ое	участник	участнико	участнико	участников	участников
	количество	ов	в	в		
		0,2450	0 (0)	-0,4043	-0,0137	-0,2971
		(0,9167)		(1,5127)	(1,1940)	(0,8718)
Изменение в день 253	Анализируем	14	14	13	13	13
	ое	участник	участнико	участнико	участников	участников
	количество	ов	в	в		
		0,3436	3,1418	-0,5946	-0,5292	-0,9485
		(1,2855)	(11,7555)	(2,1439)	(1,9082)	(2,3281)
Изменение в день 281	Анализируем	14	13	10	14	13
	ое	участник	участнико	участнико	участников	участников
	количество	ов	в	в		
		-0,0343	0 (0)	-0,5640	-0,4729	-0,9485
		(0,1283)		(1,7835)	(1,7693)	(2,3281)

Изменение в день 309	Анализируем	14	12	10	12	13
	ое количество	участник ов	участнико в	участнико в	участников	участников
		-0,5654 (2,1154)	0 (0)	-0,5720 (1,8088)	-0,7833 (2,7135)	-0,9485 (2,3281)

[0306] Процент субъектов с положительными антителами к лекарственным средствам (ADA) также оценивали по следующим показателям:

ADA были положительными в любое время: наблюдали по меньшей мере один раз во время исследования (включая исходный уровень). ADA, появившиеся после лечения: положительный результат ADA только после исходного уровня или бустинг уже существующих ADA в течение периода исследования.

Стойкий положительный результат: вызванный лечением положительный результат на ADA при ≥ 2 оценках после исходного уровня (с интервалом ≥ 16 недель между первым и последним положительным результатом) или положительный результат при последней оценке после исходного уровня.

Временный положительный результат: вызванный лечением положительный результат на ADA после исходного уровня, но не соответствует критериям стойкого положительного результата.

[0307] Измерения проводили с дня 1 (исходный уровень) до дня 309, с дня 1 (исходный уровень) до дня 309 (± 7 дней). Результаты показаны в **таблице 16**.

[0308] **Таблица 16.** Обобщенные данные по антителам к лекарственным средствам (ADA)

	VIB4920 3000 мг однократно	VIB4920 1500 мг два раза	VIB4920 3000 мг два раза	VIB4920 1500 мг 4 раза
Количество субъектов	18	17	13	14
ADA положительные в любое время	44,4	11,8	38,5	28,6
ADA положительные на исходном уровне	0	0	0	0
ADA положительные только на исходном уровне	0	0	0	0

ADA				
положительные после исходного уровня	44,4	11,8	38,5	28,6
ADA, появившиеся после лечения	44,4	11,8	38,5	28,6
Стойкий положительный результат	11,1	0	0	0
Временный положительный результат	33,3	11,8	38,5	28,6

[0309] Также оценивали изменение по сравнению с исходным уровнем к дню 113 антител к цитруллинированному белку (АСРА). Исключали данные после введения препарата спасения. Результаты скорректированного среднего геометрического отношения к исходному уровню (90% CI) получали на основе анализа MMRM по логарифму (отношение к исходному уровню) с учетом лечения, визита, визита в зависимости от взаимодействия лечения и логарифма (исходный уровень), включенных в модель. Коэффициенты менее 1 указывают на снижение. Результаты показаны в **таблице 17**.

[0310] Таблица 17. Изменение уровня антител к цитруллинированному белку (АСРА) от исходного уровня к дню 113.

	Плацебо			
	VIB4920 3000 мг однократно	VIB4920 1500 мг два раза	VIB4920 3000 мг два раза	VIB4920 1500 мг 4 раза
Количество анализируемых субъектов	15	14	15	14
	1,08 (от 0,83 до 1,42)	0,69 (от 0,52 до 0,91)	0,82 (от 0,62 до 1,07)	0,84 (от 0,63 до 1,11)
				0,62 (от 0,47 до 0,82)

Среднее геометрическое (90% доверительный интервал). Единица измерения: отношение

[0311] Также оценивали изменение ревматоидного фактора (RF) от исходного уровня к дню 113. Исключали данные после введения препарата спасения. Результаты скорректированного среднего геометрического отношения к исходному уровню (90% CI) получали на основе анализа MMRM по логарифму (отношение к исходному уровню) с

учетом лечения, визита, визита в зависимости от взаимодействия лечения и логарифма (исходный уровень), включенных в модель. Коэффициенты менее 1 указывают на снижение. Результаты показаны в **таблице 18**.

[0312] **Таблица 18.** Изменение ревматоидного фактора (RF) от исходного уровня к дню 113.

	Плацебо	VIB4920 3000 мг однократно	VIB4920 1500 мг два раза	VIB4920 3000 мг два раза	VIB4920 1500 мг 4 раза
Количество анализируемых субъектов	15	14	15	14	14
	1,20 (от 1,04 до 1,39)	0,77 (от 0,66 до 0,89)	0,74 (от 0,64 до 0,86)	0,72 (от 0,62 до 0,84)	0,57 (от 0,49 до 0,66)

Среднее геометрическое (90% доверительный интервал). Единица измерения: отношение

[0313] Определяли процент субъектов с клинической ремиссией в день 113. Клиническая ремиссия определяется как DAS28-CRP <2,6. DAS28-CRP представляет собой составной индекс, используемый для оценки активности заболевания ревматоидным артритом, рассчитываемый на основе количества болезненных суставов (из 28 оцененных суставов), количества припухших суставов (из 28 оцененных суставов), общей оценки активности заболевания пациентом (0-100 мм) и высокочувствительного С-реактивного белка (hsCRP; в мг/л). Баллы по DAS28-CRP варьируются от 0 до примерно 10, где более высокие баллы указывают на более высокую активность заболевания. Результаты показаны в **таблице 19**.

[0314] **Таблица 19.** Процент участников с клинической ремиссией в день 113

	Плацебо	VIB4920 3000 мг однократно	VIB4920 1500 мг два раза	VIB4920 3000 мг два раза	VIB4920 1500 мг 4 раза
Количество анализируемых субъектов	15	14	15	14	14
	20,0	21,4	6,7	14,3	14,3

Тип измерения: количество; единица измерения: процент участников

[0315] Вывод

[0316] Дазодалибеп (VIB4920) значительно снижал DAS28-CRP и RF по сравнению с плацебо в день 113 при всех тестируемых режимах введения дозы. В исследовании

достигали первичной конечной точки изменения от исходного уровня DAS28-CRP в день 113 во всех четырех группах введения дозы дазодалибепа. Эта конечная точка представляет собой стандартизированный показатель, который используется в клинических исследованиях РА для измерения активности заболевания. Дазодалибеп хорошо переносился. Исследование фазы 2 дазодалибепа следует за исследованием фазы 1b с применением многократного возрастания дозы у пациентов с активным РА от умеренной до тяжелой степени тяжести. В этом исследовании последнюю дозу дазодалибепа вводили в день 85, а данные последующего наблюдения в день 169 показали продолжительное и устойчивое улучшение в отношении активности заболевания. Следует отметить, что однократное введение 3000 мг было таким же эффективным, как и многократное введение дазодалибепа, что указывает на целесообразность менее частого введения дозы. Действительно, эффекты лечения наблюдали в день 113, а увеличенная продолжительность ответа свидетельствует о менее частом введении дозы.

[0317] Пример 2. Комбинирование CD40L-связывающего белка (VIB4920) с ингибитором TNF- α для лечения неадекватно контролируемого ревматоидного артрита: антагонизм CD40L при РА

[0318] Дизайн исследования

[0319] Описано многоцентровое, проспективное, рандомизированное, плацебо-контролируемое, в трех группах [две группы для двойного слепого исследования, одна группа для слепого исследования оценщиком (субъект осведомлен о его/ее статусе лечения, а оценщик не осведомлен)] исследование фазы 2 VIB4920, иллюстративного каркаса Tn3, у 104 взрослых с серопозитивным РА в Соединенных Штатах Америки. Субъекты имеют право на участие в исследовании, если у них имеется умеренная или высокая активность заболевания (упрощенный индекс активности заболевания [SDAI] \geq 17), несмотря на лечение TNFi (этанерцептом или адалимумабом) в течение по меньшей мере 12 недель. График мероприятий на период введения исследуемого лекарственного средства представлен в **таблице 22**.

[0320] Субъектов рандомизируют в соотношении 2:1:1 в одну из следующих трех групп исследования:

[0321] (1) VIB4920 с TNFi ($n \approx 52$): субъекты будут получать VIB4920 вслепую внутривенно в дозе 1500 мг на неделях 0, 2, 4, 8 и 12 и продолжать всю исходную терапию РА, модифицирующую заболевание, включая TNFi в течение периода исследования.

[0322] (2) плацебо VIB4920 с TNFi ($n \approx 26$): субъекты будут получать плацебо VIB4920 внутривенно вслепую на неделях 0, 2, 4, 8 и 12 и продолжать всю исходную терапию РА, модифицирующую заболевание, включая TNFi, в течение периода исследования.

[0323] (3) VIB4920 без TNFi ($n \approx 26$): субъекты прекращают TNFi после рандомизации в эту группу и получают VIB4920 внутривенно вслепую в дозе 1500 мг на неделях 0, 2, 4, 8 и 12 при сохранении всей другой исходной терапии РА, модифицирующей заболевание (например, метотрексата, гидроксихлорохина и т.д.) в

течение периода исследования. Эта группа является слепой для оценщика (не осведомлен о статусе лечения), при этом субъект осведомлен о статусе лечения, поскольку в этом исследовании не применяется плацебо TNFi.

[0324] После недели 12 все субъекты, рандомизированные в группы VIB4920 или плацебо VIB4920, продолжают лечение своими исходными лекарственными средствами, модифицирующими заболевание, включая TNFi, и будут наблюдаться до недели 40. Субъекты, рандомизированные для получения VIB4920 после прекращения TNFi, не возобновляют TNFi и находятся под наблюдением до недели 40. Кроме того, за субъектами, достигшими первичной конечной точки на неделе 16, наблюдают до недели 40, и они еженедельно проходят домашний забор крови из пальца («плотного отбора образца») и оценку RAPID3, см. **фиг. 23А** и **фиг. 23В**, для изучения транскрипционных сигнатур, ассоциированных с любым повышением активности заболевания после достижения заранее определенного ответа на лечение ($SDAI \leq 11$ на неделе 16).

[0325] В это исследование включали три группы для оценки эффективности добавления VIB4920 к исходной терапии RA, модифицирующей заболевание, включая TNFi и замену TNFi на VIB4920, а также безопасности этой комбинации биологических средств по сравнению с каждым средством по отдельности. Субъектов оценивают по первичной конечной точке, достижению низкой активности заболевания (определяемой как $SDAI \leq 11$) на неделе 16. Затем за субъектами будут наблюдать до недели 40, пока они продолжают лечение, модифицирующее заболевание, для оценки устойчивого клинического ответа и безопасности. Субъекты, достигшие первичной конечной точки на неделе 16, имеют право на еженедельный забор крови и оценку RAPID3 дома. Этот еженедельный забор крови не является обязательным для подходящих субъектов и осуществляется с недели 16 до недели 40 с использованием метода взятия крови из пальца. Этот подход «плотного отбора образца» используется для изучения транскрипционных сигнатур, которые могут быть ассоциированы с повышением активности заболевания, см. график мероприятий в **таблице 23**. За субъектами, которые не достигли первичной конечной точки или решили не участвовать в дополнительном плотном отборе образца, наблюдают с недели 16 до недели 40, используя график мероприятий, представленный в **таблице 24**. Все клинические оценки выполняются экспертом по оценке исследования вслепую на протяжении всего исследования, см. **фиг. 21**.

[0326] Конечные точки

[0327] Первичной конечной точкой является доля субъектов, достигших низкой активности заболевания, определяемой по $SDAI \leq 11$ на неделе 16. Кроме того, считается, что субъекты, которые принимают запрещенные лекарственные препараты для лечения RA до недели 16, не достигли первичной конечной точки. Первичный анализ первичной конечной точки проводят в отношении выборки mITT с использованием субъектов из группы VIB4920 с TNFi и плацебо VIB4920 с TNFi и он предназначен для проверки следующих гипотез.

[0328] Нулевая гипотеза: доля, достигшая низкой активности заболевания на неделе 16, не различается между группами VIB4920 с TNFi и плацебо VIB4920 с TNFi.

[0329] Альтернативная гипотеза: доля, достигшая низкой активности заболевания на неделе 16, различается между группами VIB4920 с TNFi и плацебо VIB4920 с TNFi.

[0330] Доля субъектов mITT, достигших низкой активности заболевания на неделе 16, оценивается для групп VIB4920 с TNFi и плацебо VIB4920 с TNFi. Группы сравнивают с использованием двустороннего точного критерия Фишера, оцениваемого с использованием частоты ошибок 1 типа при $\alpha=0,10$.

[0331] Все вторичные конечные точки оценивают во всех трех группах лечения исследования.

[0332] Вторичные конечные точки эффективности: (A) Устойчивая ремиссия. (1) Доля субъектов, которые достигают устойчивой ремиссии, определяемая по $SDAI \leq 3,3$ при всех доступных оценках активности заболевания в период с недели 16 до недели 40. (B) Низкая активность заболевания по DAS28-CRP. (2) Доля субъектов, достигающих низкой активности заболевания, определяемой по $DAS28-CRP \leq 3,2$ на неделе 16. (C) Ремиссия. (3) Доля субъектов, достигающих ремиссии, определяемая по $SDAI \leq 3,3$ на неделе 16. (4) Доля субъектов, достигающих ремиссии, определяемая по $DAS28-CRP < 2,6$ на неделе 16. (D) Конечные точки ACR20/50/70. (5) Доля субъектов, достигающих ответа ACR20 на неделе 16. (6) Доля субъектов, достигающих ответа ACR50 на неделе 16. (7) Доля субъектов, достигающих ответа ACR70 на неделе 16. (8) Доля субъектов, достигающих ответа ACR20 на неделе 40. (9) Доля субъектов, достигающих ответа ACR50 на неделе 40. (10) Доля субъектов, достигающих ответа ACR70 на неделе 40. (E) Время до достижения низкой активности заболевания или ремиссии. Для субъектов, которым не удалось достичь низкой активности заболевания или ремиссии до повышения дозы средства терапии, модифицирующего заболевание, или введения запрещенного лекарственного препарата для лечения РА, предполагается низкая активность заболевания и ремиссия не может быть достигнута в течение 40 недель. (11) Время до первого появления низкой активности заболевания, как определяется с по $SDAI \leq 11$. (12) Время до первого появления низкой активности заболевания, как определяется по $DAS28-CRP \leq 3,2$. (13) Время до первого наступления ремиссии, как определяется по $SDAI \leq 3,3$. (14) Время до первого наступления ремиссии, как определяется по $DAS28-CRP < 2,6$. (F) Время до потери низкой активности заболевания или ремиссии. Субъекты, которые повышают дозу средства терапии, модифицирующего заболевание, или принимают запрещенные лекарственные препараты для лечения РА, считаются утратившими ответ в виде низкой активности заболевания или ремиссии. (15) Время до потери низкой активности заболевания, как определяется по $SDAI > 11$, для подгруппы субъектов, достигших низкой активности заболевания по критериям SDAI на неделе 16. (16) Время до потери низкой активности заболевания, как определяется по $DAS28-CRP > 3,2$, для подгруппы субъектов, достигших низкой активности заболевания по критериям DAS28-CRP 16 неделе на. (17) Время до потери ремиссии, как определяется по $SDAI > 3,3$, для

подгруппы субъектов, достигших ремиссии по критериям SDAI на неделе 16. (18) Время до потери ремиссии, как определяется по $DAS28-CRP \geq 2,6$, для подгруппы субъектов, достигших ремиссии по критериям DAS28-CRP на неделе 16. (E) Лонгитюдные тенденции. (19) Лонгитюдные тенденции SDAI с недели 0 до недели 40. (20) Лонгитюдные тенденции DAS28-CRP с недели 0 до недели 40. (H) HAQ-DI и PROMIS. (21) Изменение в опроснике для оценки состояния здоровья - индекса инвалидности (HAQ-DI), см. **фиг. 24**, с недели 0 до недели 16. (22) Изменение показателей профиля PROMIS-29, см. **фиг. 25**, с недели 0 до недели 40. (23) Изменение HAQ-DI с недели 0 до недели 40. (24) Изменение PROMIS-29 с недели 0 до недели 16.

[0333] Вторичные конечные точки безопасности: (a) частота нежелательных явлений 2 степени или выше; (b) частота серьезных нежелательных явлений; и (c) частота нежелательных явлений, представляющих особый интерес.

[0334] Популяция

[0335] В исследование набирают субъектов с критериями включения и исключения, как показано в **таблице 20**. В исследование включены субъекты с серопозитивным RA, которые имели неадекватный ответ на TNFi. Субъекты с персистирующей активностью заболевания, несмотря на лечение TNFi (с метотрексатом или другими сDMARD или без них), подвергаются риску прогрессирующего повреждения суставов и являются кандидатами на изменение терапии, модифицирующей заболевание. Субъекты с активным заболеванием, получающие TNFi, включаются в исследование, поскольку предполагается, что комбинирование ингибирования TNF- α со средством, которое препятствует нарушению регуляции адаптивного иммунного ответа, в данном случае лекарственным средством, нацеленным на путь CD40L-CD40, улучшит контроль заболевания и приведет к устойчивому клиническому эффекту. В исследовании будут участвовать взрослые в возрасте 70 лет и младше, чтобы ослабить воздействие инфекций, которые могут представлять риск для субъектов, получающих эту непроверенную комбинацию биологических средств. Кроме того, в это исследование не допускают субъектов с клиническими или лабораторными признаками, ассоциированными с повышенным риском инфекции. У субъектов должна быть умеренная или высокая активность заболевания, а также достаточное количество болезненных и припухших суставов, что требует изменения стратегии лечения.

[0336] **Таблица 20.** Критерии включения и исключения

Критерии включения	<p>Субъекты, которые соответствуют всем следующим критериям при скрининге, являются подходящими для включения в исследование:</p> <ol style="list-style-type: none"> 1. Субъект или его законный представитель должен быть в состоянии понять и предоставить информированное согласие. 2. Взрослый в возрасте 18-70 лет 3. Поставлен диагноз RA при соответствии классификационным
--------------------	---

критериям ACR/EULAR 2010 для RA ≥ 6 месяцев до скрининга

4. Документально подтвержденный положительный результат теста на ревматоидный фактор (RF) и/или антитело к циклическому цитруллинированному пептиду (ACPA)

5. SDAI ≥ 17

6. По меньшей мере 4 болезненных и 4 припухших сустава при подсчете 44 суставов (**фиг. 22**)

7. Терапия TNFi:

Текущее лечение этанерцептом 50 мг SC еженедельно или адалимумабом 40 мг SC один раз в две недели в течение по меньшей мере 12 недель

Готовность продолжить лечение своим текущим TNFi в той же дозе или прекратить его в зависимости от распределения в группу исследования.

8. При лечении лефлуномидом, сульфасалазином или гидроксихлорохином необходимо принимать стабильную дозу в течение по меньшей мере 12 недель.

9. При лечении метотрексатом необходимо принимать стабильную дозу в течение по меньшей мере 12 недель. Следующие исключения допускаются в течение 12 недель до скрининга:

Введение метотрексата после вакцинации против SARS-CoV-2 в соответствии с рекомендациями Американского колледжа ревматологии

Введение метотрексата в течение 1 или 2 недель после вакцинации против гриппа

10. Вакцинация против COVID-19:

завершение серии первичной вакцинации против COVID-19 на основе текущих рекомендаций Центров по контролю и профилактике заболеваний (CDC) для лиц с ослабленным иммунитетом от умеренной до тяжелой степени. Серия первичных вакцинаций должна включать по меньшей мере 2 дозы mRNA-вакцины, одну дозу вакцины на основе аденовируса или первичную серию любой другой разрешенной или одобренной вакцины.

Получение по меньшей мере одной бустерной дозы вакцины против COVID-19 после серии первичных вакцин, если это рекомендовано Центрами по контролю и профилактике заболеваний (CDC) для лиц с

	<p>ослабленным иммунитетом от умеренной до тяжелой степени тяжести</p> <p>Последняя доза вакцины против COVID-19 должна быть введена за по меньшей мере 14 дней до начала введения исследуемого лекарственного средства (визит 0)</p> <p>[0337] Все субъекты, участвующие в сексуальной активности, которая может привести к беременности, должны согласиться на воздержание или использование одобренных FDA противозачаточных средств на время исследования для предотвращения беременности.</p>
Критерии исключения	<p><i>Субъекты, соответствующие любому из этих критериев при скрининге, не имеют права на включение в качестве исследуемых субъектов:</i></p> <ol style="list-style-type: none"> 1. Неспособность или нежелание дать письменное информированное согласие или соблюдать протокол исследования 2. Предшествующее или продолжающееся системное воспалительное или аутоиммунное заболевание (кроме РА и вторичного синдрома Шегрена), требующее или потенциально требующее другой системной иммуномодулирующей терапии в течение 40-недельного периода исследования 3. Применение глюкокортикоидов и/или средств терапии, модифицирующих заболевание, как указано ниже: <p>Предыдущее лечение любым средством терапии, истощающим В-клетки (например, ритуксимабом)</p> <p>Лечение более чем двумя TNFi в анамнезе, включая продолжающееся лечение этанерцептом или адалимумабом</p> <p>Лечение другим средством биологической терапии (т.е. не направленной на TNF-α), включая абатацепт, тоцилизумаб или сарилумаб, в течение предыдущих 12 недель</p> <p>Лечение ингибитором JAK в течение предыдущих 12 недель</p> <p>Одновременное применение метотрексата и лефлуномида</p> <p>Преднизон > 10 мг в день или эквивалентное введение глюкокортикоидов в течение предыдущих 4 недель</p> <p>Внутримышечные, внутрисуставные или внутривенные глюкокортикоиды в течение предыдущих 4 недель</p> <p>Другие иммуномодулирующие лекарственные препараты в течение предыдущих 12 недель, за исключением метотрексата, лефлуномида,</p>

сульфасалазина или гидроксихлорохина

4. Отсутствие какого-либо субъективного или объективного клинического ответа (т. е. полное отсутствие ответа) на текущее применение TNFi, по мнению исследователя, основанного на информации, предоставленной субъектом и направляющим ревматологом

5. Применение исследуемого средства, включая VIB4920, в течение последних 30 дней или 5 периодов полужизни, в зависимости от того, что дольше

6. В анамнезе тяжелая аллергия, реакция гиперчувствительности или инфузионная реакция на любой компонент состава VIB4920

7. История синдрома Фелти

8. История интерстициального заболевания легких с прогнозируемой FVC <70%, прогнозируемой DLCO <70% или потребностью в дополнительном кислороде

9. Гиперкоагуляционное состояние, как указано ниже:

Перенесенный ранее тромбоз глубоких вен или артерий, тромбоэмболия или тромбоэмболия легочной артерии

Известное состояние гиперкоагуляции (например, наследственный дефицит тромбина III, дефицит белка S, дефицит белка C, синдром антифосфолипидных антител, мутация MTHFR)

Факторы риска глубокой венозной или артериальной тромбоэмболии (например, иммобилизация или обширное хирургическое вмешательство в течение 12 недель до включения в исследование)

Антифосфолипидные антитела:

Положительные антитела IgG, IgM или IgA к кардиолипину при умеренном титре или выше (≥ 40 ЕД)

Положительные антитела IgG, IgM или IgA к бета-2-гликопротеину I при умеренном титре или выше (≥ 40 ЕД)

Положительный тест на волчаночный антикоагулянт

10. Инфекция:

Доказательства текущего или предшествующего инфицирования гепатитом В, о чем свидетельствует положительный тест на поверхностный антиген гепатита В (HBsAg) или положительный тест на

<p>антитела к коровому антигену вируса гепатита В (HВсAb)</p> <p>Положительный серологический результат на HCV, если не применять противовирусный режим, приводящий к устойчивому вирусологическому ответу (неопределяемая вирусная нагрузка через 24 недели после прекращения терапии)</p> <p>Доказательства инфекции HIV</p> <p>Признаки активного туберкулеза, нелеченного или неполностью леченного латентного туберкулеза или недавнего тесного контакта с человеком, больным активным туберкулезом</p> <p>Положительный результат теста QuantiFERON-TB Gold, QuantiFERON-TB Gold Plus или T-SPOT.TB без истории завершения лечения активного или латентного TB</p> <p>Неопределенный результат теста QuantiFERON-TB Gold, QuantiFERON-TB Gold Plus или T-SPOT.TB, который остается неопределенным при повторном тестировании, а также любое из следующих дополнительных необходимых обследований, которые указывают на повышенный риск инфекции TB:</p> <p>История заражения туберкулезом</p> <p>История поездок в район, где туберкулез является эндемичным</p> <p>Данные рентгенограммы грудной клетки, указывающие на предшествующий контакт с туберкулезом (например, гранулемы или рубцы на верхушке), полученные при скрининге или в течение последних 3 месяцев</p> <p>Положительный кожный тест на производные очищенного белка (PPD) на туберкулез, полученный либо во время скрининга, либо в течение последних 3 месяцев</p> <p>Предыдущий положительный результат теста QuantiFERON-TB Gold, QuantiFERON-TB Gold Plus, T-SPOT.TB или производного очищенного белка (PPD) без истории предыдущего лечения латентного TB</p> <p>Положительный тест на острую инфекцию COVID-19 (например, ПЦР-тест на SARS-CoV-2 или альтернативный вирусный тест в соответствии с рекомендациями CDC)</p> <p>Симптомы предполагаемой или зарегистрированной инфекции COVID-19 за последние 30 дней</p>

Более одного эпизода опоясывающего герпеса за последние 12 месяцев

Оппортунистическая инфекция за последние 12 месяцев

Острая или хроническая инфекция, включающая применения в настоящее время супрессивной системной антимикробной терапии при хронической или рецидивирующей бактериальной или грибковой инфекции, госпитализацию для лечения инфекции в течение последних 60 дней или парентеральное применение противомикробных препаратов (включая антибактериальные, противовирусные, или противогрибковые средства) в течение последних 60 дней для лечения инфекции

История бронхоэктатической болезни с рецидивирующими легочными инфекциями

11. История первичного иммунодефицита
12. Вакцинация живой вакциной в течение последних 30 дней
13. Женщины, которые беременны или кормят грудью
14. Количество WBC $< 3,0 \times 10^3$ /мкл
15. Абсолютное количество нейтрофилов $< 1,5 \times 10^3$ /мкл
16. Гемоглобин < 9 г/дл
17. Количество тромбоцитов $< 100 \times 10^3$ /мкл
18. Аланинаминотрансфераза (ALT) или аспаратаминотрансфераза (AST) в ≥ 2 раза превышает верхнюю границу нормы (ULN)
19. Злокачественные новообразования в анамнезе в течение последних 5 лет, за исключением базальноклеточного или плоскоклеточного рака кожи, леченного только с помощью местной резекции, или карциномы шейки матки *in situ*, леченной местно
20. Текущее, диагностированное психическое заболевание или текущее, диагностированное или самообозначенное злоупотребление наркотиками или алкоголем, которое, по мнению исследователя, может помешать субъекту выполнять требования исследования
21. Любое новое или неконтролируемое состояние, возникшее в течение последних 12 недель, которое, по мнению исследователя, может помешать участию в исследовании (например, сахарный диабет с HbA1c $\geq 9,0\%$, инфаркт миокарда или инсульт)
22. Прошлые или текущие проблемы со здоровьем или результаты физического осмотра или лабораторных исследований, которые не

	<p>перечислены выше, которые, по мнению исследователя, могут представлять дополнительные риски от участия в исследовании, могут помешать субъекту соблюдать требования исследования, или это может повлиять на качество или интерпретацию данных, полученных в ходе исследования</p> <p>23. Неспособность соблюдать процедуры исследования и последующего наблюдения.</p>
--	---

[0338] Лечение

[0339] Субъекты будут получать VIB4920 или плацебо VIB4920 внутривенно в дозе 1500 мг на неделях 0, 2, 4, 8 и 12. Субъекты, рандомизированные в группу VIB4920 с TNFi или плацебо VIB4920 с TNFi, будут продолжать исходную терапию, модифицирующую заболевание, включая TNFi. Субъекты, рандомизированные в группу VIB4920 без TNFi, прекратят терапию TNFi, сохраняя при этом всю другую исходную терапию RA, модифицирующую заболевание.

[0340] Состав дозы

[0341] VIB4920 вводят в дозе 1500 мг в виде внутривенной инфузии на неделях 0, 2, 4, 8 и 12. Для приготовления дозы VIB4920 извлекают из условий хранения в холодильнике и оставляют в картонной упаковке на время от 15 минут до 2 часов. Исследуемый препарат разводят в 250 мл 0,9% солевого раствора для IV инфузии. Разведенный исследуемый препарат можно хранить в течение максимум 24 часов при температуре 2-8°C или 4 часов при комнатной температуре, включая время приготовления. Исследуемый препарат готовят осведомленным в отношении лечения фармацевтом и накрывают непрозрачным пакетом перед тем, как его передадут для введения неосведомленному в отношении лечения исследовательскому персоналу.

[0342] Плацебо VIB4920 вводят внутривенно на неделях 0, 2, 4, 8 и 12. Для плацебо VIB4920 пакет с 250 мл 0,9% солевого раствора хранят таким же образом, как и VIB4920, и накрывают непрозрачным пакетом перед тем, как передать его неосведомленному в отношении лечения исследовательскому персоналу для введения. Субъектам вводят плацебо VIB4920 или VIB4920 в центре клинических исследований и контролируют наличие признаков инфузионной реакции. Соответствующие лекарственные средства и медицинское оборудование для лечения острых гипотензивных, бронхokonстриктивных или анафилактических реакций доступны немедленно, а также имеется исследовательский персонал, обученный распознавать и лечить эти реакции. VIB4920 или плацебо VIB4920 вводят в течение как минимум 90 минут. Инфузию замедляют или прекращают, если имеются признаки инфузионной реакции. За субъектами наблюдают в течение 2 часов после первых трех доз исследуемого средства лечения, а затем в течение 1 часа после последующих доз исследуемого средства лечения. Жизненно важные показатели контролируют до инфузии и примерно каждые 30 минут во время лечения и в

последующий период наблюдения. VIB4920 или плацебо VIB4920 не вводят в те же дни, что и TNFi. Если плацебо VIB4920 или VIB4920 и TNFi планируется вводить в один и тот же день, то TNFi следует вводить за день до или на следующий день после введения плацебо VIB4920 или VIB4920 и поддерживать этот график лечения.

[0343] Контроль токсичности

[0344] Инфузионные реакции или реакции гиперчувствительности: субъектов наблюдают в отношении инфузионных реакций или реакций гиперчувствительности и они получают VIB4920 или плацебо VIB4920 в центре клинических исследований, где имеется персонал, лекарственные препараты и оборудование для лечения этих типов реакций. Антигистаминные препараты (например, димедрол или цетиризин) и/или ацетаминофен можно вводить в соответствии с институциональными рекомендациями до инфузии VIB4920, чтобы предупредить инфузионные реакции. Не допускается введение глюкокортикоидов до инфузии VIB4920 для предотвращения инфузионных реакций. Введение исследуемого средства лечения окончательно прекращается, если у субъекта развивается гиперчувствительность 3 степени или выше, анафилактическая или инфузионная реакция.

[0345] Инфекция: клиническая оценка признаков инфекции проводится при каждом исследовательском визите. С субъектами связываются по телефону на неделях 6, 10 и 14 исследования для оценки наличия инфекции. Субъектам дают инструкции о потенциальных признаках инфекции и советуют связаться с исследователем исследовательского центра, если у них появятся признаки или симптомы инфекции. Введение VIB4920/плацебо VIB4920 прекращают, если у субъекта диагностируют активную инфекцию SARS-CoV-2 (COVID-19), подтвержденную ПЦР или альтернативным вирусным тестом в соответствии с рекомендациями CDC, независимо от симптомов или степени инфекции. Введение VIB4920/плацебо VIB4920 приостанавливают, если у субъекта развивается инфекция 2 степени тяжести, не связанная с COVID-19, или выше, когда показано системное лечение (например, антибиотиками, противогрибковыми или противовирусными препаратами) или если исследователь считает ее значимой. Если инфекция разрешится, введение VIB4920 или плацебо можно возобновить со следующей запланированной дозы по усмотрению исследователя.

[0346] Тромбоэмболические явления. тромбоэмболические явления отслеживаются с помощью оценок АЕ и физических осмотров, проводимых во время исследования. Лечение в рамках исследования приостанавливают, если у субъекта имеется подозрение на тромбоз глубоких вен или артериальное тромботическое явление. Исследуемое лечение окончательно прекращают у субъектов, у которых подтвержден тромбоз глубоких вен или артериальная тромбоэмболия.

[0347] Нарушения биохимических показателей печени: за субъектами наблюдают в отношении лекарственного повреждения печени. Если биохимические показатели печени у субъекта отклоняются от нормы, их следует повторить через 1-2 недели для подтверждения. Если подтверждают изменения биохимических показателей печени, дозу

VIB4920 или плацебо VIB4920 следует скорректировать, как показано в **таблице 21**.

[0348] Таблица 21. Модификация дозы при нарушениях биохимических показателей печени

ALT/AST	Действие
<p>< 3xULN</p>	<p>Продолжать введение дозы</p> <p>Приостановить введения исследуемого средства лечения при первом возникновении.</p> <p>Повторно проверить ALT/AST до введения следующей ожидаемой дозы и, если AST и ALT < 3xULN (<1,5-3x исходного уровня, если исходный уровень отклоняется от нормы), возобновить лечение в соответствии с графиком исследования.</p> <p>Полностью прекратить введение исследуемого средства лечения, если ALT или AST > 3xULN во второй раз.</p>
<p>3-5xULN или 1,5-3x исходного уровня, если исходный уровень отклоняется от нормы, при этом общий билирубин в сыворотке крови < 2x ULN</p>	
<p>>3xULN при общем билирубине сыворотки крови >2xULN (Закон Хая), независимо от исходных значений</p>	<p>Прекратить введения исследуемого средства лечения.</p>
<p>> 5xULN, независимо от исходных значений</p>	<p>Прекратить введения исследуемого средства лечения.</p>

[0349] Альтернативный график мониторинга

[0350] Субъекты с персистирующей активностью заболевания, которым может потребоваться изменение терапии, модифицирующей заболевание

[0351] С недели 12 до недели 40 у субъекта может быть рассмотрен вопрос об изменении режима лечения, модифицирующего заболевание (например, изменение TNFi, повышение дозы лекарственного средства, модифицирующего заболевание, переход на другое лекарственное средство, модифицирующее заболевание, повышение применения глюкокортикоидов или применение запрещенного лекарственного средства, модифицирующего заболевание, описанного в данном документе), если происходит одно из следующего: (а) субъект имеет SDAI > 26 на неделе 12 или позже, что подтверждается во время исследовательского визита (планового или внепланового) в следующие 2-4 недели; (б) субъект имеет SDAI > 11 на неделе 16 или позже, и его/ее SDAI снижался на менее чем 50% от исходного уровня, и оба подтверждены во время исследовательского визита (планового или внепланового) в следующие 2-4 недели.

[0352] Субъектов, которые соответствуют любому из этих критериев, указанных

выше, лечат по усмотрению ревматолога/лечащего врача субъекта. Альтернативный мониторинг включает оценку нежелательных явлений 2 степени или выше, которые получили медицинскую помощь, AЕSI и сопутствующие лекарственные препараты на неделях 2, 4, 8, 12, 16, 24, 32 и 40, а также оценку активности заболевания на неделях 16 и 40, если эти визиты еще не произошли. По клиническим показаниям могут проводиться более частые оценки.

[0353] Сопутствующие лекарственные препараты

[0354] Обязательный протокол

[0355] Субъекты, рандомизированные в группы VIB4920 с TNFi или плацебо VIB4920 с TNFi, должны продолжать назначенный им TNFi (адалimumаб или этанерцепт) и поддерживать ту же дозу (дозу при включении в исследование) до недели 40, если только TNFi не будет изменен вследствие стойкой или ухудшающейся активности заболевания. Субъекты, рандомизированные в группу VIB4920 без TNFi, должны прекратить применение TNFi при рандомизации (неделя 0).

[0356] Для всех субъектов изменения в терапии, модифицирующей заболевание, можно рассмотреть после недели 12 в условиях стойкой или ухудшающейся активности заболевания.

[0357] Другие разрешенные лекарственные препараты

[0358] DMARD

[0359] Следующие DMARD разрешены при включении в исследование. Их доза поддерживается на том же уровне на протяжении всего исследования, если только доза не снижается или введение лекарственного препарата не прекращается вследствие токсичности.

1. Метотрексат: до 25 мг перорально или подкожно еженедельно. Метотрексат можно вводить в течение 1 недели после вакцинации против SARS-CoV-2 или гриппа.

2. Лефлуноמיד: до 20 мг перорально в день. Субъекты не могут одновременно получать метотрексат и лефлуноמיד.

3. Гидроксихлорохин: до 400 мг перорально в день.

4. Сульфасалазин: до 3 г перорально в день.

Глюкокортикоиды

[0360] На момент включения в исследование разрешается пероральный преднизон в дозе до 10 мг перорально в день (или эквивалентная доза другого перорального глюкокортикоида). Дозу преднизона нельзя снижать до оценки первичной конечной точки на неделе 16. Снижение дозы преднизона можно осуществить между неделями 16 и 30, если пациент находится в стадии ремиссии ($SDAI \leq 3,3$). Снижение дозы преднизона можно осуществлять по усмотрению исследователя и в соответствии с предпочтениями субъекта, но рекомендуется снижать суточную дозу не быстрее, чем на 2,5 мг каждые две недели для субъектов, принимающих преднизон по 5-10 мг/день, и не быстрее, чем на 1 мг каждые 2 недели для субъектов, принимающих преднизон в дозе 1-5 мг/день. Один курс перорального преднизона можно применять для лечения состояний, отличных от RA, при

условии, что доза не превышает 40 мг в день и продолжительность курса составляет ≤ 2 недель. Этот курс преднизона не может проводиться в течение недель 12-16 или недель 36-40. Одна внутрисуставная или интрабурсальная инъекция глюкокортикоидов допускается после оценки первичной конечной точки в период с недели 16 до 32 при условии, что доза не превышает 40 мг триамцинолона (или эквивалентной дозы другого глюкокортикоида для инъекций).

[0361] Другие лекарственные препараты

[0362] Разрешено применение нестероидных противовоспалительных лекарственных препаратов. Хотя это и не запрещено, применение растительных лекарственных средств не рекомендуется и должно быть обсуждено с исследователем исследовательского центра. Вакцины против SARS-CoV-2, одобренные FDA или доступные по разрешению на экстренное использование, считаются разрешенным сопутствующим лечением. Субъектам дано указание не принимать какие-либо новые лекарственные препараты или препараты, отпускаемые без рецепта, без предварительной консультации с исследователем, если только лекарственные препараты не назначены поставщиком медицинских услуг для лечения другого заболевания, которое развивается или ухудшается во время исследования.

[0363] Этот протокол не требует профилактических лекарственных препаратов. Рекомендуется, чтобы субъекты были проинформированы о рекомендованных им прививках за по меньшей мере 2 недели до включения в исследование, поскольку VIB4920 может снизить ответы на вакцинации. Рекомендуется, чтобы субъекты не получали неживые вакцины с начала скрининга (визит 1) до окончания лечения исследуемым лекарственным средством (неделя 16). Завершение вакцинации против SARS-CoV-2 за по меньшей мере 2 недели до скрининга в рамках исследования рекомендуется всем субъектам, желающим и способным получить вакцину.

[0364] Запрещенные лекарственные препараты и процедуры

[0365] Запрещены следующие лекарственные препараты и процедуры: любой исследуемый лекарственный препарат или средство лечения, кроме VIB4920, живые аттенуированные вакцины, одновременное применение метотрексата и лефлуномида, инъекции кортикостероидов в суставы или сумки, за исключением случаев, разрешенных после оценки первичной конечной точки и между с недели 16 до недели 32, внутривенные глюкокортикоиды, если они не применяются для лечения инфузионных реакций, внутримышечные инъекции глюкокортикоидов, пероральный преднизон в дозах или при продолжительности действия, превышающих описанные в данном документе, добавление нового средства лечения или повышение дозы текущего средства терапии, модифицирующего заболевание, для лечения РА, за исключением особо оговоренных случаев в данном документе, плазмаферез или плазмаобмен, любой другой лекарственный препарат, который соответствует критериям исключения, описанным в данном документе.

[0366] Оценки исследования

[0367] Общие

[0368] (1) Информированное согласие: письменное информированное согласие получают до проведения каких-либо оценок или процедур исследования. (2) Критерии отбора: право на участие в исследовании оценивается в течение периода скрининга. (3) Демографические показатели: возраст, пол и этническая принадлежность. (4) Медицинская история: историю собирают, чтобы определить, имел ли субъект какие-либо клинически значимые заболевания или медицинские процедуры, кроме изучаемого заболевания. (5) История ревматоидного артрита, включая дату постановки диагноза и предшествующее лечение. (6) Комплексное физическое обследование охватывает системы организма: скелетно-мышечную, дыхательную, сердечно-сосудистую, желудочно-кишечную, кожную, неврологическую и почечную/мочевую. (7) Ограниченный медицинский осмотр фокусируется на осмотре опорно-двигательного аппарата и систем организма, имеющих отношение к клиническим жалобам и клиническому статусу субъекта во время исследовательского визита. (8) Неблагоприятные явления: субъектов оценивают на наличие нежелательных явлений. Все нежелательные явления классифицируют и записывают в регистрационных формах (CRF). (9) Сопутствующие лекарственные препараты: записывают все сопутствующие лекарственные препараты и показания для их применения. (10) Жизненно важные показатели: рост и вес определяют при скрининге (V-1); вес, температуру, артериальное давление, дыхание и пульс измеряются во время всех визитов. Температуру, артериальное давление, дыхание и пульс измеряют до инфузии VIB4920/плацебо VIB4920 и примерно каждые 30 минут (± 5 минут) во время введения исследуемого лекарственного средства, в течение 2 часов после завершения первых 3 инфузий и в течение 1 часа после завершения оставшихся инфузий.

[0369] Клинические лабораторные оценки

[0370] (1) Анализ крови: клинический анализ крови с лейкоцитарной формулой. (2) Биохимический анализ: креатинин, общий билирубин, АСТ, АЛТ, щелочная фосфатаза и альбумин. (3) Маркеры воспаления: скорость оседания эритроцитов, С-реактивный белок. (4) HIV (PHK или антитело). (5) Гепатит В (антитело к коровому антигену вируса). (6) Гепатит С (PHK или антитело). (7) Тестирование на туберкулез: тест QuantiFERON-TB Gold, QuantiFERON-TB Gold Plus или T-SPOT.TB. Кожный тест PPD для участников с неопределенным результатом теста QuantiFERON-TB Gold, QuantiFERON-TB Gold Plus или T-SPOT.TB, если его не проводили в течение последних 3 месяцев. Прямая и боковая рентгенограмма грудной клетки для пациентов с неопределенным тестом QuantiFERON-TB Gold, QuantiFERON-TB Gold Plus или T-SPOT.TB, если его не проводили в течение последних 3 месяцев. (8) Антифосфолипидные антитела (антитела IgG, IgM и IgA к кардиолипину; антитела IgG, IgM и IgA к бета2-гликопротеину I; волчаночный антикоагулянт). (9) Ревматоидный фактор (RF). (10) Антитела к цитруллинированному пептиду (ACPA). (11) Сывороточный тест на беременность (для женщин с детородным потенциалом). (12) STAT мочи при беременности (для женщин с детородным потенциалом). (13) ПЦР-тест на SARS-CoV-2 (или альтернативный вирусный тест в соответствии с рекомендациями CDC).

[0371] Нежелательные явления оценивают по шкале от 1 до 5 в соответствии со следующими стандартами руководства NCI-CTCAE: степень 1=легкое нежелательное явление. Степень 2=умеренное нежелательное явление. Степень 3=тяжелое нежелательное явление. Степень 4=угрожающее жизни нежелательное явление или показано срочное вмешательство. Степень 5=смерть.

[0372] В этом исследовании отклонения биохимических показателей печени классифицируют с использованием критериев, специфичных для протокола, и определяют относительно верхнего предела нормы (ULN) следующим образом:

Аспаратаминотрансфераза [ACT] повышена

Степень 1: > ULN - 3,0x ULN

Степень 2: > 3,0x ULN - 5,0x ULN

Степень 3: > 5,0x ULN - 20,0x ULN

Степень 4: > 20,0x ULN

Аланинаминотрансфераза [ALT] повышена

Степень 1: > ULN - 3,0x ULN

Степень 2: > 3,0x ULN - 5,0x ULN

Степень 3: > 5,0x ULN - 20,0x ULN

Степень 4: > 20,0x ULN

Щелочная фосфатаза [ALP] повышена

Степень 1: > ULN - 2,5x ULN

Степень 2: > 2,5x ULN - 5,0x ULN

Степень 3: > 5,0x ULN - 20,0x ULN

Степень 4: > 20,0x ULN

Билирубин в крови повышен

Степень 1: > ULN - 1,5x ULN

Степень 2: > 1,5x ULN - 3,0x ULN

Степень 3: > 3,0x ULN - 10,0x ULN

Степень 4: > 10,0x ULN

[0373] Специфические в отношении заболевания оценки

[0374] (1) Количество болезненных и припухших суставов: 44 сустава. (2) Общая оценка состояния здоровья субъектом. (3) Общая оценка состояния здоровья поставщиком медицинских услуг. (4) Визуальная аналоговая шкала боли. (5) Опросник оценки здоровья - индекс инвалидности (HAQ-DI, см. **фиг. 24**). (6) Профиль PROMIS-29, см. **фиг. 25**. (7) RAPID3, см. **фиг. 23А** и **фиг. 23В**. (8) Оценка боли. (9) Общая оценка состояния здоровья пациентом.

[0375] Механистические оценки

[0376] Для механистической оценки собирают следующие образцы: клинический сбор: РК плазмы крови, антитела к лекарственным средствам и анализы sCD40L, РК анализы сыворотки крови, мононуклеарные клетки периферической крови (PBMC), сыворотка, ДНК цельной крови, РНК цельной крови, РНК цельной крови,

микрочип. Домашний сбор после недели 16 и до недели 40 субъектом: РНК цельной крови, микрочип.

[0377] Механистические анализы

[0378] Серийные образцы крови собирают для изучения механизмов индукции и поддержания толерантности. Цель состоит в том, чтобы определить, как добавление VIB4920 для ингибирования TNF- α влияет на частоту, фенотипы и функциональные профили соответствующих популяций Т-клеток, В-клеток и миелоидных клеток в крови, а также количественно оценить растворимые медиаторы в сыворотке и плазме крови, ассоциированные с РА, и блокаду передачи сигналов CD40:CD40L. Эти исследования изучают иммунные сигнатуры, которые коррелируют с результатами клинического исхода.

[0379] Клетки периферической крови

[0380] Проточная цитометрия, массовая цитометрия, CITE-seq, одноклеточный или групповой RNAseq, ATACseq и секвенирование метилирования ДНК выполняют в лабораториях ITN, чтобы определить, как добавление VIB4920 к TNFi влияет на частоту, фенотип, экспрессию генов и функциональный статус специфических популяций иммунных клеток в жизнеспособных криоконсервированных РВМС. Кроме того, функциональный статус различных субпопуляций клеток можно исследовать с помощью культуры *in vitro*. Для исследования олигоклональности очищенных Т-клеток и В-клеток, секвенируют ДНК и/или РНК, кодирующие рецептор Т-клеток и рецептор В-клеток соответственно. Профили циркулирующих клеток сравнивают между исходным уровнем и различными временными точками после лечения. Между группами лечения могут быть проведены дополнительные сравнения для оценки влияния лечения на фенотипы и профили конкретных клеток и для выявления фенотипов и/или профилей, которые коррелируют с клиническими исходами. Следующие клеточные параметры могут быть опрошены для определения эффектов VIB4920 или плацебо у субъектов с РА, которые неадекватно ответили на ингибирование TNF- α :

1. Частота, фенотип, экспрессия генов и функциональный профиль CD4+CD27-HLA-DR+, CD4+ CXCR5-PD1hi Tph, Tfh или других Т-клеток в крови.
2. Частота, фенотип, экспрессия генов и функциональный профиль CD14+ миелоидных субпопуляций в крови.
3. Частота, фенотип, экспрессия генов и функциональный профиль ABC, В-клеток памяти и других подгрупп В-клеток (т.е. CD21-/низкий) в крови.
4. Уровень экспрессии и частота белков CD40 и CD40L в соответствующих популяциях миелоидных, В- и Т-клеток в крови.
5. Олигоклональность Т-клеток и В-клеток в крови, измеренная с помощью секвенирования рецепторов Т-клеток и рецепторов В-клеток.
6. Эпигенетический профиль очищенных подгрупп клеток, таких как Т-клетки и В-клетки.
7. Частота, фенотип, экспрессия генов и функциональный профиль других важных

гемопоэтических или негемопоэтических клеток в крови.

[0381] Анализы сыворотки и плазмы крови

[0382] Сыворотку и плазму крови субъектов собирают и хранят для лонгитюдного анализа с использованием проверенных платформ, чтобы определить, как добавление VIB4920 или плацебо VIB4920 влияет на РА у субъектов, которые неадекватно ответили на терапию TNFi. Растворимые факторы, которые можно исследовать, включают: (1) Уровни антител или аутоантител, таких как ревматоидный фактор и антитела к циклическому цитруллинированному пептиду (АСРА). (2) Уровни sCD40L. (3) Уровни антител к лекарственным средствам, нацеленных на адалимумаб, этанерцепт и VIB4920. (3) Уровни VIB4920. (4) Уровни адалимумаба или этанерцепта, в зависимости от обстоятельств. (5) Уровни CXCL13, sICAM и любых других соответствующих растворимых медиаторов (например, IL-21, IL-10, IL-2, IL-17A, IFN γ и т.д.).

[0383] Уровни растворимых иммунных параметров можно сравнивать между исходным уровнем и временными точками после лечения. Можно провести сравнение между группами лечения, чтобы оценить влияние терапевтического вмешательства на изменения уровней циркулирующих растворимых иммунных параметров. Кроме того, определяют взаимосвязь между исходными уровнями sICAM и CXCL13 и ответом на лечение. Влияние одновременного применения TNFi и VIB4920 на уровни лекарственного средства VIB4920 и адалимумаба или этанерцепта можно оценить с помощью таких параметров, как AUC, C_{max} и t_{1/2} (период полужизни). Наконец, уровни растворимых иммунных параметров также можно оценить в отношении связи с частотой, фенотипом и/или функциональным профилем циркулирующих клеток, таких как популяции Т-клеток, В-клеток и миелоидных клеток.

[0384] Анализы цельной крови

[0385] РНК: было показано, что системное лечение биологическими лекарственными препаратами модулирует экспрессию генов при аутоиммунных заболеваниях; следовательно, цельную кровь можно использовать для оценки изменений в транскрипционных сигнатурах циркулирующих иммунных клеток, связанных с экспериментальным вмешательством, а именно VIB4920. Цельную кровь собирают и ее можно использовать для оценки профилей экспрессии генов до, во время и после лечения. Обнаружено, что экспрессия генов молекул, модулируемая лечением в лейкоцитах крови, может быть исследована в цельной крови с использованием количественных методов.

[0386] В текущем исследовании цельную кровь собирают в клинике на неделе 16, а затем еженедельно дома («плотный отбор образцов») с недели 17 до недели 40 у субъектов, которые достигают первичной конечной точки на неделе 16 (SDAI \leq 11). Эти образцы используют для изучения сигнатур экспрессии генов различных типов клеток и их изменений в динамике, а также для изучения того, обнаруживаются ли сигнатуры генов циркулирующих фибробластов и активированных В-клеток незадолго до вспышки заболевания по оценке RAPID3.

[0387] ДНК: специфические аллели CD40 ассоциированы с риском РА, а В-клетки,

гомозиготные по аллелю риска CD40, демонстрируют повышенную поверхностную экспрессию CD40 по сравнению с их аналогами аллелей, не представляющими риска. Таким образом, генетические различия могут частично определять ответ на блокаду CD40L с помощью VIB4920. ДНК собирают у всех субъектов, предоставивших согласие, и ITN может выполнять генотипирование или секвенирование соответствующих связанных с заболеванием или иммуноассоциированных генов, таких как аллели HLA класса I/II, генов, о которых сообщается, что они ассоциированы с RA, или генов, связанных с путем CD40L-CD40, для изучения корреляций с активностью заболевания и терапевтическим ответом. Аналогично, цельную кровь можно использовать для изучения эпигенетического статуса связанных с заболеванием или иммуноассоциированных генов, а также для исследования взаимосвязей между эпигенетикой и активностью заболевания или терапевтическим ответом.

[0388] Таблица 22. График мероприятий: скрининг и введение исследуемого лекарственного средства

Фаза испытания	Скрининг	ВВЕДЕНИЕ ИССЛЕДУЕМОГО ЛЕКАРСТВЕННОГО СРЕДСТВА									U ¹	TM/DV ²
		0	2	4	6	8	10	12	14			
Неделя		0	1	2	3	4	5	6	7			
Визит	-1	0	1	2	3	4	5	6	7	U ¹	TM/DV ²	
ОБЩИЕ ОЦЕНКИ												
Информированное согласие	x											
Критерии включения в исследование	x											
Демографические характеристики (возраст, пол, этническая принадлежность)	x											
Медицинская история	x											
История ревматоидного артрита	x											
Комплексное физическое обследование	x	x								x	x	
Жизненно важные показатели	x	x ³	x ³	x ³		x ³		x ³		x	x	
Рандомизация		x										
Ограниченное физическое обследование			x	x		x		x				
Нежелательные явления		x	x	x	x	x	x	x	x	x	x	
Сопутствующие лекарственные препараты	x	x	x	x	x	x	x	x	x	x	x	
Оценка изменений по телефону с момента предыдущего визита					x		x		x			
СПЕЦИФИЧЕСКИЕ В ОТНОШЕНИИ ЗАБОЛЕВАНИЯ ОЦЕНКИ												
Число болезненных и припухших суставов ⁴	x	x	x	x		x		x		x	x	
Общая оценка состояния здоровья пациентом (PaGH)	x	x	x	x		x		x		x	x	
Общая оценка состояния здоровья поставщиком медицинских услуг (PrGH) ⁴	x	x	x	x		x		x		x	x	
Оценка боли		x								x	x	
Опросник для оценки здоровья – индекс		x								x	x	

¹ Внеплановый визит

² Модификация лечения или визит для прекращения исследования. Если во время личного визита выявлено изменение лечения или намерение прекратить исследование, преобразуйте этот визит в визит для модификации лечения или визит для прекращения исследования. Если между личными визитами выявлено изменение лечения или намерение прекратить исследование, запланируйте визит для изменения лечения или прекращения исследования на следующий запланированный личный визит.

³ Жизненно важные показатели, отслеживаемые, как описано в данном документе

⁴ Оценено не осведомленным в отношении лечения оценщиком

инвалидности (HAQ-DI)										
Профиль PROMIS-29		x							x	x
ВВЕДЕНИЕ ИССЛЕДУЕМОГО ЛЕКАРСТВЕННОГО СРЕДСТВА										
VIB4920 или плацебо VIB4920		x	x	x		x		x		
КЛИНИЧЕСКИЕ ЛАБОРАТОРНЫЕ ОЦЕНКИ (центральная лаборатория)										
Анализ крови (клинический анализ крови, лейкоцитарная формула и количество тромбоцитов)	x	x		x		x		x		x
Биохимический анализ крови (АСТ, АЛТ, билирубин, щелочная фосфатаза, альбумин, креатинин)	x	x		x		x		x		x
Маркеры воспаления (скорость оседания эритроцитов, С-реактивный белок)	x	x	x	x		x		x		x
НIV (РНК или антитело)	x									
Гепатит В (антитело к коровому антигену вируса)	x									
Гепатит С (РНК или антитело)	x									
Тестирование на туберкулез – тест QuantiFERON-TB Gold, QuantiFERON-TB Gold Plus или T-SPOT.TB ⁵	x									
Тестирование на антифосфолипидные антитела (антитело IgG, IgM и IgA к кардиолипину; антитело IgG, IgM и IgA к бета-2-гликопротеину I; волчаночный антикоагулянт)	x									
ПЦР-тест на SARS-CoV-2	x									
Анализ сыворотки крови на беременность ⁶	x									
Ревматоидный фактор (RF)	x								x	x
Антитела к цитруллинированному пептиду (АСРА)	x								x	x
СТАТ мочи на беременность ⁶		x	x	x		x		x	x	x
МЕХАНИСТИЧЕСКИЕ ОЦЕНКИ										

⁵ Для участников с неопределенными тестами QuantiFERON-TB Gold, QuantiFERON-TB Gold Plus или T-SPOT.TB: 1) кожный тест PPD, если его не проводили в течение последних 3 месяцев; 2) AP и боковая рентгенограмма грудной клетки, если не проводили в течение последних 3 месяцев

⁶ Для женщин с детородным потенциалом

РК анализы плазмы крови до инфузии ⁷		x	x	x		x		x						
РК анализы сыворотки крови до инфузии ⁷		x	x	x		x		x						
РК плазмы крови после инфузии ⁷		x						x						
Анализ антител к лекарственным средствам в плазме и sCD40L8		x	x	x		x		x						
РВМС ⁸		x		x				x						x
Сыворотка крови ⁸		x		x				x						x
РНК цельной крови ⁸		x		x				x						x
ДНК цельной крови ⁸		x		x				x						x

[0389] Таблица 23. График мероприятий: введение после лекарственного средства с плотным отбором образца

Фаза испытания	НАБЛЮДЕНИЕ ПОСЛЕ ВВЕДЕНИЯ С ПЛОТНЫМ ОТБОРОМ ОБРАЗЦА															
	16	17, 18, 19	20	21, 22, 23	24	25, 26, 27	28	29, 30, 31	32	33, 34, 35	36	37, 38, 39	40			
Визит	8	8,1,8,2,8,3	9	9,1,9,2,9,3	10	10,1,10,2,10,3	11	11,1,11,2,11,3	12	12,1,12,2,12,3	13	13,1,13,2,13,3	14	U ⁸	TM/DV ⁹	
ОБЩИЕ ОЦЕНКИ																
Комплексное физическое обследование	x													x	x	x
Жизненно важные показатели	x		x		x		x		x		x		x	x	x	
Ограниченное физическое обследование			x		x		x		x		x					
Нежелательные явления	x		x		x		x		x		x		x	x	x	
Сопутствующие лекарственные препараты	x		x		x		x		x		x		x	x	x	

⁷ Образцы плазмы и сыворотки крови для РК собирают до инфузий и в течение 15 минут +/- 5 минут после инфузии

⁸ Внеплановый визит.

⁹ Модификация лечения или визит для прекращения исследования. Если во время личного визита выявлено изменение лечения или намерение прекратить исследование, преобразуйте этот визит в визит для модификации лечения или визит для прекращения исследования. Если между личными визитами выявлено изменение лечения или намерение прекратить исследование, запланируйте визит для изменения лечения или прекращения исследования на следующий запланированный личный визит.

СПЕЦИФИЧЕСКИЕ В ОТНОШЕНИИ ЗАБОЛЕВАНИЯ ОЦЕНКИ																	
Число болезненных и припухших суставов	x		x		x		x		x		x		x	x		x	
Общая оценка состояния здоровья пациентом	x		x		x		x		x		x		x	x		x	
Общая оценка состояния здоровья поставщиком медицинских услуг	x		x		x		x		x		x		x	x		x	
Оценка боли	x																
Оценка RAPID3 (для плотного отбора образцов)	x	x	x	x	x	x	x	X	x	x	x	x	x				x
Опросник для оценки здоровья – индекс инвалидности (HAQ-DI)	x													x	x		x
Профиль PROMIS-29	x													x	x		x
КЛИНИЧЕСКИЕ ЛАБОРАТОРНЫЕ ОЦЕНКИ																	
Анализ крови (клинический анализ крови, лейкоцитарная формула и количество тромбоцитов)	x				x				x					x	x		x
Биохимический анализ крови (АСТ, АЛТ, билирубин, щелочная фосфатаза, альбумин, креатинин)	x				x				x					x	x		x
Маркеры воспаления (скорость оседания эритроцитов, С-реактивный белок)	x		x		x			x			x			x	x		x
Ревматоидный фактор (RF)	x													x	x		x
Антитела к	x													x	x		x

цитруллинированному пептиду (АСРА)																			
МЕХАНИСТИЧЕСКИЕ ОЦЕНКИ																			
РК анализ плазмы крови	x		x		x		x		x		x		x						
РК анализ сыворотки крови	x		x		x		x		x		x		x						
Анализы ADA и sCD40L в плазме крови	x		x		x		x		x		x		x						
РВМС	x				x				x				x						x
Сыворотка крови	x				x				x				x						x
РНК цельной крови	x				x				x				x						x
РНК цельной кров – микроконтейнер (клинический сбор)	x																		
РНК цельной крови – микроконтейнер (домашний сбор для плотного отбора образцов)	x	x	x	x	x	x	x	X	x	x	x	x	x	x					
ДНК цельной крови	x				x				x				x						x

[0390] Таблица 24. График мероприятий: Введение после лекарственного средства без плотного отбора образцов

Фаза испытания	НАБЛЮДЕНИЕ ПОСЛЕ ВВЕДЕНИЯ								U	TM/DV
	16	20	24	28	32	36	40			
Неделя	8	9	10	11	12	13	14			
ОБЩИЕ ОЦЕНКИ										
Комплексное физическое обследование	x							x	x	x
Жизненно важные показатели	x	x	x	X	x	x	x	x	x	x
Ограниченное физическое обследование		x	x	X	x	x				
Нежелательные явления	x	x	x	x	x	x	x	x	x	x
Сопутствующие лекарственные препараты	x	x	x	X	x	x	x	x	x	x
СПЕЦИФИЧЕСКИЕ В ОТНОШЕНИИ ЗАБОЛЕВАНИЯ ОЦЕНКИ										
Число болезненных и припухших	x	x	x	X	x	x	x	x	x	x

суставов									
Общая оценка состояния здоровья пациентом	x	x	x	X	x	x	x	x	x
Общая оценка состояния здоровья поставщиком медицинских услуг	x	x	x	X	x	x	x	x	x
Визуальная аналоговая шкала боли	x								
Опросник для оценки здоровья – индекс инвалидности (HAQ-DI)	x						x	x	x
Профиль Promis-29	x						x	x	x
КЛИНИЧЕСКИЕ ЛАБОРАТОРНЫЕ ОЦЕНКИ									
Анализ крови (клинический анализ крови, лейкоцитарная формула и количество тромбоцитов)	x		x		x		x	x	x
Биохимический анализ крови (АСТ, АЛТ, билирубин, щелочная фосфатаза, альбумин, креатинин)	x		x		x		x	x	x
Маркеры воспаления (скорость оседания эритроцитов, С-реактивный белок)	x	x	x	X	x	x	x	x	x
Ревматоидный фактор (RF)	x						x	x	x
Антитела к цитруллинированному пептиду (АСРА)	x						x	x	x
МЕХАНИСТИЧЕСКИЕ ОЦЕНКИ									
РК анализы плазмы крови	x	x	x	X	x	x	x		
РК анализы сыворотки крови	x	x	x	X	x	x	x		
Анализы ADA и sCD40L в плазме крови	x	x	x	X	x	x	x		
РВМС	x		x		x		x		x
Сыворотка крови	x		x		x		x		x
РНК цельной крови	x		x		x		x		x
ДНК цельной крови	x		x		x		x		x

[0391] Таблица 25. График мероприятий: альтернативный мониторинг

Фаза испытания	АЛЬТЕРНАТИВНЫЙ МОНИТОРИНГ								
Неделя исследования	2	4	8	12	16	24	32	40	

Визит	M1	M2	M3	M4	M5	M6	M7	M8	U ¹⁰	DV ¹¹
ОБЩИЕ ОЦЕНКИ										
Ограниченное физическое обследование	x	x	x	x	X	x	x	x	x	x
Нежелательные явления ¹²	x	x	x	x	X	x	x	x	x	x
Сопутствующие лекарственные препараты	x	x	x	x	X	x	x	x	x	x
КЛИНИЧЕСКИЕ ЛАБОРАТОРНЫЕ ОЦЕНКИ										
Анализ крови (клинический анализ крови, лейкоцитарная формула и количество тромбоцитов)		x	x	x	X			x	x	x
Биохимический анализ крови (АСТ, АЛТ, билирубин, щелочная фосфатаза, альбумин, креатинин)		x	x	x	X			x	x	x
Маркеры воспаления (скорость оседания эритроцитов, С-реактивный белок)					X			x	x	x
СПЕЦИФИЧЕСКИЕ В ОТНОШЕНИИ ЗАБОЛЕВАНИЯ ОЦЕНКИ										
Число болезненных и припухших суставов					X			x	x	x
Общая оценка состояния здоровья пациентом					X			x	x	x
Общая оценка состояния здоровья поставщиком медицинских услуг					X			x	x	x
Оценка боли					X					

¹⁰ Внеплановый визит.

¹¹ Визит для прекращения исследования Если намерение прекратить исследование выявлено во время личного визита, преобразуйте этот визит в визит для прекращения исследования. Если намерение прекратить исследование выявлено между личными визитами, запланируйте визит для прекращения исследования на следующий запланированный личный визит.

¹² Мониторинг нежелательных явлений позволит оценить нежелательные явления 2 степени или выше, при которых требуется медицинская помощь и AESI.

ВКЛЮЧЕНИЕ ПОСРЕДСТВОМ ССЫЛКИ

[0388] Все ссылки, статьи, публикации, патенты, патентные публикации и патентные заявки, цитируемые в данном документе, включены посредством ссылки во всей своей полноте для всех целей. Однако упоминание любого из ссылки, статьи, публикации, патента, патентной публикации и патентной заявки, цитируемой в данном документе, не является и не должно восприниматься как признание или любая форма предположения, что они составляют действительный уровень техники или образуют часть общедоступных сведений в любой стране мира.

ФОРМУЛА ИЗОБРЕТЕНИЯ

1. Способ лечения ревматоидного артрита у субъекта, нуждающегося в этом, включающий:

введение каркаса Tn3, содержащего CD40L-специфичную мономерную субъединицу, субъекту;

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

где каркас Tn3, содержащий CD40L-специфичную мономерную субъединицу, вводят в дозе приблизительно 1500 мг, и

где каркас Tn3 вводят один раз приблизительно каждые 2 недели в количестве по меньшей мере 2 доз и вводят приблизительно один раз в месяц после этого.

2. Способ лечения ревматоидного артрита у субъекта, нуждающегося в этом, включающий:

введение каркаса Tn3, содержащего CD40L-специфичную мономерную субъединицу, субъекту;

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

где каркас Tn3, содержащий CD40L-специфичную мономерную субъединицу, вводят в дозе приблизительно 1500 мг, и

где каркас Tn3 вводят один раз приблизительно каждые 2 недели в количестве по меньшей мере 3 доз и вводят приблизительно один раз в месяц после этого.

3. Способ лечения ревматоидного артрита у субъекта, нуждающегося в этом, включающий:

введение каркаса Tn3, содержащего CD40L-специфичную мономерную субъединицу, субъекту;

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

где каркас Tn3, содержащий CD40L-специфичную мономерную субъединицу, вводят в дозе приблизительно 1500 мг, и

где каркас Tn3 вводят один раз приблизительно каждые 2 месяца в количестве по меньшей мере 2 доз.

4. Способ лечения ревматоидного артрита у субъекта, нуждающегося в этом, включающий:

введение каркаса Tn3, содержащего CD40L-специфичную мономерную субъединицу, субъекту;

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

где каркас Tn3, содержащий CD40L-специфичную мономерную субъединицу, вводят в дозе приблизительно 3000 мг, и

где каркас Tn3 вводят приблизительно один раз, один раз в месяц, один раз приблизительно каждые два месяца или один раз приблизительно каждые три месяца.

5. Способ по любому из пп. 1-4, где каркас Tn3 вводят в комбинации со вторым средством терапии.

6. Способ по п. 5, где второе средство терапии включает противовоспалительное средство, противоболевое средство, противоревматическое средство, модифицирующее заболевание (DMARD), кортикостероид или средство, модифицирующее иммунную систему.

7. Способ по п. 6, где второе средство терапии включает DMARD, и где DMARD представляет собой обычное DMARD или биологическое DMARD.

8. Способ по п. 7, где DMARD представляет собой обычное DMARD, и где обычное DMARD выбрано из группы, состоящей из: гидроксихлорохина, лефлуномида, сульфасалазина, тофацитиниба и их комбинаций.

9. Способ по п. 7, где DMARD представляет собой биологическое DMARD, и где биологическое DMARD выбрано из группы, состоящей из: этанерцепта, инфликсимаба, адалимумаба, цертолизумаба и голимумаба.

10. Способ по любому из пп. 1-9, где каркас Tn3 вводят внутривенно.

11. Способ по п. 10, где внутривенное введение включает инфузию.

12. Способ по любому из пп. 1-11, где каркас Tn3 содержит две CD40L-специфичные мономерные субъединицы, соединенные в тандем.

13. Способ по любому из пп. 1-12, где каркас Tn3 связывает CD40L и предотвращает связывание CD40L с CD40 и/или нарушает опосредованную CD40 передачу сигналов.

14. Способ по любому из пп. 1-13, где по меньшей мере одна CD40L-специфичная мономерная субъединица слита или конъюгирована с гетерологичным фрагментом, выбранным из группы, состоящим из: белка или его части, линкера, лекарственного средства, токсина, цитотоксического средства, визуализирующего средства, радионуклида, радиоактивного соединения, органического полимера, неорганического полимера, полиэтиленгликоля (PEG), биотина, альбумина или его связывающей части,

сывороточного альбумина человека, FcRn-связывающей части сывороточного альбумина человека, антитела или его части, фермента, лиганда, рецептора, связывающего пептида, каркаса, не содержащего FnIII, эпитопной метки, рекомбинантного полипептидного полимера и цитокина.

15. Способ по любому из пп. 1-14, где по меньшей мере одна CD40L-специфичная мономерная субъединица конъюгирована с PEG или слита с сывороточным альбумином человека (HSA).

16. Способ по п. 15, где HSA представляет собой вариант HSA, содержащий аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 4.

17. Способ по любому из пп. 1-16, где каркас Tn3 содержит последовательность SEQ ID NO: 1.

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

19. Способ по любому из пп. 1-18, где первую дозу каркаса Tn3 вводят со скоростью от приблизительно 13 до приблизительно 25 мг/мин, вторую дозу и третью дозу вводят со скоростью приблизительно 25 мг/мин, а четвертую дозу вводят со скоростью от приблизительно 17 до приблизительно 33 мг/мин.

20. Способ по любому из пп. 1-18, где первую дозу каркаса Tn3 вводят со скоростью от приблизительно 8 до приблизительно 17 мг/мин, а вторую дозу и третью дозу вводят со скоростью приблизительно 13 мг/мин.

21. Способ по любому из пп. 1-20, где первая доза каркаса Tn3 составляет приблизительно 1500 мг, а последующие дозы составляют приблизительно 1500 мг или приблизительно 3000 мг.

22. Способ по п. 21, где первая и вторая дозы каркаса Tn3 составляют приблизительно 1500 мг, а последующие дозы составляют приблизительно 3000 мг.

23. Способ по любому из пп. 1-22, где первую дозу вводят в течение 120 или 180 минут, а последующие дозы вводят в течение 60 или 90 минут.

24. Способ по любому из пп. 4-18, где каркас Tn3 вводят один раз.

25. Способ по любому из пп. 4-18, где каркас Tn3 вводят ежеквартально.

26. Способ по п. 25, где ежеквартальное введение каркаса Tn3 является таким же эффективным или более эффективным, чем более частое введение каркаса Tn3, как определяют изменением по сравнению с исходным уровнем DAS28-CRP у субъекта, получающего лечение.

27. Способ по п. 26, где изменение DAS28-CRP по сравнению с исходным уровнем определяют ежеквартально.

28. Способ по п. 26, где изменение DAS28-CRP по сравнению с исходным уровнем определяют ежемесячно.

29. Способ по п. 26, где изменение DAS28-CRP по сравнению с исходным уровнем определяют ежегодно.

30. Способ по п. 25, где ежеквартальное введение каркаса Tn3 обеспечивает устойчивую эффективность лечения у субъекта, нуждающегося в этом, по сравнению с

сопоставимым в других отношениях субъектом, подвергающимся более частому введению каркаса Tn3, что определяют оценкой лечения, и где устойчивая эффективность лечения составляет по меньшей мере или по большей мере приблизительно 15 дней, 1 месяц, 2 месяца, 3 месяца, 4 месяца, 5 месяцев, 6 месяцев, 8 месяцев, 10 месяцев, 1 год или 1,5 года.

31. Способ по п. 30, где оценку лечения определяют ежеквартально.

32. Способ по любому из пп. 1-31, где CD40L-специфичная мономерная субъединица содержит семь бета-нитей, обозначенных A, B, C, D, E, F и G, при этом бета-нить A содержит SEQ ID NO: 5, бета-нить B содержит SEQ ID NO: 6, бета-нить C содержит SEQ ID NO: 17, бета-нить D содержит SEQ ID NO: 18, бета-нить E содержит SEQ ID NO: 19, бета-нить F содержит SEQ ID NO: 20, бета-нить G содержит SEQ ID NO: 21.

33. Способ по любому из пп. 12-32, где CD40L-специфичная мономерная субъединица содержит полипептид SEQ ID NO: 22, и где вторая CD40L-специфичная мономерная субъединица содержит полипептид SEQ ID NO: 25.

34. Способ по любому из пп. 1-33, где CD40L-специфичная мономерная субъединица содержит полипептид SEQ ID NO: 22

35. Способ по любому из пп. 1-33, где CD40L-специфичная мономерная субъединица содержит полипептид SEQ ID NO: 25.

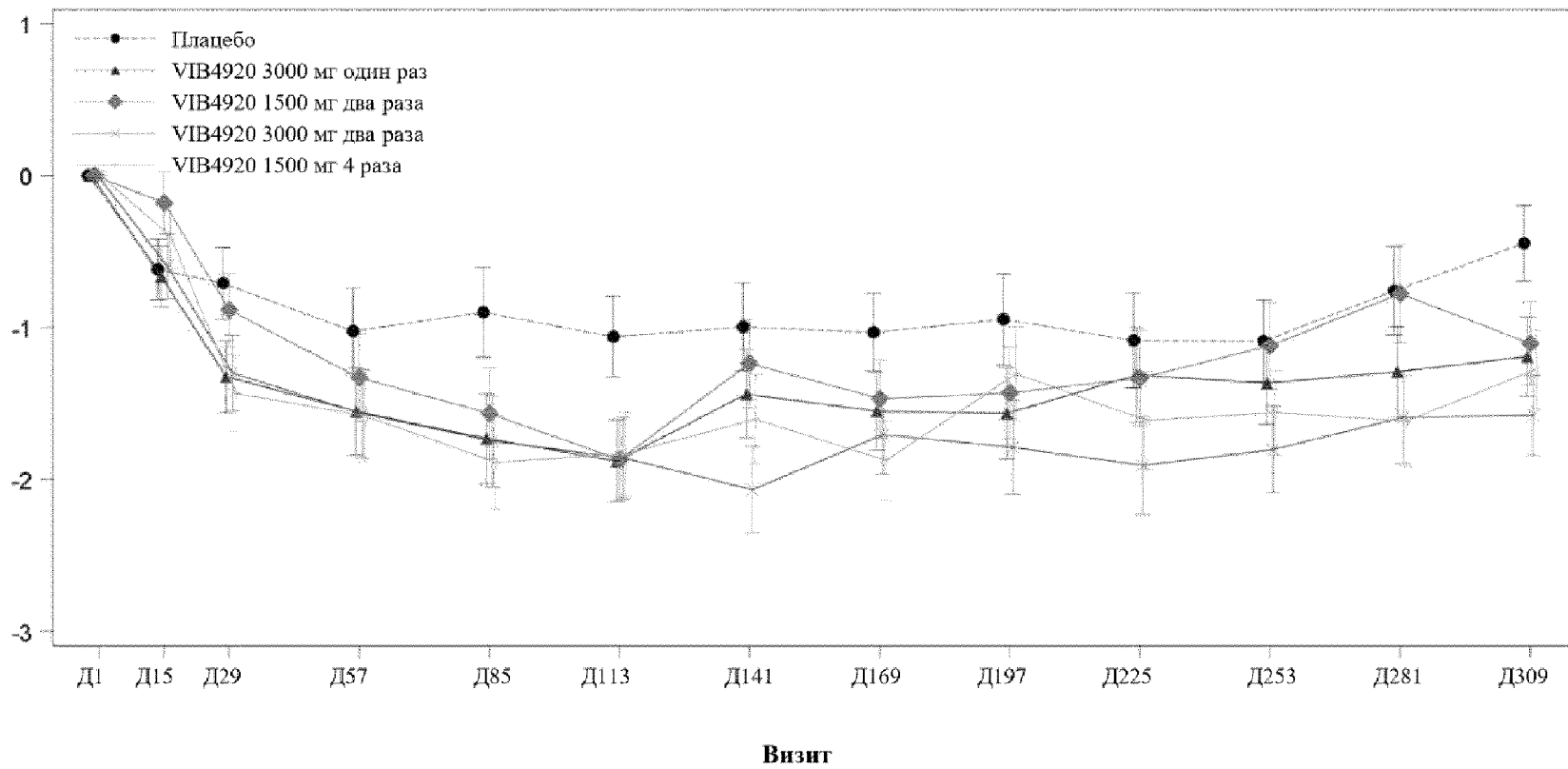
По доверенности

День	от -28 до -1	1	15	29	57	85	113		309	Общая доза
								Когорта 1: УВ4920 1500 мг в дни 1, 15, 29 и 57 (N = 15)		6 г
								Когорта 2: УВ4920 1500 мг в дни 1 и 57, плацебо в дни 15 и 29 (N = 15)		3 г
								Когорта 3: УВ4920 3000 мг в дни 1 и 57, плацебо в дни 15 и 29 (N = 15)		6 г
								Когорта 4: УВ4920 3000 мг в день 1 и плацебо в дни 15, 29 и 57 (N = 15)		3 г
								Когорта 5: Плацебо в дни 1, 15, 29 и 57 (N = 15)		0
Скрининг		↑	↑	↑	↑			Первичный анализ	↑	
	Введение дозы									

N = общее количество субъектов, запланированных для каждой когорты.

Фиг. 1

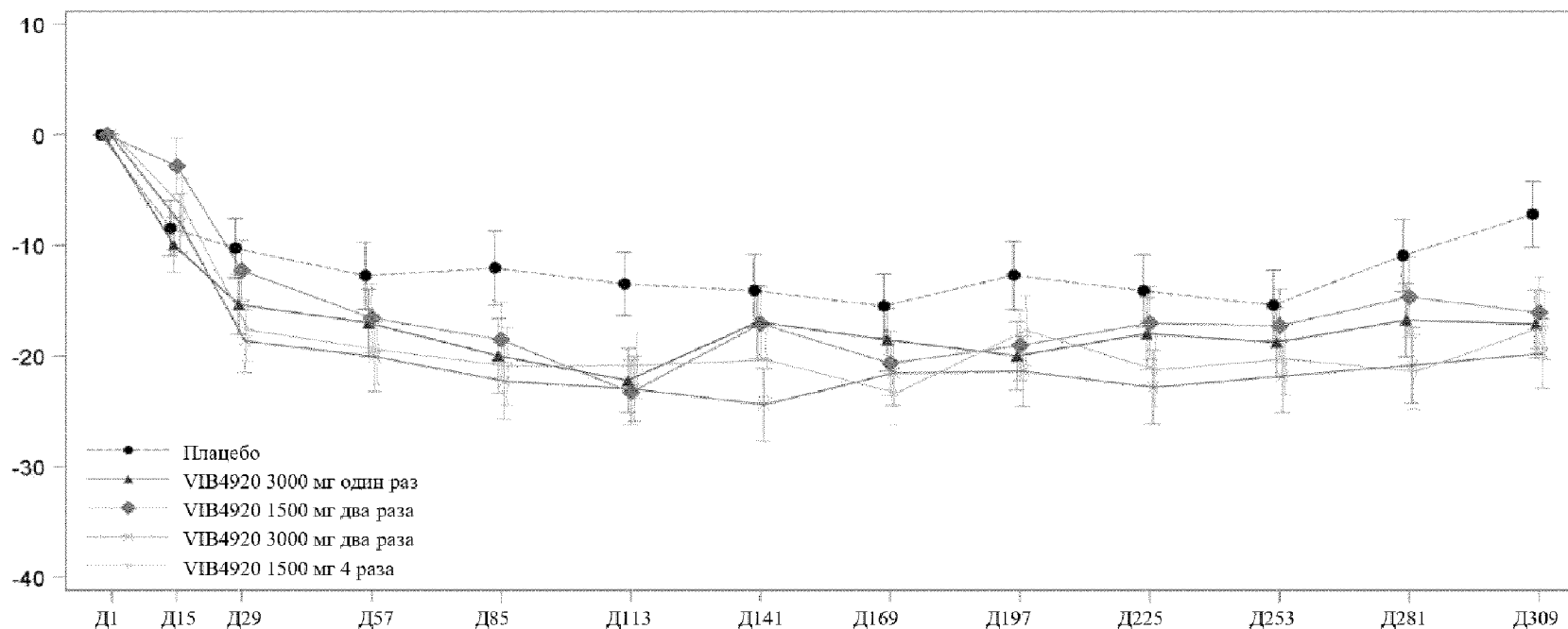
Скорректированное среднее изменение по сравнению с исходным уровнем (+/-SE)



Фиг. 2

Скорректированное среднее изменение по сравнению с исходным уровнем (+/- SE)

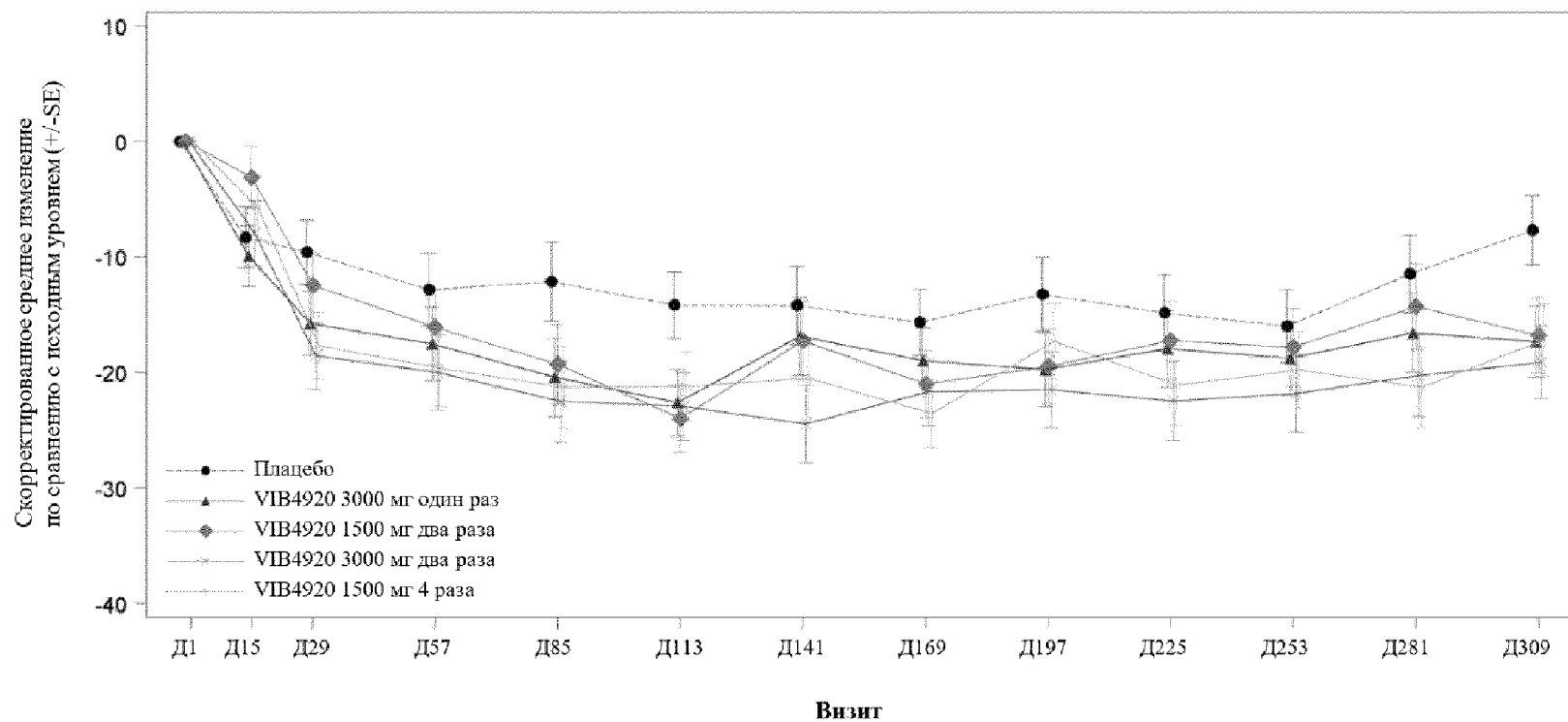
День 113	Плацебо (N = 16)	VIB4920 3000 мг x 1 (N = 16)	VIB4920 1500 мг x 2 (N = 16)	VIB4920 3000 мг x 2 (N = 15)	VIB4920 1500 мг x 4 (N = 15)
n	15	14	15	14	14
Среднее изменение от исходного уровня	-13,47 (2,87)	-22,22 (2,89)	-23,28 (2,93)	-22,98 (2,94)	-20,84 (2,98)
Средняя разница по сравнению с плацебо		-8,74	-9,81	-9,50	-7,36
90% CI		(-15,54, -1,94)	(-16,69, -2,92)	(-16,33, -2,68)	(-14,27, -0,46)
p-Значение		0,0356	0,0204	0,0233	0,0799



Фиг. 3

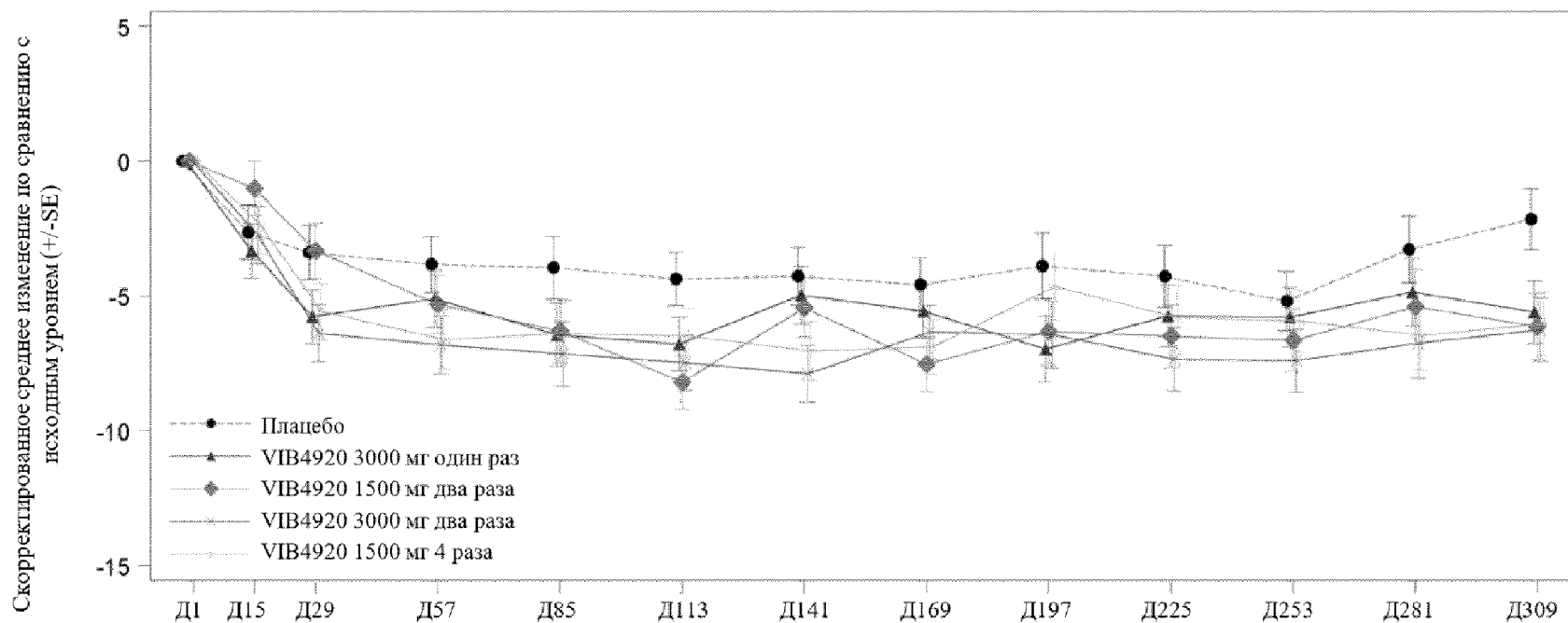
Визит

День 113	Плацебо (N = 16)	VIB4920 3000 мг x 1 (N = 16)	VIB4920 1500 мг x 2 (N = 16)	VIB4920 3000 мг x 2 (N = 15)	VIB4920 1500 мг x 4 (N = 15)
n	15	14	15	14	14
Среднее изменение от исходного уровня	-14,17 (2,87)	-22,61 (2,90)	-23,99 (2,93)	-22,95 (2,94)	-21,20 (2,98)
Средняя разница по сравнению с плацебо		-8,44	-9,82	-8,78	-7,03
90% CI		(-15,24, -1,64)	(-16,70, -2,94)	(-15,61, -1,94)	(-13,94, -0,12)
p-Значение		0,0424	0,0202	0,0360	0,0944



Фиг. 4

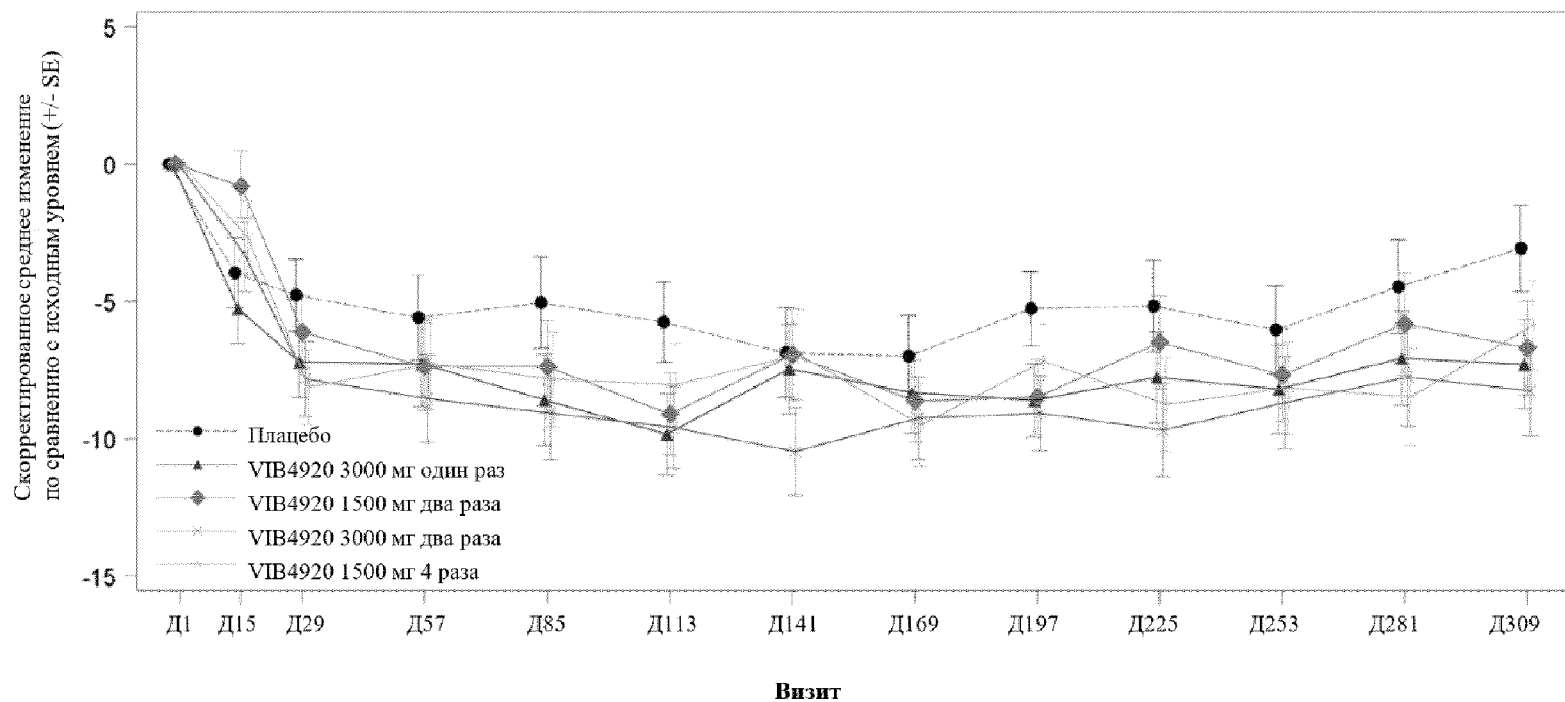
День 113	Плацебо (N = 16)	VIB4920 3000 мг x 1 (N = 16)	VIB4920 1500 мг x 2 (N = 16)	VIB4920 3000 мг x 2 (N = 15)	VIB4920 1500 мг x 4 (N = 15)
n	15	14	15	14	14
Среднее изменение от исходного уровня	-4,4 (1,0)	-6,8 (1,0)	-8,2 (1,0)	-7,5 (1,0)	-6,5 (1,0)
Средняя разница по сравнению с плацебо		-2,4	-3,8	-3,1	-2,1
90% CI		(-4,8, -0,1)	(-6,2, -1,5)	(-5,5, -0,7)	(-4,5, 0,3)
p-Значение		0,0895	0,0081	0,0317	0,1429



Фиг. 5

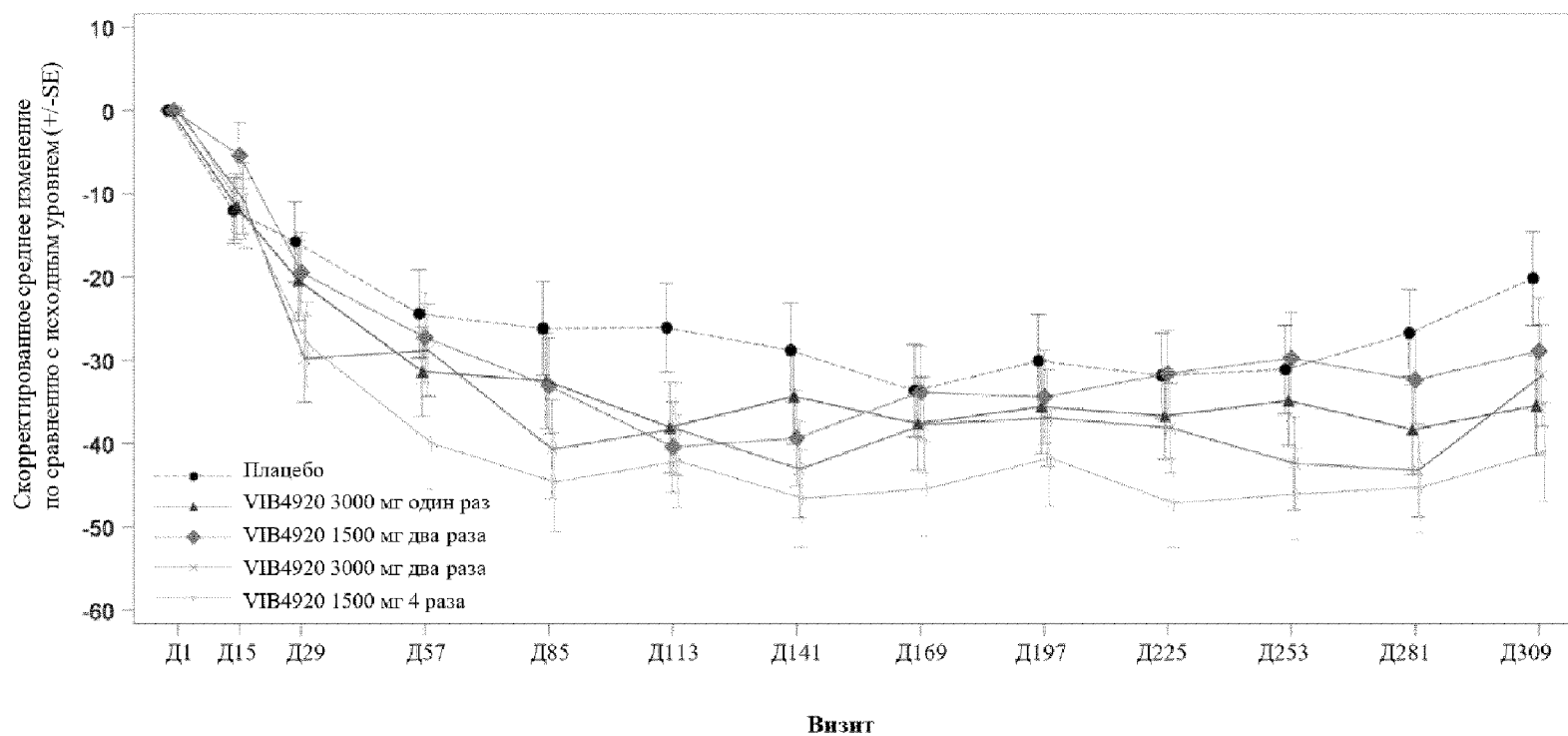
Визит

День 113	Плацебо (N = 16)	VIB4920 3000 мг x 1 (N = 16)	VIB4920 1500 мг x 2 (N = 16)	VIB4920 3000 мг x 2 (N = 15)	VIB4920 1500 мг x 4 (N = 15)
n	15	14	15	14	14
Среднее изменение от исходного уровня	-5,8 (1,5)	-9,8 (1,5)	-9,1 (1,5)	-9,6 (1,5)	-8,0 (1,5)
Средняя разница по сравнению с плацебо		-4,1	-3,4	-3,8	-2,3
90% CI		(-7,6, -0,6)	(-6,9, 0,2)	(-7,3, -0,3)	(-5,8, 1,2)
p-Значение		0,0542	0,1168	0,0712	0,2849



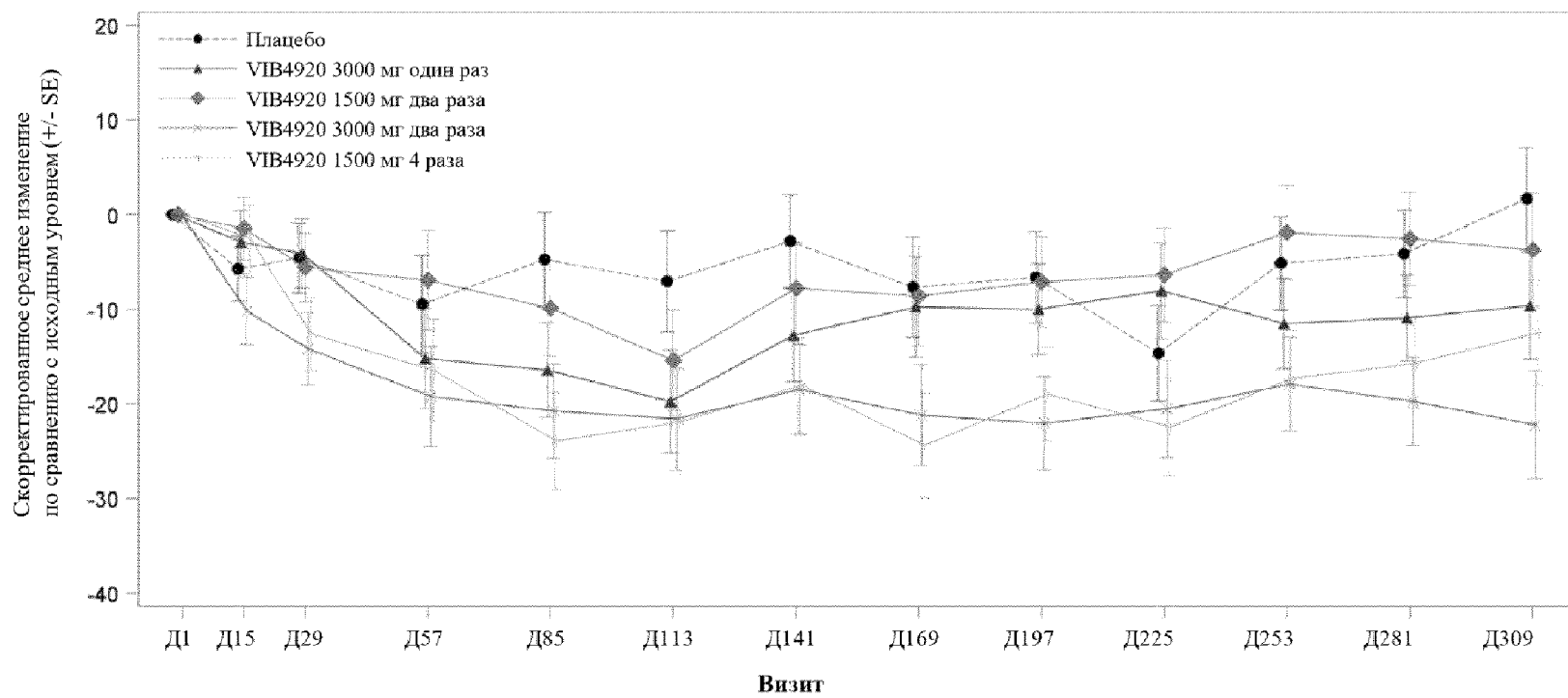
Фиг. 6

День 113	Плацебо (N = 16)	VIB4920 3000 мг x 1 (N = 16)	VIB4920 1500 мг x 2 (N = 16)	VIB4920 3000 мг x 2 (N = 15)	VIB4920 1500 мг x 4 (N = 15)
n	15	14	15	14	14
Среднее изменение от исходного уровня	-26,1 (5,3)	-38,0 (5,4)	-40,4 (5,4)	-38,2 (5,6)	-42,1 (5,6)
Средняя разница по сравнению с плацебо		-12,0	-14,3	-12,1	-16,0
90% CI		(-24,7, 0,8)	(-27,0, -1,6)	(-25,0, 0,8)	(-28,9, -3,1)
p-Значение		0,1215	0,0642	0,1213	0,0425

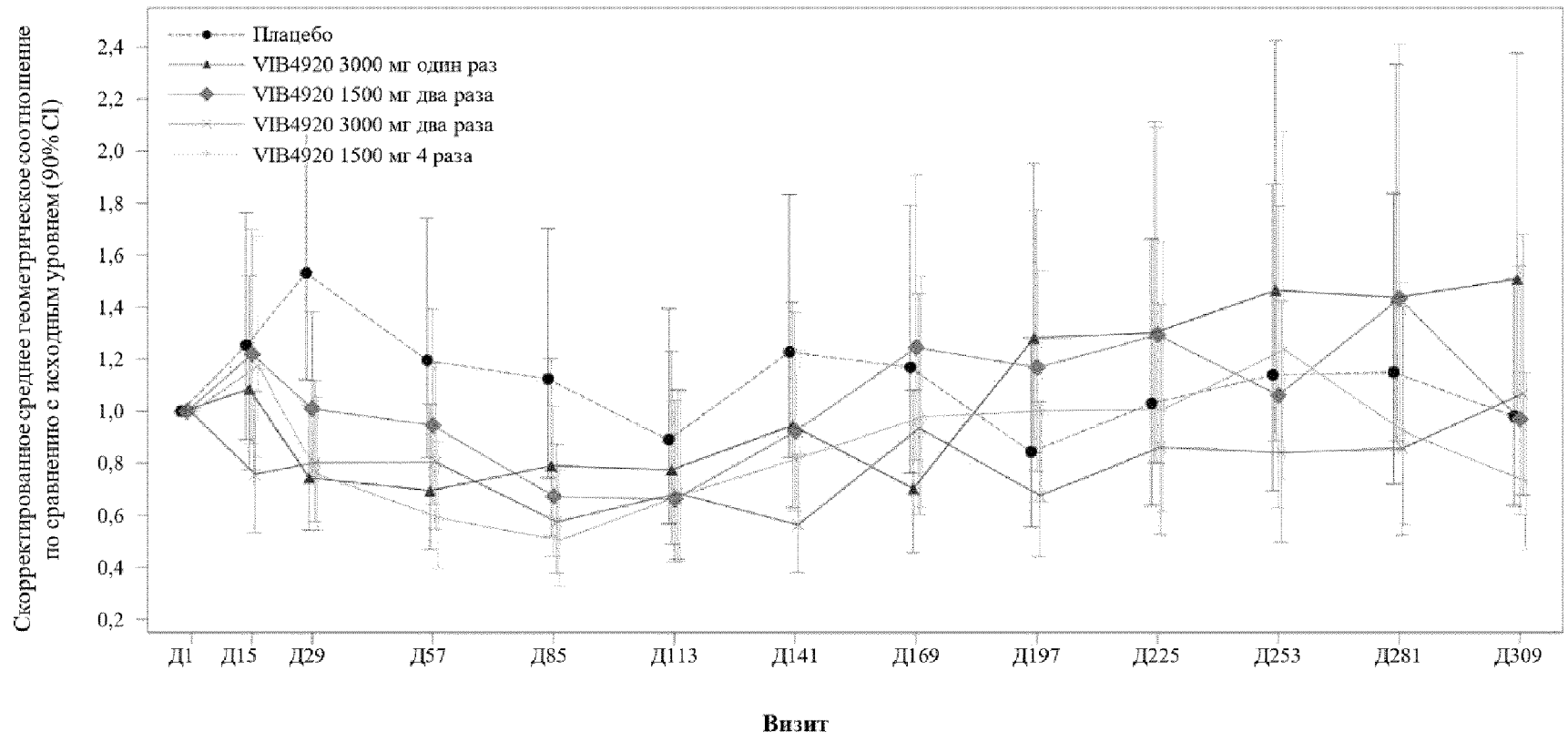


Фиг. 7

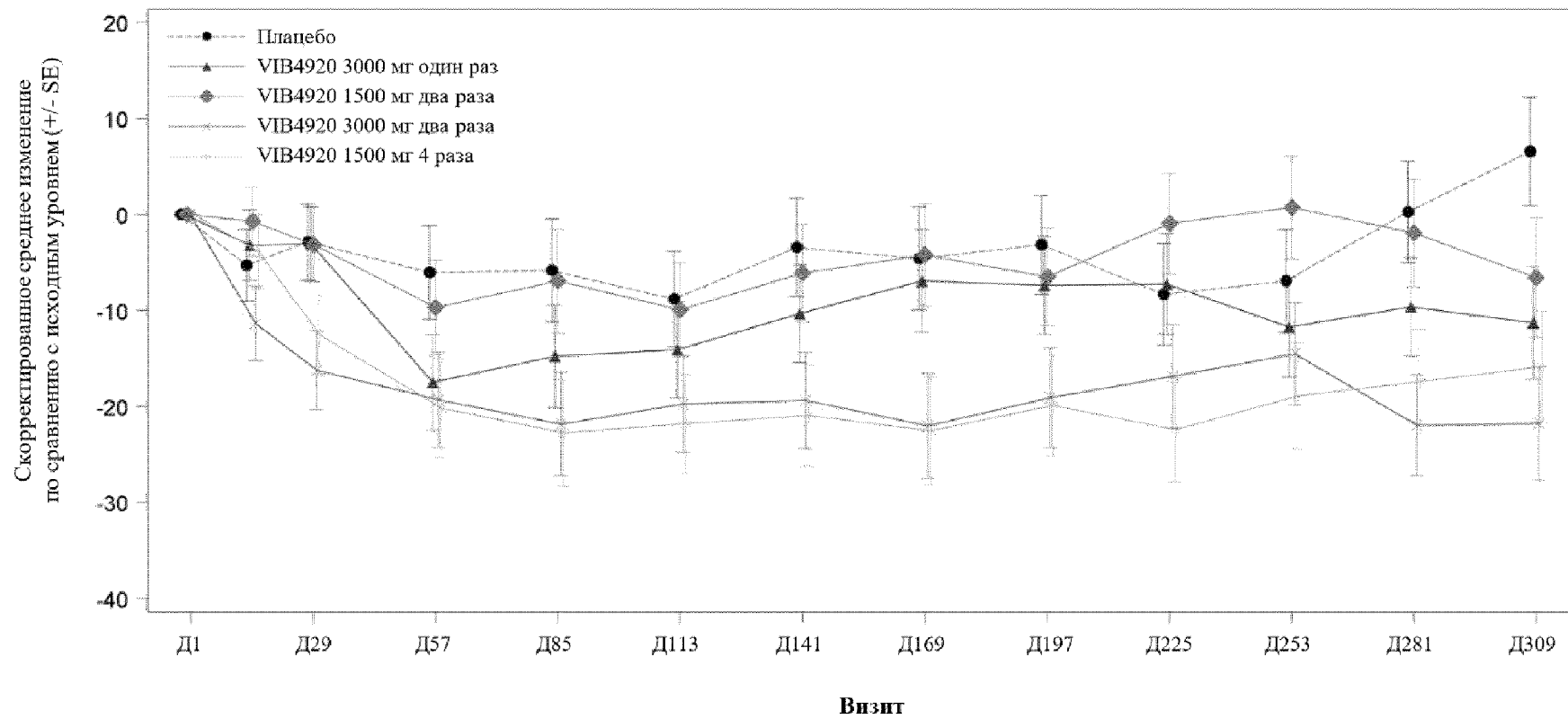
День 113	Плацебо (N = 16)	VIB4920 3000 мг x 1 (N = 16)	VIB4920 1500 мг x 2 (N = 16)	VIB4920 3000 мг x 2 (N = 15)	VIB4920 1500 мг x 4 (N = 15)
n	15	14	15	14	14
Среднее изменение от исходного уровня	-7,1 (5,3)	-19,8 (5,5)	-15,4 (5,3)	-21,6 (5,5)	-21,9 (5,5)
Средняя разница по сравнению с плацебо		-12,7	-8,4	-14,5	-14,9
90% CI		(-25,5, 0,1)	(-20,9, 4,2)	(-27,2, -1,8)	(-27,7, -2,0)
p-Значение		0,1030	0,2724	0,0612	0,0588



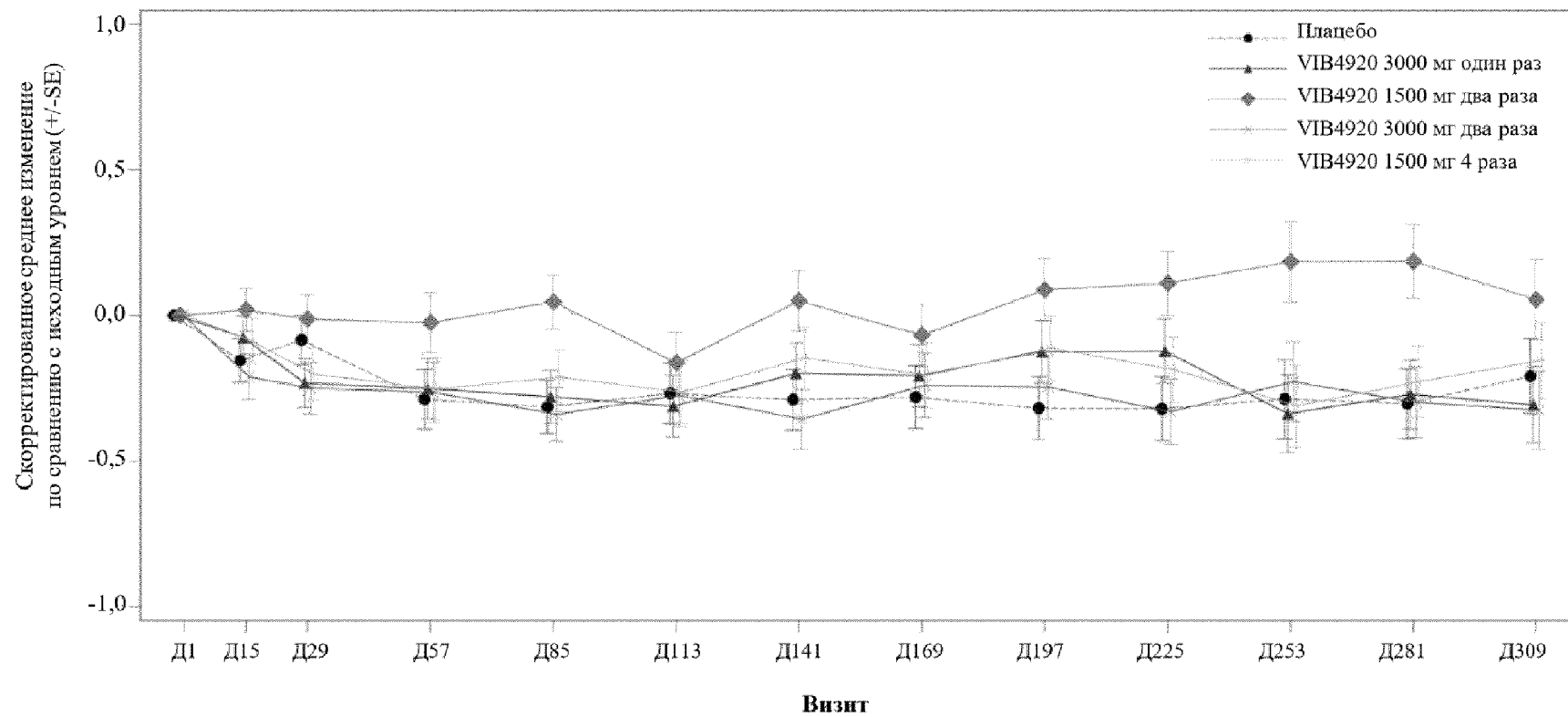
Фиг. 8



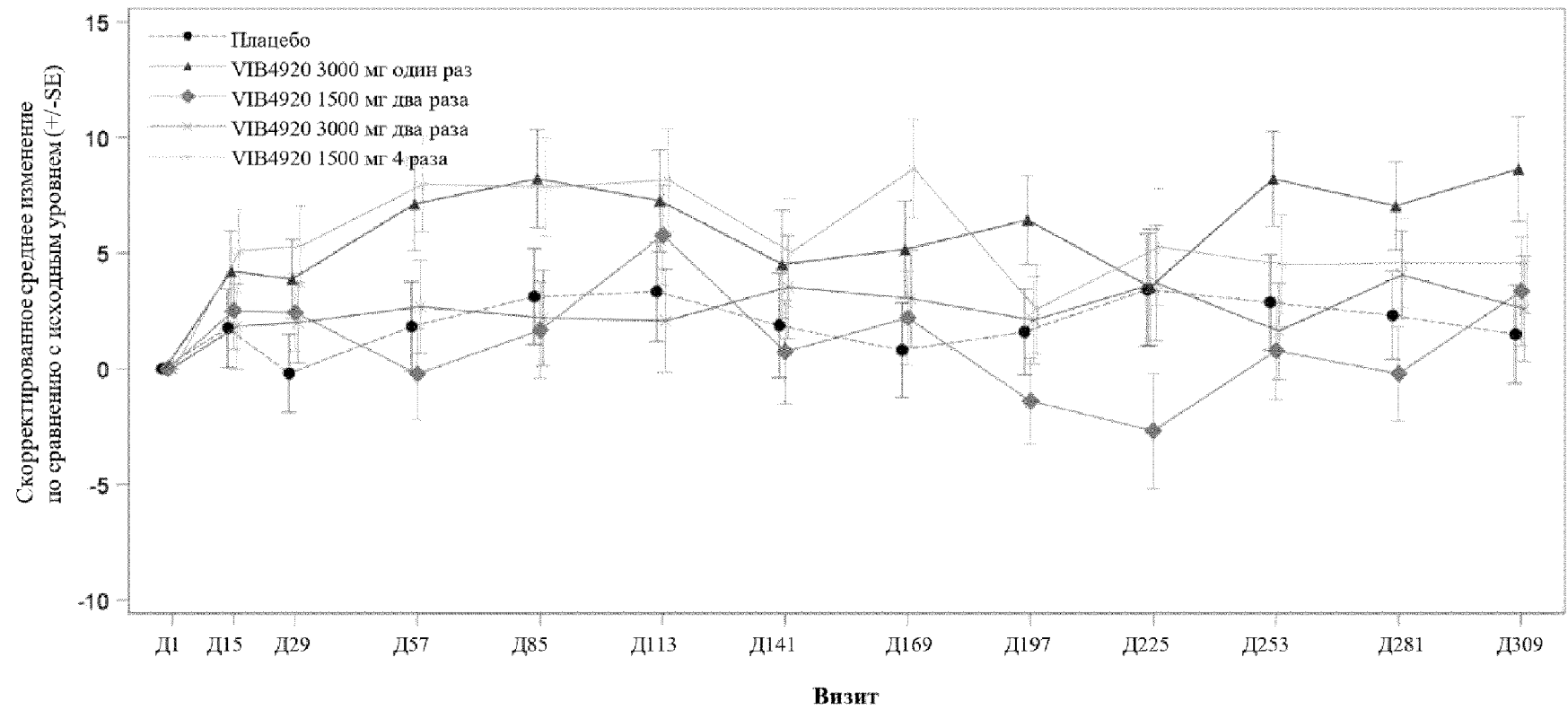
Фиг. 9



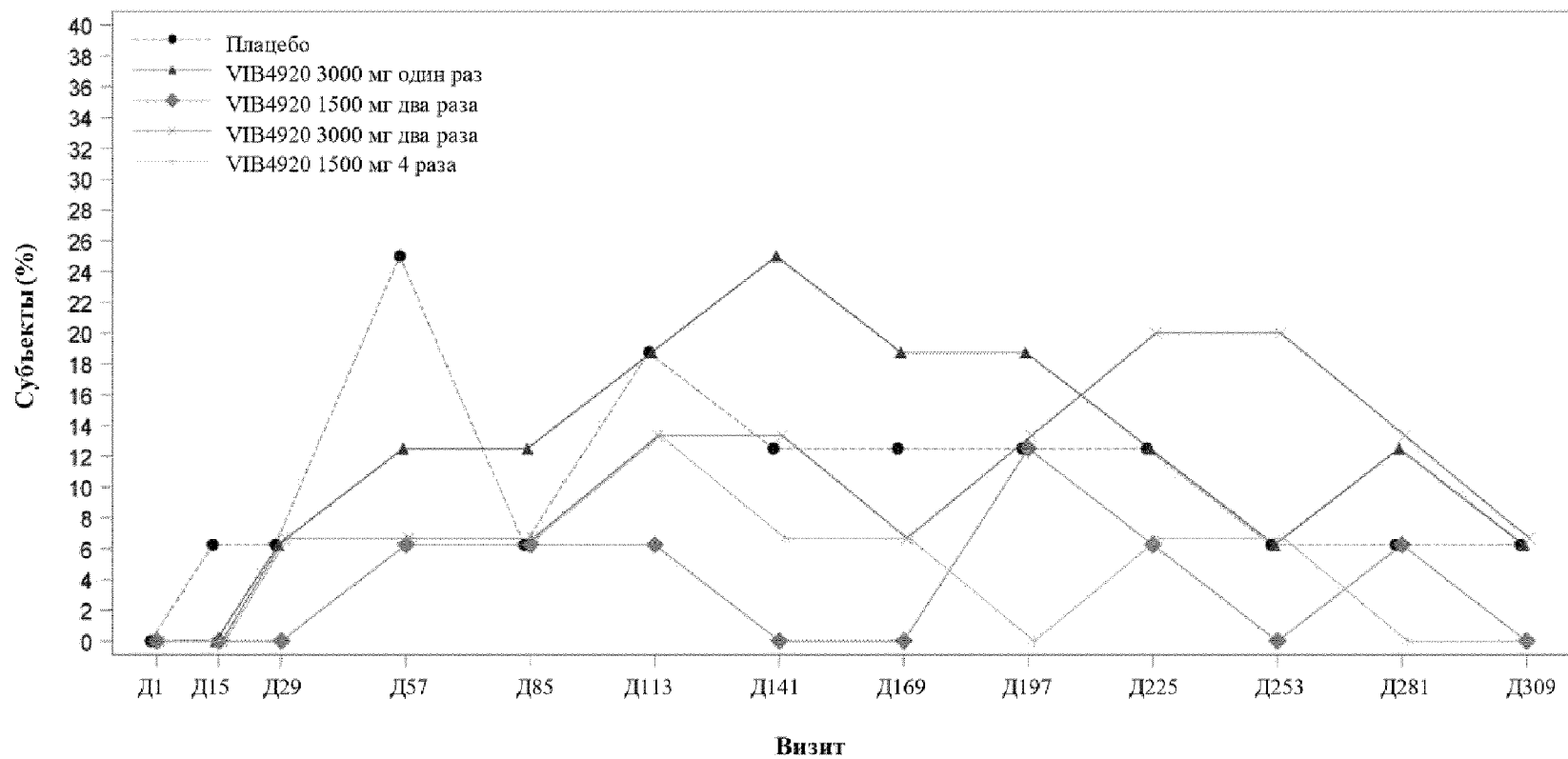
Фиг. 10



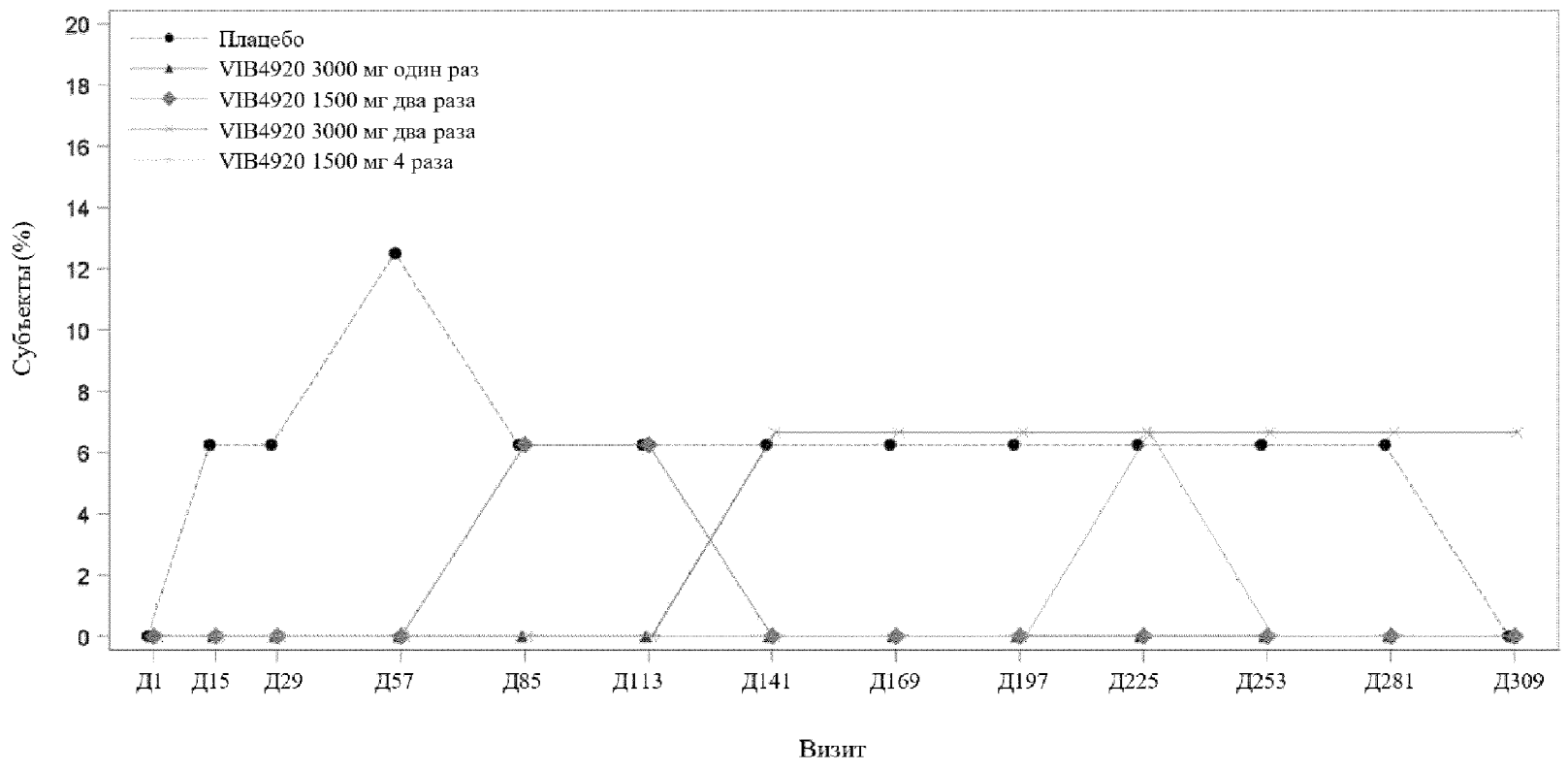
Фиг. 11



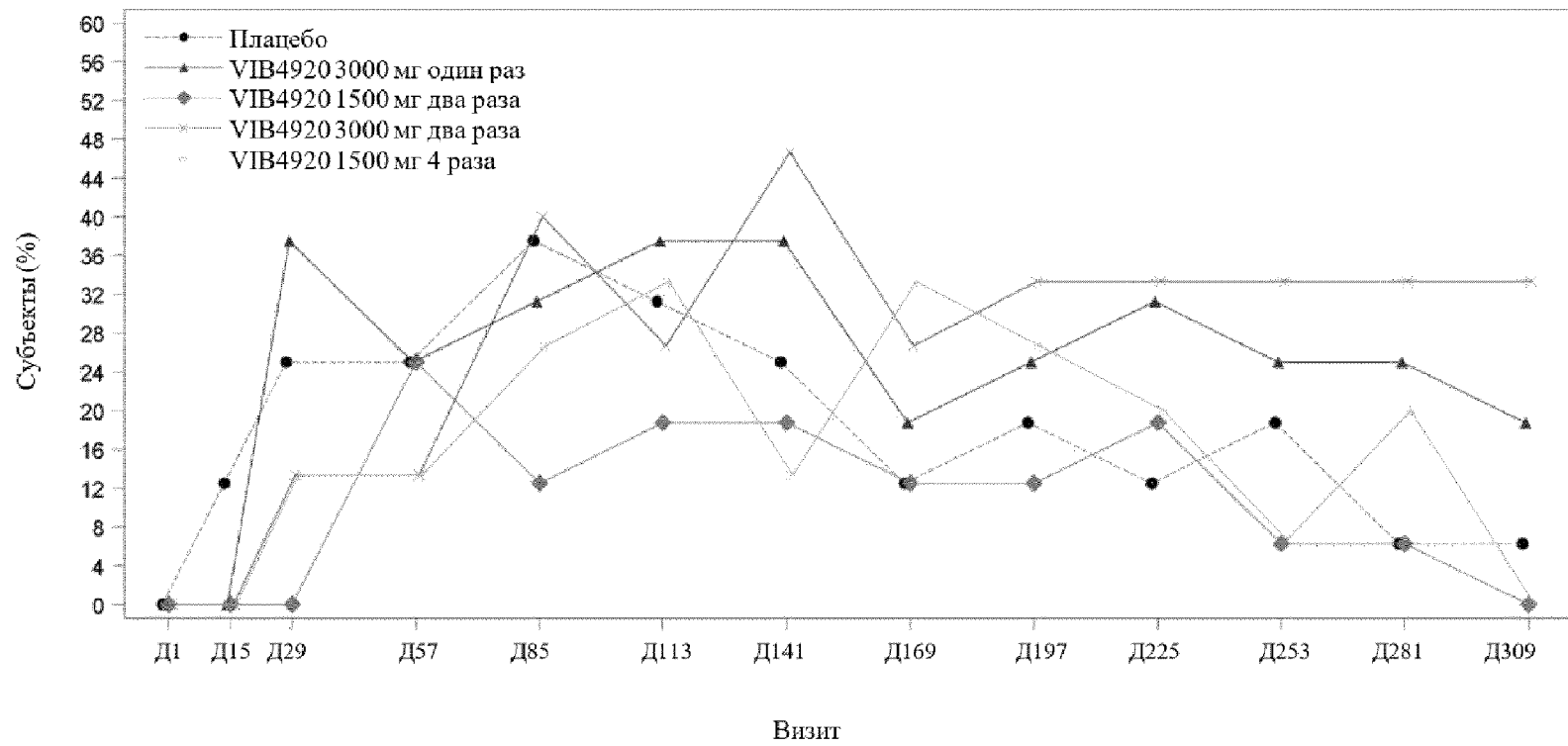
Фиг. 12



Фиг. 13

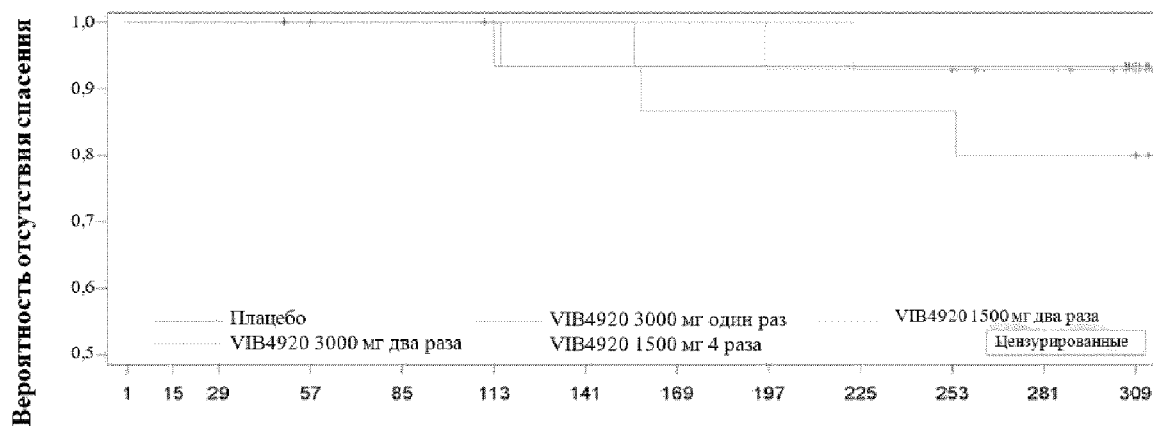


Фиг. 14



Фиг. 15

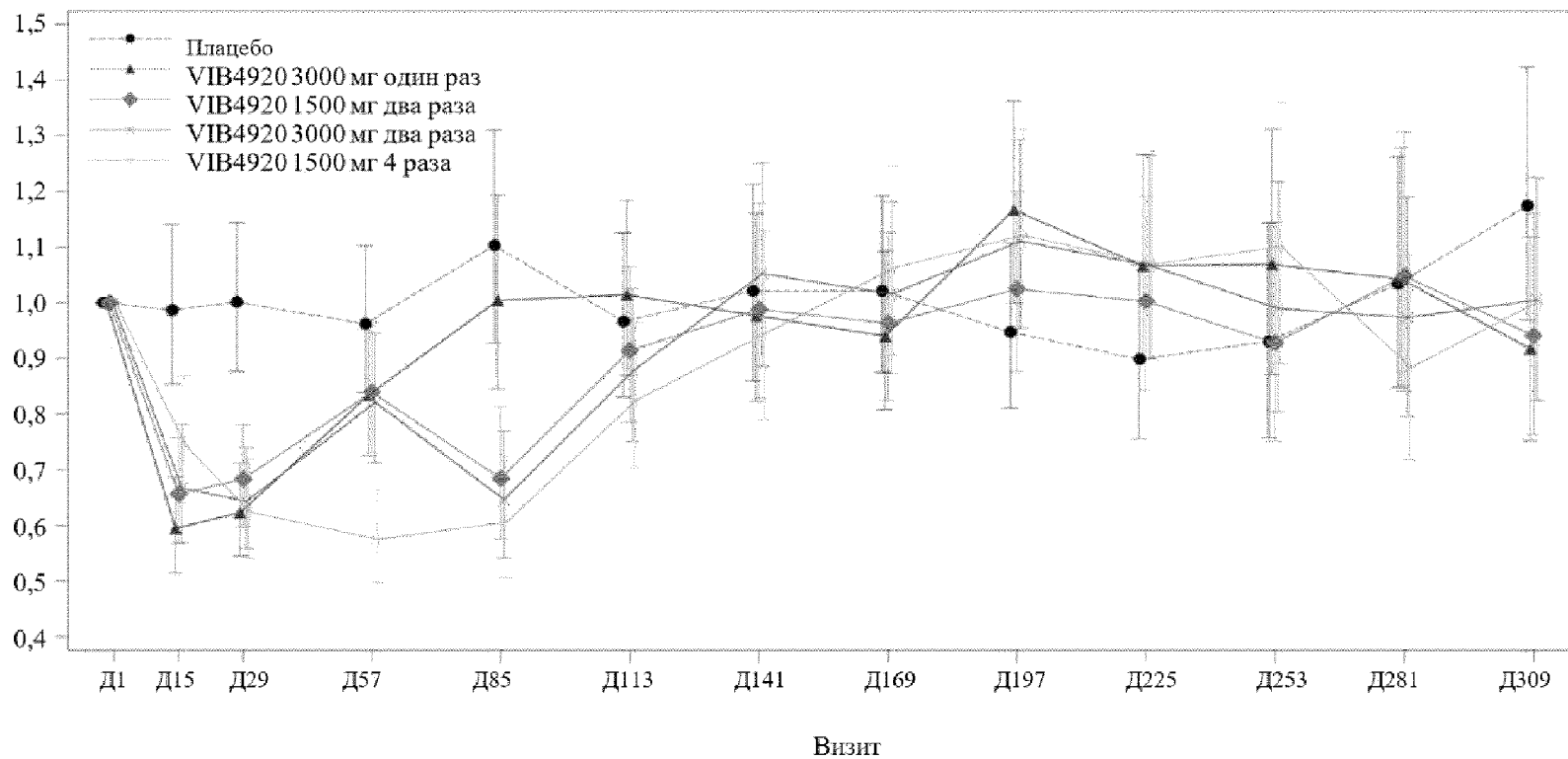
	Плацебо (N = 16)	VIB4920 3000 мг x 1 (N = 16)	VIB4920 1500 мг x 2 (N = 16)	VIB4920 3000 мг x 2 (N = 15)	VIB4920 1500 мг x 4 (N = 15)
Зафиксированные	1 (6,3%)	1 (6,3%)	1 (6,3%)	3 (20%)	1 (6,7%)
Цензурированные	15 (93,8%)	15 (93,8%)	15 (93,8%)	12 (80%)	14 (93,3%)
Соотношение рисков		1,04	1,04	3,01	1,04
90% CI		(0,10, 10,60)	(0,10, 10,60)	(0,45, 20,09)	(0,10, 10,60)
p-Значение		0,9805	0,9805	0,3407	0,9805



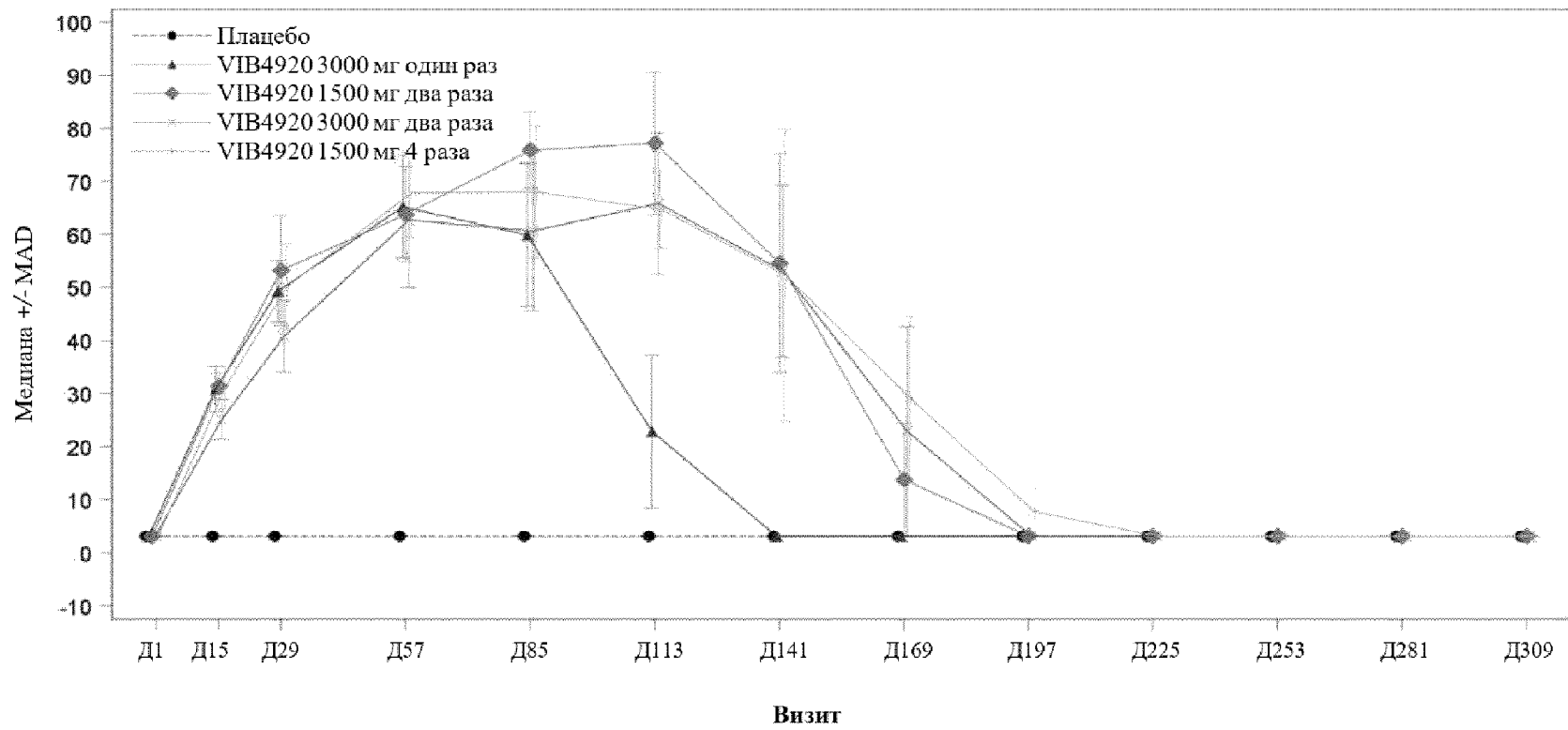
Количество с риском	Время до начала введения препарата спасения (дни)													
16	16	16	15	15	15	14	14	14	14	14	14	14	10	Плацебо
16	16	16	16	16	15	14	14	14	14	14	14	14	9	VIB4920 3000 мг один раз
16	16	16	16	15	15	14	14	14	13	13	13	11	VIB4920 1500 мг два раза	
15	15	15	15	15	15	15	13	13	13	13	13	12	VIB4920 3000 мг два раза	
15	15	14	14	14	14	14	14	13	13	13	13	13	VIB4920 1500 мг 4 раза	

Фиг. 16

Скорректированное среднее геометрическое соотношение
по сравнению с исходным уровнем (90% CI)

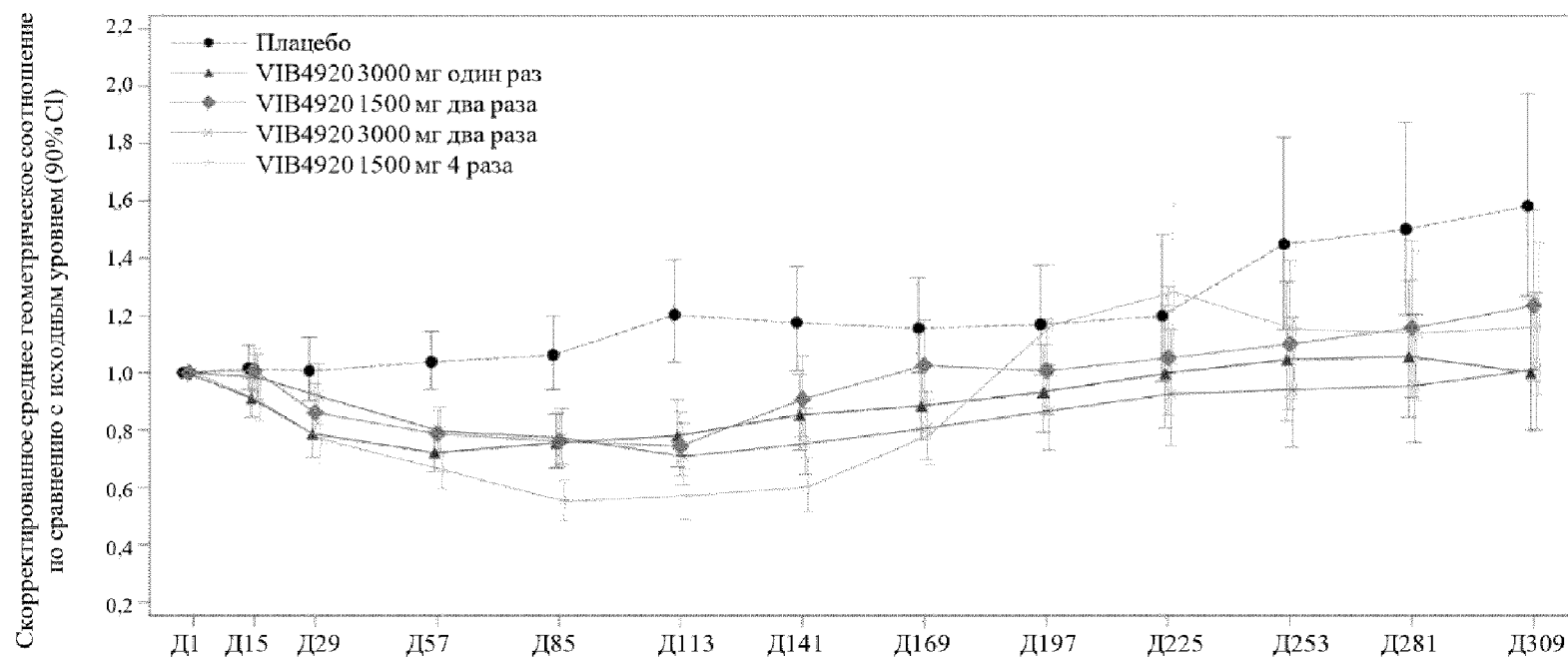


Фиг. 17



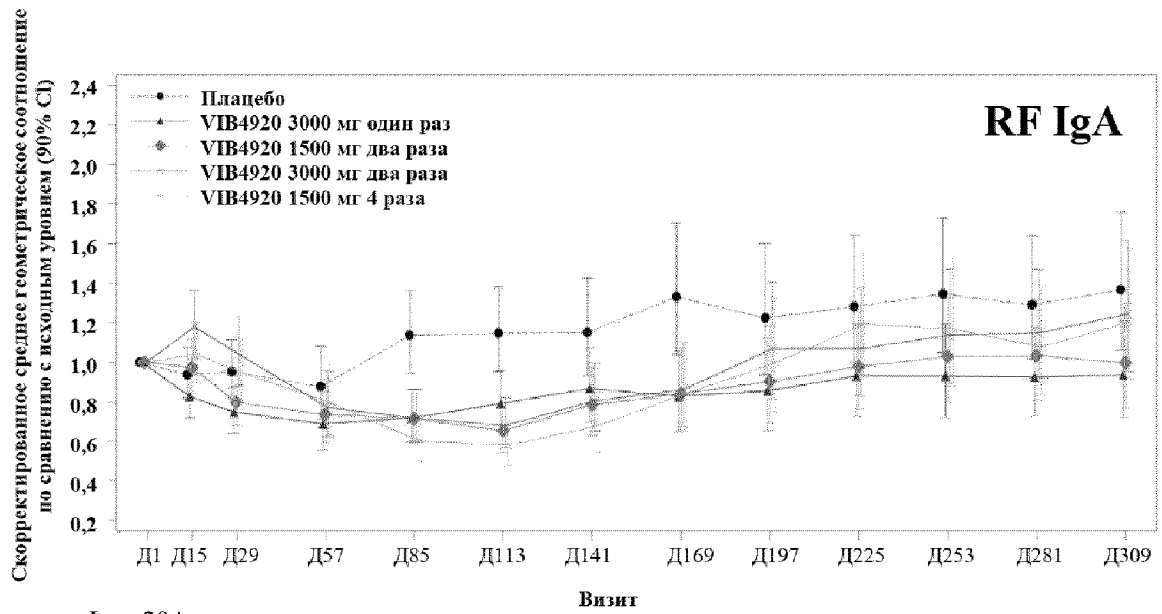
Фиг. 18

День 113	Плацебо (N = 16)	VIB4920 3000 мг x 1 (N = 16)	VIB4920 1500 мг x 2 (N = 16)	VIB4920 3000 мг x 2 (N = 15)	VIB4920 1500 мг x 4 (N = 15)
n	15	14	15	14	14
Среднее геом. соотношение по сравнению с BSL	1,2	0,77	0,74	0,72	0,57
Среднее геом. соотношение по сравнению с PBO		0,64	0,62	0,6	0,47
90% CI		(0,52, 0,79)	(0,50, 0,76)	(0,48, 0,74)	(0,38, 0,59)
p-Значение		0,0007	0,0003	0,0001	<0,0001

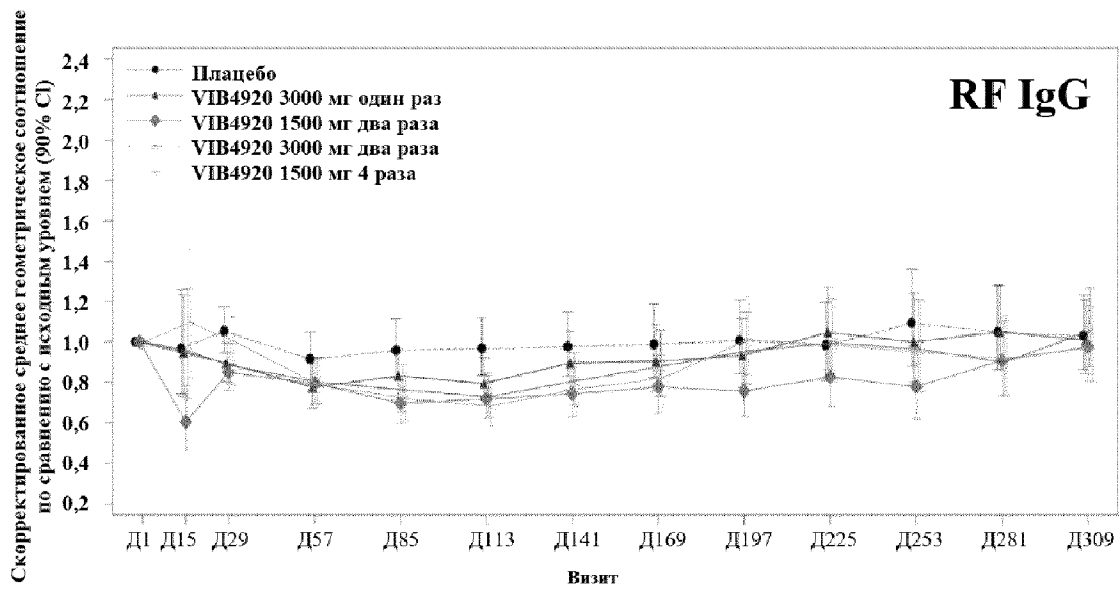


Фиг. 19

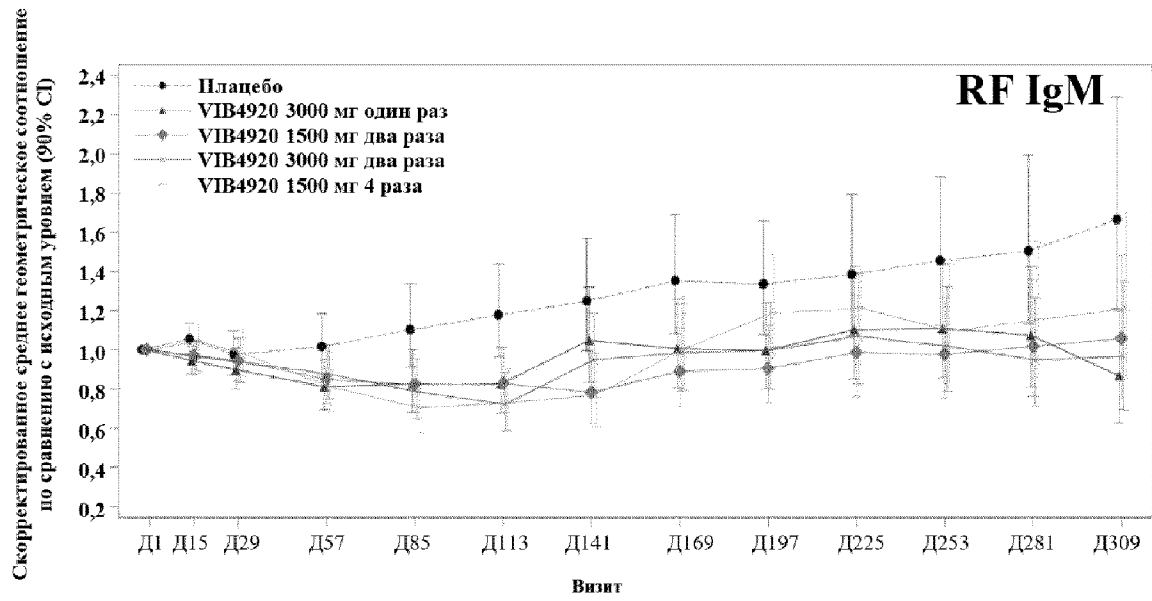
Визит



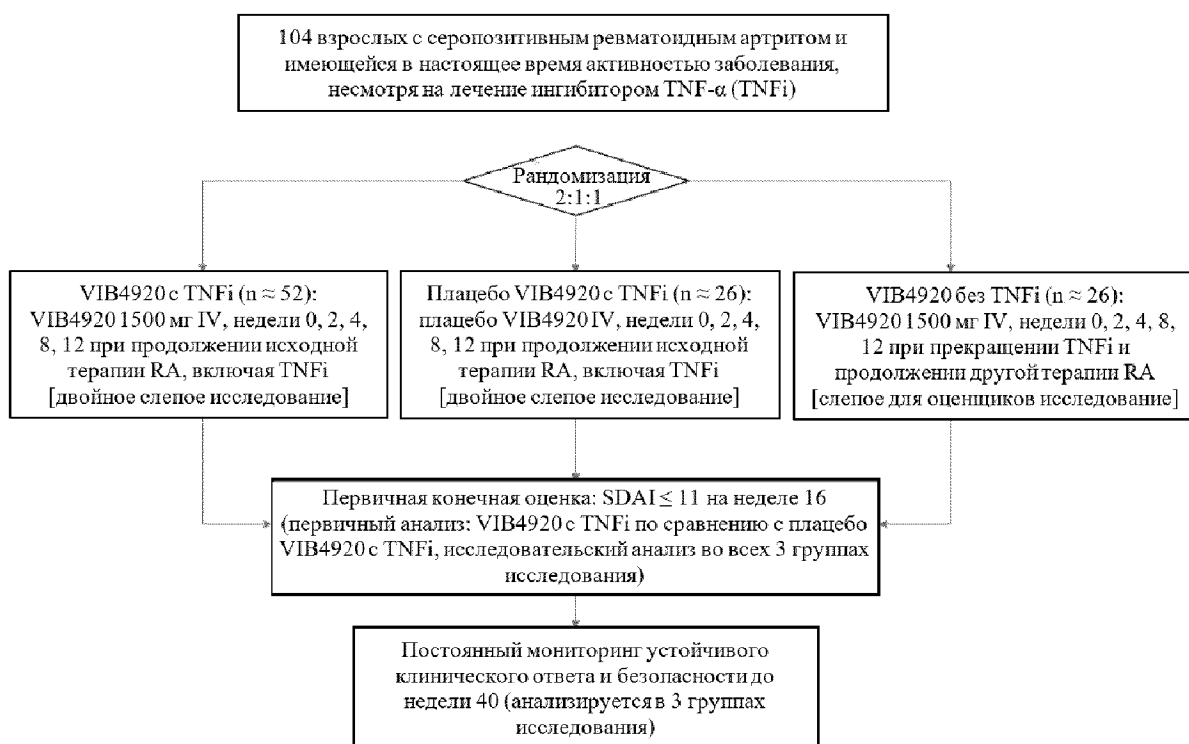
Фиг. 20А



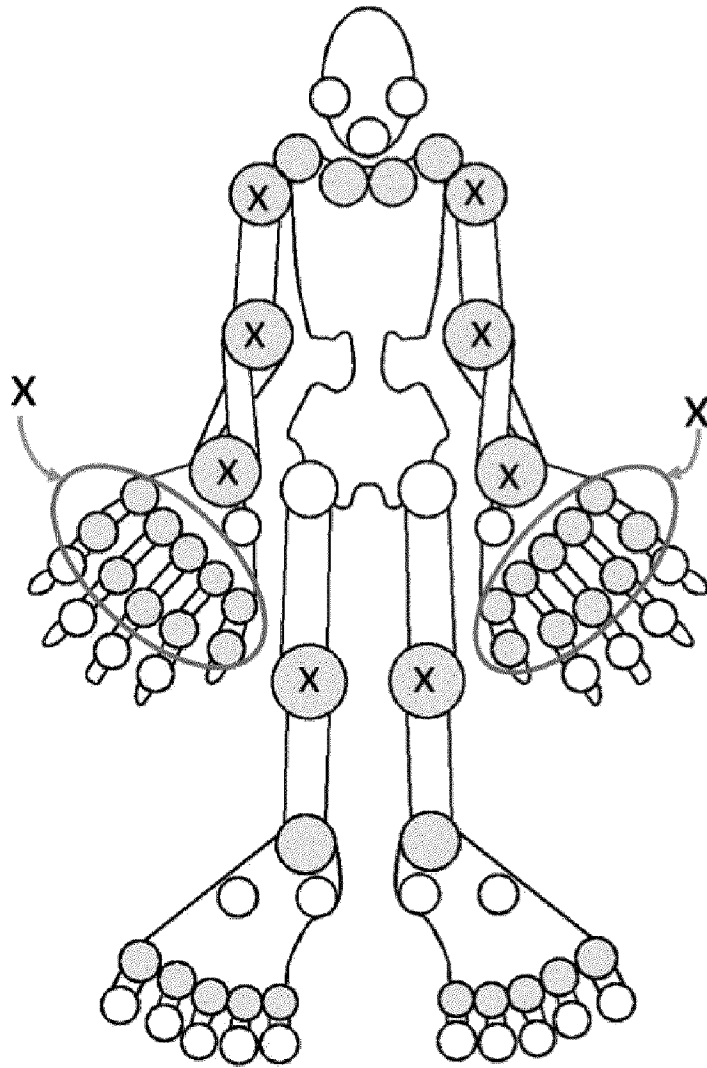
Фиг. 20В



Фиг. 20С



Фиг. 21



Фиг. 22

1. ПОЖАЛУЙСТА, ВЫБЕРИТЕ ОДИН ЛУЧШИЙ ОТВЕТ ДЛЯ ВАШИХ СПОСОБНОСТЕЙ В НАСТОЯЩЕЕ ВРЕМЯ:

КАКОЕ ПОСЛЕДОВАТЕЛЬНО СМОЖЕТЕ ВЫПОЛНИТЬ?	ОТКАЗАТЬСЯ ОТ ЭТОГО ОТВЕТА	С НЕУВЕРЕННОСТЬЮ	С ПОЛНОЙ УВЕРЕННОСТЬЮ	НЕВОЗМОЖНО СДЕЛАТЬ
a. /неразборчиво/ самому, в том числе завязывать /неразборчиво/ и застегивать пуговицы?	___0	___1	___2	___3
b. Лечь в кровать и встать с кровати?	___0	___1	___2	___3
c. Поднести ко рту полную чашку?	___0	___1	___2	___3
d. Гулять на свежем воздухе по ровной местности?	___0	___1	___2	___3
e. Вымыть и высушить все тело?	___0	___1	___2	___3
f. Наклониться, чтобы поднять с пола одежду?	___0	___1	___2	___3
g. Включить и выключить обычный /неразборчиво/?	___0	___1	___2	___3
h. Сесть в машину, автобус, поезд или самолет или выйти из них?	___0	___1	___2	___3
i. Пройти две мили или /неразборчиво/ километра, при желании?	___0	___1	___2	___3
j. Заняться развлекательными мероприятиями и спортом по своему усмотрению, при желании?	___0	___1	___2	___3
k. Хорошо выспаться?	___0	___1.1	___2.2	___3.3
l. Справиться с чувствами /неразборчиво/ или нервозностью?	___0	___1.1	___2.2	___3.3
m. Справиться с чувством /неразборчиво/ или грусти?	___0	___1.1	___2.2	___3.3

1.1 FN (0-10)

1-0,5 14-13
2-0,7 17-17
3-1,0 18-0,0
4-1,3 19-6,3
5-1,7 20-6,7
6-2,0 21-7,0
7-2,3 22-7,3
8-2,7 23-7,7
9-3,0 24-8,0
10-3,3 25-8,3

1.2 PN (0-10)

1-0,5 14-13
2-0,7 17-17
3-1,0 18-0,0
4-1,3 19-6,3
5-1,7 20-6,7
6-2,0 21-7,0
7-2,3 22-7,3
8-2,7 23-7,7
9-3,0 24-8,0
10-3,3 25-8,3

1.3 PTGE (0-10)

1-0,5 14-13
2-0,7 17-17
3-1,0 18-0,0
4-1,3 19-6,3
5-1,7 20-6,7
6-2,0 21-7,0
7-2,3 22-7,3
8-2,7 23-7,7
9-3,0 24-8,0
10-3,3 25-8,3

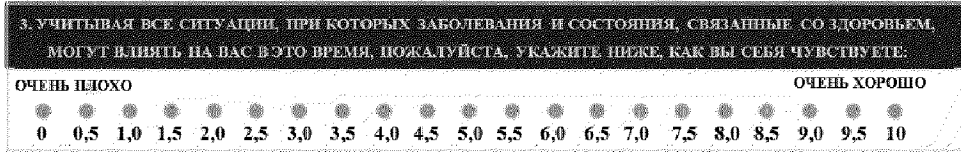
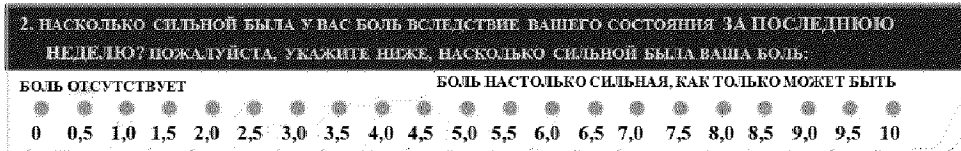


ТАБЛИЦА ПРЕОБРАЗОВАНИЯ	Высокая степень тяжести (HS): 13-6,3; 14-4,7; 15-5,0; 16-5,3;
В настоящее время ремиссия (NR): 1-0,3; 2-0,7; 3-1,0	17-5,7; 18-6,0; 19-6,3; 20-6,7; 21-7,0; 22-7,3; 25-7,7; 24-8,0; 25-8,3;
Низкая степень тяжести (LS): 4-1,3; 5-1,7; 6-2,0	26-8,7; 27-9,0; 28-9,3; 29-9,7; 30-10
Умеренная степень тяжести (MS): 7-2,3; 8-2,7; 9-3,0; 10-3,3; 11-3,7; 12-4,0	

КАК РАССЧИТАТЬ БАЛЛЫ RAPID 3

1. Попросите пациента ответить на вопросы 1, 2 и 3, находясь в зале ожидания до ее/его визита
2. По вопросу 1 сложите баллы только по вопросам А-J (вопросы К-М оказались информативными, но не учитываются по формуляру). Используйте формулу в поле справа для расчета формального балла (0-10). Например, пациент, у которого общая сумма стрелок составляет 19, получит балл 6,3. Введите это значение в качестве оценки функционального статуса пациента (FN).
3. По вопросу 2 введите исходный балл (0-10) в поле справа как оценку переносимости пациентом боли (PN).
4. По вопросу 3 введите необработанный балл (0-10) справа в качестве оценки общей оценки пациента (PTGE).
5. Сложите общий балл (0-30) по вопросам 1, 2 и 3 и введите его как совокупный балл пациента по шкале RAPID 3. Используйте окончательную таблицу преобразования, чтобы упростить взвешенный балл RAPID 3 пациента. Например, пациент, набравший 11 баллов по совокупной шкале RAPID 3, получит оценку 3,7. Пациент, набравший баллы от 0 до 1,0, определяется как близкий к ремиссии (NR); 1,3-2,0 – низкая степень тяжести (LS); 2,3-4,0 – средняя степень тяжести (MS); и 4,3-10,0 – высокая степень тяжести (HS).

Фиг. 23А

Состояние заболевания	Балл RAPID3
Ремиссия	<3
Низкая степень тяжести заболевания	3,1 - 6,0
Средняя степень тяжести заболевания	6,1 - 12
Высокая степень тяжести заболевания	12,1 - 30

Фиг. 23В

СТЭНФОРДСКИЙ ОПРОСНИК ОЦЕНКИ ЗДОРОВЬЯ®

Медицинский факультет Стэнфордского университета, отделение иммунологии и ревматологии

Индекс инвалидности HAQ

В этом разделе нам интересно узнать, как Ваше заболевание влияет на Вашу способность функционировать в повседневной жизни. Пожалуйста, не стесняйтесь добавлять любые комментарии в конце этой страницы

Пожалуйста, проверьте ответ, который лучше всего описывает Ваши обычные способности ЗА ПОСЛЕДнюю НЕДЕЛЮ

	Без КАКИХ-ЛИБО сложностей ⁰	НЕКОТОРЫМИ сложностями ¹	С БОЛЬШИМИ сложностями ²	НЕВОЗМОЖНО сделать ³
ОДЕВАНИЕ И УХОД				
Можете ли Вы:				
-Одеваться самостоятельно, в том числе завязывать шнурки и застегивать пуговицы?	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
-Вымыть волосы шампунем?	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
ПОДЪЕМ				
Можете ли Вы:				
-Встать с прямого стула?	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
-Лечь в кровать и встать с кровати?	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
ПРИЕМ ПИЩИ				
Можете ли Вы:				
-Резать мясо?	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
-Поднести ко рту полную чашку или стакан?	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
-Открыть новый пакет молока?	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
ХОДЬБА				
Можете ли Вы:				
-Гулять на свежем воздухе по ровной местности?	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
-Подняться на пять ступенек?	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>

Пожалуйста, отметьте все ВСПОМОГАТЕЛЬНЫЕ СРЕДСТВА ИЛИ ПРИСПОСОБЛЕНИЯ, которые Вы обычно используете для любого из этих видов деятельности:

- | | |
|---|--|
| <input type="checkbox"/> Трость | <input type="checkbox"/> Приспособления, используемые для одевания (крючок для пуговиц, рожек для обуви с длинной ручкой и т.д.) |
| <input type="checkbox"/> Ходунки | <input type="checkbox"/> Встроенная или специальная посуда |
| <input type="checkbox"/> Костыли | <input type="checkbox"/> Специальный или встроенный стул |
| <input type="checkbox"/> Инвалидная коляска | <input type="checkbox"/> Другое (укажите: _____) |

Пожалуйста, отметьте все категории, для которых вам обычно нужна ПОМОЩЬ ДРУГОГО ЧЕЛОВЕКА:

- | | |
|--|-------------------------------------|
| <input type="checkbox"/> Одевание и уход | <input type="checkbox"/> Прием пищи |
| <input type="checkbox"/> Подъем | <input type="checkbox"/> Ходьба |

Пожалуйста, проверьте ответ, который лучше всего описывает Ваши обычные способности
ЗА ПОСЛЕДНЮЮ НЕДЕЛЮ

	Без КАКИХ- ЛИБО сложностей ⁰	С НЕКОТОРЫМИ сложностями ¹	С БОЛЬШИМИ сложностями ²	НЕВОЗМОЖНО сделать ³
ГИГИЕНА				
Можете ли Вы:				
-Вымыть и высушить тело?	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
-Принять ванну?	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
-Зайти в туалет и выйти из туалета?	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
ДОТЯГИВАНИЕ				
Можете ли Вы:				
-Дотянуться и сбросить 5-фунтовый предмет (например, мешок с сахаром) прямо над головой?	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
-Наклониться, чтобы поднять с пола одежду?	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
УХВАТЫВАНИЕ				
Можете ли Вы:				
-Открыть двери машины?	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
-Открыть ранее открытые банки? ⁰	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
-Включать и выключать краны?	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
ПОВСЕДНЕВНАЯ ДЕЯТЕЛЬНОСТЬ				
Можете ли Вы:				
-Выполнять поручения и делать покупки?	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
-Сесть в машину и выйти из машины?	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
-Выполнять работу по дому, например, пылесосить или работать во дворе?	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>

Пожалуйста, отметьте все **ВСПОМОГАТЕЛЬНЫЕ СРЕДСТВА ИЛИ ПРИСПОСОБЛЕНИЯ**, которые Вы обычно используете для любого из этих видов деятельности:

- | | |
|--|--|
| <input type="checkbox"/> Подъемник сиденья для унитаза | <input type="checkbox"/> Поручень для ванны |
| <input type="checkbox"/> Сиденье для ванны | <input type="checkbox"/> Приборы с длинной ручкой для обеспечения досягаемости |
| <input type="checkbox"/> Открывалка для банок (для ранее открытых банок) | <input type="checkbox"/> Приборы с длинными ручками в ванной |
| | <input type="checkbox"/> Другое (укажите: _____) |

Пожалуйста, отметьте все категории, для которых вам обычно нужна **ПОМОЩЬ ДРУГОГО ЧЕЛОВЕКА**:

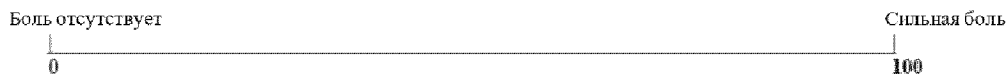
- | | |
|--------------------------------------|---|
| <input type="checkbox"/> Гигиена | <input type="checkbox"/> Захват и открытие вещей |
| <input type="checkbox"/> Дотягивание | <input type="checkbox"/> Выполнение поручений и дел |

Мы также заинтересованы в том, чтобы узнать, страдаете ли Вы от боли вследствие Вашего заболевания.

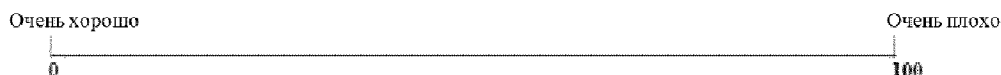
Насколько сильно Вы испытывали боль вследствие заболевания **НА ПОСЛЕДНЕЙ НЕДЕЛЕ**:

ПОМЕСТИТЕ ВЕРТИКАЛЬНУЮ (|)

(|) **ОТМЕТКУ НА ЛИНИИ, ЧТОБЫ УКАЗАТЬ СТЕПЕНЬ ТЯЖЕСТИ БОЛИ**



Принимая во внимание все возможные последствия артрита, оцените свое состояние по следующей шкале, поставив вертикальную отметку на линии.



Фиг. 24 (продолжение)

Профиль v2.1 PROMIS-29

Пожалуйста, ответьте на каждый вопрос или утверждение, отметив один квадратик в каждой строке.

Физическая функция		Без каких-либо сложностей	С небольшими сложностями	С некоторыми сложностями	С большими сложностями	Невозможно сделать
PFA11	Можете ли Вы выполнять работу по дому, например, пылесосить или работать во дворе?.....	<input type="checkbox"/> 5	<input type="checkbox"/> 4	<input type="checkbox"/> 3	<input type="checkbox"/> 2	<input type="checkbox"/> 1
PFA21	Можете ли Вы подниматься и спускаться по лестнице в обычном темпе?	<input type="checkbox"/> 5	<input type="checkbox"/> 4	<input type="checkbox"/> 3	<input type="checkbox"/> 2	<input type="checkbox"/> 1
PFA23	Сможете ли Вы прогуляться в течение по меньшей мере 15 минут?.....	<input type="checkbox"/> 5	<input type="checkbox"/> 4	<input type="checkbox"/> 3	<input type="checkbox"/> 2	<input type="checkbox"/> 1
PFA53	Можете ли Вы выполнять поручения и делать покупки?.....	<input type="checkbox"/> 5	<input type="checkbox"/> 4	<input type="checkbox"/> 3	<input type="checkbox"/> 2	<input type="checkbox"/> 1
Тревожность						
В последние 7 дней...		Никогда	Редко	Иногда	Часто	Всегда
EDANK01	Я чувствовал страх	<input type="checkbox"/> 1	<input type="checkbox"/> 2	<input type="checkbox"/> 3	<input type="checkbox"/> 4	<input type="checkbox"/> 5
EDANK48	Мне было трудно сосредоточиться на чем-либо, кроме тревожности.....	<input type="checkbox"/> 1	<input type="checkbox"/> 2	<input type="checkbox"/> 3	<input type="checkbox"/> 4	<input type="checkbox"/> 5
EDANK41	Мои тревоги одолели меня.....	<input type="checkbox"/> 1	<input type="checkbox"/> 2	<input type="checkbox"/> 3	<input type="checkbox"/> 4	<input type="checkbox"/> 5
EDANK53	Я чувствовал себя неловко.....	<input type="checkbox"/> 1	<input type="checkbox"/> 2	<input type="checkbox"/> 3	<input type="checkbox"/> 4	<input type="checkbox"/> 5
Депрессия						
В последние 7 дней...		Никогда	Редко	Иногда	Часто	Всегда
EDDEP07	Я чувствовал себя бесполезным.....	<input type="checkbox"/> 1	<input type="checkbox"/> 2	<input type="checkbox"/> 3	<input type="checkbox"/> 4	<input type="checkbox"/> 5
EDDEP06	Я чувствовал себя беспомощным.....	<input type="checkbox"/> 1	<input type="checkbox"/> 2	<input type="checkbox"/> 3	<input type="checkbox"/> 4	<input type="checkbox"/> 5
EDDEP28	Я чувствовал себя подавленным.....	<input type="checkbox"/> 1	<input type="checkbox"/> 2	<input type="checkbox"/> 3	<input type="checkbox"/> 4	<input type="checkbox"/> 5
EDDEP41	Я чувствовал себя безнадежным.....	<input type="checkbox"/> 1	<input type="checkbox"/> 2	<input type="checkbox"/> 3	<input type="checkbox"/> 4	<input type="checkbox"/> 5
Усталость						
В последние 7 дней...		Несколько	Немного	В какой-то степени	В немалой степени	Очень
H17	Я чувствую себя уставшим.....	<input type="checkbox"/> 1	<input type="checkbox"/> 2	<input type="checkbox"/> 3	<input type="checkbox"/> 4	<input type="checkbox"/> 5
ANS	Мне трудно что-то начинать, потому что я устал.....	<input type="checkbox"/> 1	<input type="checkbox"/> 2	<input type="checkbox"/> 3	<input type="checkbox"/> 4	<input type="checkbox"/> 5

Фиг. 25

Профиль v2.1 PROMIS-29

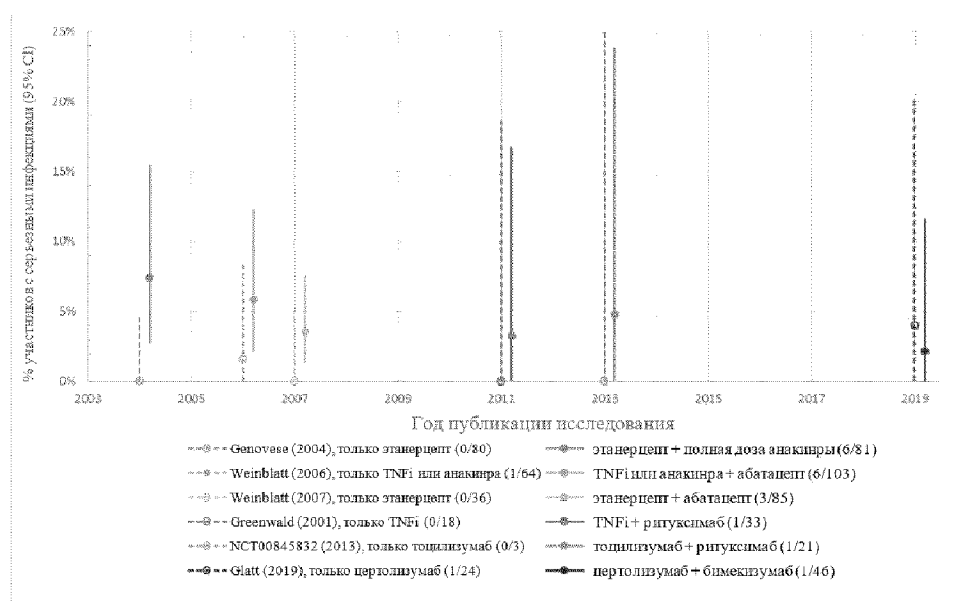
Усталость									
В последние 7 дней...		Нисколько	Немного	В какой-то степени	В немалой степени	Очень			
FATEXP11	Насколько истощенным Вы себя чувствовали в среднем? ...	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
		1	2	3	4	5			
FATEXP10	Насколько Вы были утомлены в среднем?	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
		1	2	3	4	5			
Нарушение сна									
В последние 7 дней...		Очень плохо	Плохо	Умеренно	Хорошо	Очень хорошо			
Sleep109	Качество моего сна было	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
		5	4	3	2	1			
В последние 7 дней...		Нисколько	Немного	В какой-то степени	В немалой степени	Очень			
Sleep116	Мой сон был освежающим	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
		5	4	3	2	1			
Sleep20	У меня были проблемы со сном	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
		1	2	3	4	5			
Sleep14	Мне было трудно заснуть	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
		1	2	3	4	5			
Способность участвовать в социальных ролях и повседневной деятельности									
В последние 7 дней...		Никогда	Редко	Иногда	Обычно	Всегда			
SRPPER11_CaPS	Мне трудно заниматься всеми моими обычными видами досуга с другими людьми	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
		5	4	3	2	1			
SRPPER18_CaPS	Мне трудно выполнять все семейные дела, которые я хочу делать	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
		5	4	3	2	1			
SRPPER23_CaPS	Мне трудно выполнять всю мою обычную работу (включая работу дома)	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
		5	4	3	2	1			
SRPPER36_CaPS	У меня возникают проблемы с выполнением всех дел с друзьями, которые я хочу сделать	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
		5	4	3	2	1			
Влияние боли									
В последние 7 дней...		Нисколько	Немного	В какой-то степени	В немалой степени	Очень			
PAININ9	Насколько боль мешала Вашей повседневной деятельности?	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
		1	2	3	4	5			
PAININ22	Насколько боль мешала работе по дому?	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
		1	2	3	4	5			
PAININ31	Насколько боль мешала Вашей способности участвовать в общественной деятельности?	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
		1	2	3	4	5			
PAININ34	Насколько боль мешала Вам заниматься домашними делами?	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
		1	2	3	4	5			

Фиг. 25 (продолжение)

% улучшения по сравнению с исходным уровнем, необходимый для достижения:

	ответа ACR20	ответа ACR50	ответа ACR70
Число болезненных суставов	По меньшей мере 20%	По меньшей мере 50%	По меньшей мере 70%
Число припухших суставов	По меньшей мере 20%	По меньшей мере 50%	По меньшей мере 70%
Общая оценка пациента			
Общая оценка врача			
Оценка функциональных способностей (HAQ DI)	По меньшей мере 20% в 3 из этих 5 показателей	По меньшей мере 50% в 3 из этих 5 показателей	По меньшей мере 70% в 3 из этих 5 показателей
Оценка боли			
C-реактивный белок			

Фиг. 26



Фиг. 27