

(19)



Евразийское
патентное
ведомство

(21) 202490847 (13) A1

(12) ОПИСАНИЕ ИЗОБРЕТЕНИЯ К ЕВРАЗИЙСКОЙ ЗАЯВКЕ

(43) Дата публикации заявки
2024.06.25

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

(22) Дата подачи заявки
2022.09.28

(54) CD40L-СПЕЦИФИЧЕСКИЕ ПОЛУЧЕННЫЕ ИЗ Tn3 КАРКАСЫ ДЛЯ ЛЕЧЕНИЯ И ПРЕДУПРЕЖДЕНИЯ СИНДРОМА ШЕГРЕНА

(31) 63/249,553; 63/375,282

(72) Изобретатель:
Алевизос Илиас, Иллеи Габор, Рис
Уилльям, Драппа Йорн, Ван Лянвэй
(US)

(32) 2021.09.28; 2022.09.12

(33) US

(86) PCT/US2022/077182

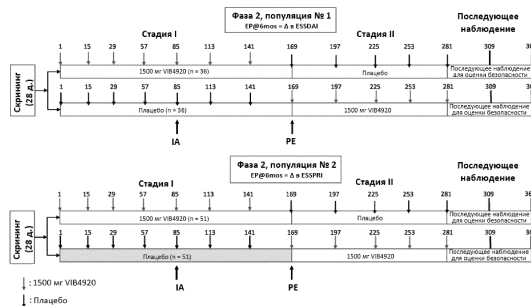
(87) WO 2023/056297 2023.04.06

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

(71) Заявитель:

ВИЕЛА БАЙО, ИНК. (US)

(57) Представлены композиции и способы, включающие CD40L-специфический каркас Tn3. Также представлены способы их применения для предупреждения и лечения синдрома Шегрена.



202490847

A1

A1

202490847

ОПИСАНИЕ ИЗОБРЕТЕНИЯ

2420-580955EA/025

CD40L-СПЕЦИФИЧЕСКИЕ ПОЛУЧЕННЫЕ ИЗ Tn3 КАРКАСЫ ДЛЯ ЛЕЧЕНИЯ И ПРЕДУПРЕЖДЕНИЯ СИНДРОМА ШЕГРЕНА

ПЕРЕКРЕСТНАЯ ССЫЛКА НА РОДСТВЕННЫЕ ЗАЯВКИ

[1] Данная заявка испрашивает приоритет по предварительной заявке на патент США № 63/375282, поданной 12 сентября 2022 г., и предварительной заявке на патент США № 63/249553, поданной 28 сентября 2021 г., включенных в данный документ посредством ссылки во всей своей полноте для всех целей.

ССЫЛКА НА ПЕРЕЧЕНЬ ПОСЛЕДОВАТЕЛЬНОСТЕЙ В ЭЛЕКТРОННОМ ВИДЕ

[2] Содержание перечня последовательностей в электронном виде (NORA_038_01WO_SeqList_ST26.xml; размер: 24514 байт; дата создания: 6 сентября 2022 г.) полностью включено в данный документ посредством ссылки во всей своей полноте.

ОБЛАСТЬ ТЕХНИКИ

[3] Настоящее изобретение относится к композициям, содержащим каркас Tn3, и к способам их применения в лечении и предупреждении синдрома Шегрена.

УРОВЕНЬ ТЕХНИКИ

[4] Синдром Шегрена (SS) представляет собой системное аутоиммунное заболевание, характеризующееся хроническим лимфоцитарным воспалением экзокринных желез, главным образом слюнных и слезных желез, приводящим к потере их функции, проявляющейся в виде чрезмерной сухости. Кроме того, внежелезистые проявления описываются как мультиорганное поражение, затрагивающее скелетно-мышечную, легочную, почечную, нервную, дерматологическую, желудочно-кишечную, гематологическую, гепатобилиарную или сосудистую системы, а утомляемость является одним из наиболее заметных сопутствующих заболеваний. Суставы, легкие, кожа и периферические нервы являются наиболее часто вовлекаемыми системами органов, а цитопения, гипокплементемия и криоглобулинемия при постановке диагноза тесно связаны с большей системной активностью.

[5] Субъективные аспекты SS, включающие восприятие пациентом сухости, боли в скелетно-мышечном аппарате и утомляемости, могут быть изнурительными и, как было показано, оказывают существенное негативное влияние на качество жизни (QoL). Основными факторами, снижающими QoL, являются сухость и утомляемость. На QoL также влияют психологические и эмоциональные проблемы, ухудшение социальной жизни, зависимость от родственников в повседневной жизни, трудности на работе, а также при выполнении других задач. Страдающие SS пациенты с экзокринной дисфункцией, тяжелыми субъективными симптомами, определяемыми по баллу сообщаемого пациентом с синдромом Шегрена индекса (ESSPRI) Европейской лиги по борьбе с ревматизмом (EULAR) ≥ 5 , считающемуся точкой завершения сбора данных для «неудовлетворительного состояния симптома», но с меньшей системной активностью заболевания (с баллом индекса активности заболевания при синдроме Шегрена (ESSDAI)

< 5), представляют собой большую подгруппу пациентов с SS, которые были исключены из последних испытаний, несмотря на значительное бремя заболевания и общее неприемлемое состояние здоровья.

[6] У примерно 15-20% пациентов с SS наблюдаются системные проявления, выходящие за пределы обычно поражаемых экзокринных желез (слюнных и глазных). Умеренная-высокая системная активность у пациентов с SS может быть определена по ESSDAI ≥ 5 . Эти проявления чаще всего включают артриты, заболевания легких, заболевания почек, васкулиты, невралгии и дисфункции вегетативной нервной системы, которые сопровождают поражение желез. Умеренная-высокая активность заболевания не только изнуряет, но также может привести к дисфункции пораженного(ых) органа(ов) или к гематологическим патологиям, включая тромбоцитопению и лимфому, которые ассоциируются с повышенным риском смертности. Никакие биопрепараты или модифицирующие заболевание противоревматические лекарственные средства (DMARD) не показали своей эффективности в значительном снижении системной активности заболевания SS. В настоящее время не существует одобренных иммуномодулирующих средств или научно обоснованных терапевтических рекомендаций для лечения внежелезистых проявлений SS. Поэтому стандарты лечения внежелезистых проявлений сильно различаются и основаны на местной практике, экспертном мнении и личном опыте лечащих врачей.

[7] Существует потребность в новых видах лечения, направленных на снижение значительного бремени болезни и общего неприемлемого состояния здоровья.

КРАТКОЕ ОПИСАНИЕ СУЩНОСТИ ИЗОБРЕТЕНИЯ

[8] В данном документе представлены способы лечения синдрома Шегрена (SS) у нуждающегося в этом субъекта, включающие введение субъекту каркаса Tn3, включающего CD40L-специфическую мономерную субъединицу. В аспектах каркас Tn3 специфически связывается с CD40L. В аспектах 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, 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-специфическую мономерную субъединицу, вводят в дозе примерно 1500 мг, примерно 2500 мг или примерно 3000 мг.

[9] В данном документе представлены способы лечения синдрома Шегрена (SS) у нуждающегося в этом субъекта, включающие введение каркаса Tn3 в дозе примерно 1500 мг, примерно 2500 мг или примерно 3000 мг субъекту, где каркас Tn3 содержит SEQ ID NO: 1.

[10] Представлены способы лечения синдрома Шегрена (SS) у нуждающегося в этом субъекта, включающие введение каркаса Tn3, содержащего CD40L-специфическую мономерную субъединицу, субъекту; при этом каркас Tn3 специфически связывается с CD40L; при этом 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, при этом каркас Tn3, содержащий CD40L-специфическую мономерную субъединицу, вводят в дозе примерно 1500 мг, примерно 2500 мг или примерно 3000 мг. В аспектах по меньшей мере одна CD40L-специфическая 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. В аспектах субъект имеет балл индекса активности заболевания при синдроме Шегрена (ESSDAI) Европейской лиги по борьбе с ревматизмом (EULAR) ≥ 5 . В аспектах балл ESSDAI оценивают на основании доменов ESSDAI, состоящих из кожного, почечного, суставного, мышечного, гематологического, железистого, конституционального, лимфаденопатического и биологического. В аспектах субъект имеет (a) указанный балл ESSDAI < 5 , (b) балл сообщаемого пациентом с синдромом Шегрена индекса (ESSPRI) EULAR ≥ 5 и (c) общий стимулированный ток слюны $> 0,1$ мл/мин.

[11] В аспектах каркас Tn3 вводят в виде индукционной дозы, а затем в виде поддерживающей дозы. В аспектах индукционная доза предусматривает введение каркаса Tn3 один раз примерно каждые 2 недели по меньшей мере 3 дозами. В аспектах поддерживающая доза предусматривает введение каркаса Tn3 один раз примерно каждые 4 недели по меньшей мере 4 дозами. В аспектах время между индукционной дозой и поддерживающей дозой составляет примерно 4 недель. В аспектах каркас Tn3 вводят один раз примерно каждые 4 недели, один раз примерно каждые 2 месяца, один раз примерно каждые 3 месяца, один раз примерно каждые 4 месяца или один раз примерно каждые 6 месяцев. В аспектах каркас Tn3 вводят по меньшей мере 4 дозами. В аспектах каркас Tn3 вводят по меньшей мере 5 дозами. В аспектах каркас Tn3 вводят внутривенно, подкожно, перорально, внутримышечно, интратекально, сублингвально, ректально, вагинально, кожно, системно, местным путем, трансдермально или путем ингаляции. В аспектах каркас Tn3 вводят внутривенно. В аспектах каркас Tn3 содержит две CD40L-специфические мономерные субъединицы, соединенные в тандем. В аспектах две CD40L-специфические мономерные субъединицы содержат SEQ ID NO: 3. В аспектах CD40L-специфические мономерные субъединицы соединены линкером. В аспектах по меньшей мере одна CD40L-специфическая мономерная субъединица непосредственно соединена или конъюгирована с полиэтиленгликолем (ПЭГ). В аспектах по меньшей мере одна CD40L-специфическая мономерная субъединица соединена или конъюгирована с полиэтиленгликолем (ПЭГ) через линкер. В аспектах линкер включает пептидный линкер. В аспектах линкер включает SEQ ID NO: 7, SEQ ID NO: 8, SEQ ID NO: 9 или SEQ ID NO: 10. В аспектах по меньшей мере одна CD40L-специфическая мономерная субъединица

слита или конъюгирована с альбумином. В аспектах альбумин представляет собой человеческий сывороточный альбумин (HSA). В аспектах HSA представляет собой вариант HSA, содержащий SEQ ID NO: 4.

[12] Представлены способы лечения синдрома Шегрена (SS) у нуждающегося в этом субъекта. В аспектах способ может включать введение каркаса Tn3 в дозе примерно 1500 мг, примерно 2500 мг или примерно 3000 мг нуждающемуся субъекту. В аспектах способ может включать введение каркаса Tn3, состоящего из SEQ ID NO: 1. В аспектах каркас Tn3 вводят в виде индукционной дозы, а затем в виде одной или нескольких поддерживающих доз. В аспектах индукционная доза и поддерживающие дозы представлены в одинаковом количестве. В аспектах индукционная доза и поддерживающие дозы представлены в разных количествах. В аспектах по меньшей мере одна доза составляет 3000 мг. В аспектах индукционную дозу и по меньшей мере одну поддерживающую дозу вводят с интервалом примерно 1 месяц, с интервалом примерно 2 месяца, с интервалом примерно 3 месяца, с интервалом примерно 4 месяца или примерно 6 месяцев. В аспектах индукционная доза предусматривает введение каркаса Tn3 примерно каждые 2 недели по меньшей мере 3 дозами, а поддерживающая доза предусматривает введение каркаса Tn3 один раз примерно каждые 4 недели по меньшей мере 4 дозами. В аспектах каркас Tn3 содержит SEQ ID NO: 1. В аспектах способ эффективен для снижения балла ESSDAI по сравнению с сопоставимым в остальном способом, в котором субъект получает эквивалентное введение. В аспектах снижение составляет по меньшей мере примерно 1 пункт, 2 пункта, 3 пункта, 4 пункта или 5 пунктов. В аспектах снижение составляет по меньшей мере примерно 6 пунктов

КРАТКОЕ ОПИСАНИЕ ГРАФИЧЕСКИХ МАТЕРИАЛОВ

[13] На **фиг. 1** представлена иллюстративная блок-схема исследования, включающая взрослых с умеренной-тяжелой (умеренной-высокой) системной активностью заболевания, определяемой по ESSDAI ≥ 5 , и наличием аутоантител к Ro и/или ревматоидного фактора (RF). Семьдесят четыре субъекта рандомизировали (1:1) для получения VIB4920 1500 мг или плацебо внутривенно один раз каждые 2 недели x 3 дозы, затем один раз каждые 4 недели (Q4W) 4 дополнительными дозами (стадия I). Начиная с дня 169, субъекты, рандомизированные на VIB4920, получали плацебо Q4W 5 дозами, а субъекты, рандомизированные на плацебо, получали VIB4920 Q4W 5 дозами (стадия II). Рандомизацию стратифицировали по баллу индекса активности заболевания при синдроме Шегрена (ESSDAI) EULAR при скрининге (< 10 пунктов против ≥ 10 пунктов). Δ =дельта; D=дни; EoS=окончание исследования; EP=конечная точка; ESSDAI=индекс активности заболевания при синдроме Шегрена Европейской лиги против ревматизма; ESSPRI=сообщаемый пациентом с синдромом Шегрена индекс EULAR; IA=промежуточный анализ; мес.=месяцы; PE=первичная конечная точка.

ПОДРОБНОЕ ОПИСАНИЕ СУЩНОСТИ ИЗОБРЕТЕНИЯ

[14] В данном документе представлены каркасы Tn3, представляющие собой белки слияния антитела к лиганду кластера дифференцировки (CD) 40 (CD40L)-третий домен

белка фибронектина III типа (Fn3) из белка тенасцина С (Tn3) человека, а также способы их применения при SS. В аспектах представленные композиции и способы используют для лечения железистых и внежелезистых проявлений у пациентов с SS с умеренной-высокой системной активностью заболевания и для лечения субъективных жалоб на сухость, утомляемость и боль у пациентов с SS с экзокринной дисфункцией. Было показано, что активация кластера дифференцировки (CD40) имеет решающее значение для формирования зародышевых центров, переключения классов иммуноглобулинов (Ig) и экспрессии цитокинов, таких как интерферон- α , фактор- α некроза опухоли и интерлейкин-6, которые ранее были связаны с патофизиологией SS. У пациентов с SS наблюдается дисрегуляция CD40/CD40L как в циркулирующих клетках, так и в эпителиальных клетках слюнной железы. Эти наблюдения позволяют предположить, что ингибирование пути CD40L/CD40 может быть полезным при SS.

[15] Следующее описание включает информацию, которая может быть полезна для понимания настоящего изобретения. Это не является признанием того, что любая информация, представленная в данном документе, является предшествующим уровнем техники или относится к заявленному в настоящем изобретении, или что любая публикация, на которую дана конкретная или косвенная ссылка, является предшествующим уровнем техники.

Определения

[16] Хотя считается, что следующие термины хорошо понятны специалисту в данной области, следующие определения приведены для облегчения объяснения описанного в данном документе объекта изобретения.

[17] Все технические и научные термины, используемые в данном документе, если ниже не определено иное, имеют то же значение, которое обычно понимают специалисты в данной области. Ссылки на методики, используемые в данном документе, предназначены для обозначения методик, как они обычно понимаются в данной области, включая вариации этих методик и/или замены на эквивалентные методики, которые будут очевидны для специалиста в данной области.

[18] Используемые в данном документе формы единственного числа включают ссылки на формы множественного числа, если из контекста явно следует иное.

[19] Термин «примерно» или «примерно», непосредственно предшествующий числовому значению, означает диапазон (например, плюс или минус 10% от этого значения). Например, «примерно 50» может означать от 45 до 55, «примерно 25 000» может означать от 22 500 до 27 500 и т. д., если контекст описания не подразумевает иное или не согласуется с такой интерпретацией. Например, в перечне числовых значений, таких как «примерно 49, примерно 50, примерно 55, ...», «примерно 50» означает диапазон, распространяющийся до менее чем половины интервала(ов) между предыдущим и последующим значениями, например, от более чем 49,5 до менее чем 52,5. Кроме того, фразы «меньше чем примерно» значения или «больше чем примерно» значения следует понимать в свете определения термина «примерно», приведенного в

данном документе. Подобным образом термин «примерно», предшествующий ряду числовых значений или диапазону значений (например, «примерно 10, 20, 30» или «примерно 10-30»), относится, соответственно, ко всем значениям в ряду или конечным точкам диапазона.

[20] Используемый в данном документе термин «субъект» относится к любому индивидууму, например, человеку или млекопитающему, отличному от человека, для которого желательны диагностика, прогноз или терапия. Термин «субъект» может означать человека или млекопитающего, отличного от человека, страдающего, вероятно страдающего или предположительно страдающего заболеванием. Термины «субъект» и «пациент» применяют в данном документе взаимозаменяемо. В аспектах субъект представляет собой млекопитающее. Млекопитающее включает приматов, таких как люди, обезьяны, шимпанзе и человекообразные обезьяны, и животных, отличных от приматов, таких как домашние животные, в том числе лабораторные животные (такие как кролики и грызуны, например, морская свинка, крыса или мышь), домашних и сельскохозяйственных животных (например, кошек, собак, свиней, крупный рогатый скот, овец, коз, лошадей, кроликов), а также не являющихся домашними животных, таких как дикие животные, птицы, рептилии; рыбы и т. п. Как правило, субъект представляет собой субъекта-человека.

[21] В контексте данного документа термин «нуждающийся в этом субъект» включает субъектов, которые могли бы получить пользу от способов, описанных в данном документе. Субъекты, нуждающиеся в лечении, включают без ограничения тех, кто уже страдает этим состоянием или нарушением, тех, кто склонен к такому состоянию или нарушению, тех, у кого есть подозрение на такое состояние или нарушение, а также тех, у кого это состояние или нарушение необходимо предупредить, облегчить или реверсировать.

[22] В контексте данного документа «лечение» или «лечить» описывает наблюдение и уход за субъектом с целью борьбы с заболеванием, состоянием или нарушением и включает введение каркасов Tn3, используемых 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 «лечение» относится как к терапевтическим мерам, так и к профилактическим или превентивным мерам, целью которых является предупреждение, замедление (ослабление) или облегчение прогрессирования заболевания (например, SS). Полезные или желаемые клинические результаты включают без ограничения облегчение симптомов, уменьшение степени заболевания, стабилизацию (т. е. отсутствие ухудшения) состояния заболевания, задержку или замедление прогрессирования заболевания, облегчение или временное смягчение болезненного состояния и реверсирование заболевания (частичное или полное). Термин «лечить» также может включать обработку клетки *in vitro* или животной модели.

[23] Как используется в данном документе, «слитый» относится к по меньшей мере

двум полипептидам, соединенным рекомбинантным способом. Как используется в данном документе, «конъюгированный» относится к образованию связи между двумя компонентами в результате химической реакции. Связь может быть ковалентной или нековалентной. Как правило, два компонента, конъюгированные друг с другом, химически связаны ковалентной связью.

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

[25] В данном документе описаны способы лечения SS с использованием каркаса Tn3, содержащего CD40L-специфическую мономерную субъединицу.

[26] В аспектах каркас Tn3 используется в способах лечения SS. SS представляет собой системное аутоиммунное заболевание, характеризующееся хроническим лимфоцитарным воспалением экзокринных желез, главным образом слюнных и слезных желез, приводящим к потере их функции, проявляющейся в виде чрезмерной сухости. Внежелезистые проявления описываются как мультиорганное поражение, затрагивающее скелетно-мышечную, легочную, почечную, нервную, дерматологическую, желудочно-кишечную, гематологическую, гепатобилиарную или сосудистую системы, а утомляемость является одним из наиболее заметных сопутствующих заболеваний. SS также может присутствовать в сочетании с другими аутоиммунными заболеваниями. В аспектах способы включают лечение пациентов с SS с умеренной-высокой системной активностью заболевания путем введения каркаса Tn3. В аспектах умеренную-высокую системную активность заболевания определяют по индексу активности заболевания при синдроме Шегрена (ESSDAI) Европейской лиги по борьбе с ревматизмом (EULAR) ≥ 5 . В аспектах способы включают лечение пациентов с SS с умеренными-высокими (в некоторых случаях тяжелыми) субъективными симптомами путем введения каркаса Tn3. В аспектах умеренные-высокие субъективные симптомы определяют по баллу сообщаемого пациентом с синдромом Шегрена индекса (ESSPRI) EULAR ≥ 5 и остаточному стимулированному току слюны, но с легкой системной активностью заболевания, определяемой по баллу ESSDAI < 5 .

[27] В аспектах способы включают лечение SS у нуждающегося в этом субъекта путем введения каркаса Tn3, содержащего CD40L-специфическую мономерную субъединицу. В аспектах каркас Tn3 специфически связывается с CD40L. В аспектах мономерная субъединица каркаса Tn3 содержит семь бета-цепей, обозначенных A, B, C, D, E, F и G, и шесть петлевых областей, обозначенных AB, BC, CD, DE, EF и FG, где петля AB включает 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 представляет собой

VIB4920. Рецептор CD40 является представителем семейства рецепторов TNF, экспрессирующихся на плазматической мембране стимулированных антигеном В-клеток, макрофагов и дендритных клеток. Рецептор CD40 функционирует с обеспечением костимулирующего сигнала для В-клеток, связавших антиген. Когнатным лигандом для CD40 является CD40L (также известный как CD154), который экспрессируется на плазматической мембране Т-клеток и других типов клеток, включая тромбоциты.

Каркасы Tn3

[28] 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-специфическую мономерную субъединицу (например, «каркас Tn3»). В аспектах в данном документе представлены композиции, которые содержат каркас Tn3, содержащий две CD40L-специфические мономерные субъединицы.

[29] В аспектах, представленные композиции могут содержать аминокислотную последовательность, описанную в международных заявках №№ PCT/US2012/059477 и PCT/US2019/052997, каждая из которых включена в данный документ посредством ссылки во всей своей полноте. В аспектах представленные композиции могут содержать аминокислотную последовательность, показанную в SEQ ID NO: 1 (далее в данном документе называемую VIB4920). VIB4920 содержит двухвалентный CD40L-специфический белок Tn3, слитый с белком has.

[30] В аспектах CD40L мономерная субъединица каркаса Tn3 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. В аспектах каркас Tn3 содержит одну CD40L-специфическую мономерную субъединицу. В аспектах каркас Tn3 содержит две CD40L-специфические мономерные субъединицы. В аспектах две CD40L-специфические мономерные субъединицы соединены в тандем. В аспектах две CD40L-специфические мономерные субъединицы соединены линкером. В аспектах линкер включает пептидный линкер, который может представлять собой гибкий пептидный линкер. В аспектах пептидный линкер включает последовательность $(G_mX)_n$, где X представляет собой серин (S), аланин (A), глицин (G), лейцин (L), изолейцин (I) или валин (V); m и n представляют собой целые значения; m равен 1, 2, 3 или 4; и n равен 1, 2, 3, 4, 5, 6 или 7.

[31] 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 опосредованную FcγR эффекторную функцию (например, дефицит по Fc). В аспектах эта по меньшей мере одна опосредованная FcγR эффекторная функция представляет собой зависимость от антитела клеточную цитотоксичность (ADCC).

[32] В аспектах каркас Tn3 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 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 (также известного как VIB4920). В аспектах бета-нить A содержит или состоит из SEQ ID NO: 5, бета-нить B содержит или состоит из SEQ ID NO: 6, бета-нить C содержит или состоит из SEQ ID NO: 17, бета-нить D содержит или состоит из SEQ ID NO: 18, бета-нить E содержит или состоит из SEQ ID NO: 19, бета-нить F содержит или состоит из SEQ ID NO: 20, и бета-нить G содержит или состоит из SEQ ID NO: 21.

[33] В аспектах один или несколько CD40L-специфических мономеров Tn3 имеют бета-нить A, 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 несколько CD40L-специфических мономеров Tn3, имеющих одинаковые или разные последовательности бета-нити A. Например, первая бета-нить A CD40L-специфического Tn3 мономера может содержать или состоять из IEV (SEQ ID NO: 5), в вторая бета-нить A CD40L-специфического Tn3 мономера может содержать или состоять из RLDAPSQIEV (SEQ ID NO: 23) или SQIEV (SEQ ID NO: 24).

[34] Каркас Tn3 может иметь аминокислотную последовательность, показанную в SEQ ID NO: 1 и описанную выше, или он может иметь один или несколько аминокислотных остатков, измененных относительно аминокислотной последовательности, показанной в SEQ ID NO: 1. Например, если каркас имеет изменения аминокислотной последовательности по сравнению с показанной в SEQ ID NO: 1, то изменения могут касаться одного из линкеров. Каркас Tn3 может содержать линкер Gly15, разделяющий два CD40L-специфических мономера, и линкер Gly10, разделяющий CD40L-специфический мономер и последовательность HSA. Оба или один из этих линкеров могут быть изменены и могут быть заменены аминокислотной последовательностью $(G_mX)_n$, где X представляет собой серин (S), аланин (A), глицин (G), лейцин (L), изолейцин (I) или валин (V); m и n представляют собой целые значения; m равен 1, 2, 3 или 4; и n равен 1, 2, 3, 4, 5, 6 или 7. Например, один или оба линкера могут быть изменены таким образом, чтобы иметь аминокислотную последовательность, включающую одну 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-специфическими мономерами. HSA, слитый с двумя CD40L-специфическими мономерами, может быть изменен по сравнению с HSA, слитым с двумя CD40L-специфическими мономерами Tn3, за исключением по меньшей мере одной аминокислотной замены в положении, выбранном из группы, состоящей из 407, 415, 463, 500, 506, 508, 509, 511, 512, 515, 516, 521, 523, 524, 526, 535, 550, 557, 573, 574 и 580,

пронумерованных относительно положения в полноразмерном зрелом HSA; при этом по меньшей мере одна аминокислотная замена не включает замену лизина (K) на глутаминовую кислоту (E) в положении 573.

[35] Иллюстративные последовательности для каркасов Tn3 показаны в **таблице 1**. В аспектах каркас Tn3 характеризуется по меньшей мере примерно или по большей мере примерно 50%, 55%, 60%, 65%, 70%, 75%, 80%, 85%, 90%, 95%, 96%, 97%, 98%, 99% или до примерно 100% идентичностью 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 несколько из усечений, удалений, 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, 5-20, 1-3, 1-5, 1-10, 1-20, 3-8, 3-10, 3-15, 5-8, 5-10 или 5-20 остатков. В аспектах модификация может происходить в 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 11, 12, 13, 14, 15, 20, 30, 40, 50, 60, 70, 80, 90, 100, 200, 300, 400 или 450 остатках.

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

SEQ ID NO	ID	Последовательность
1	VIB4920 (Двухвалентная конструкция 2 342-G15-342-G10-HSAC34S - все GLY-линкеры HSA подчеркнуты)	<p>SQIEVKDVTDTTALITWSDDFGEYVWCELTYGIK DVPGDRTTIDLWYHHAHYSIGNLKPDT EYEVS LIC RSGDMSSNPAKETFTTGGGGGGGGGGGGGGGRL DAPSQIEVKDVTDTTALITWSDDFGEYVWCELTY GIKDVPGDRTTIDLWYHHAHYSIGNLKPDT EYEVS LIC SLICRSGDMSSNPAKETFTTGGGGGGGGGGGGDAHK <u>SEVAHRFKDLGEENFKALVLIAFAQYLOQSPFED</u> <u>HVKLVNEVTEFAKTCVADESAENCDKSLHTLFGD</u> <u>KLCTVATLRETYGEMADCCAQEPERNECFLQH</u> <u>KDDNP NLPRLVRPEVDVMCTAFHDNEETFLKKYL</u> <u>YEIARRHPYFYAPELLFFAKRYKAAFTECCQAAD</u> <u>KAACLLPKLDLRLDEGRDEGKASSAKQRLK CASLQKFG</u> <u>ERAFKAWAVARLSQRFPKAEFAEVSKLVTDLTKV</u> <u>HTECCHGDLLECADDRADLAKYICENQDSISSKL</u> <u>KECCEKPLLEKSHCIAEVENDEMPADLPSLAADF</u> <u>VESKDVCKNYAEAKDVFLGMFLYEYARRHPDYS</u> <u>VVLLLR LAKTYETTLEKCCAAADPHECYAKVFDE</u> <u>FKPLVEEPQNLIKQNCLEFQOLGEYKFNALLVRY</u> TKKVPQVSTPTLVEVSRNLGKVGSKCKKHPEAKR</p>

		<u>MPCAEDYLSVVLNQLCVLHEKTPVSDRVTKCCTE</u> <u>SLVNR RPCFSALEVDETYVPKEFNAETFTFHADIC</u> <u>TLSEKERQIKKQTALVELVKHKPKATKEQLKAVM</u> <u>DDFAAFVEKCKADDKETCFAEEGKKLV AASQA</u> <u>ALGL</u>
2	CD40L-специфический мономер Tn3 с вариантом с созревшей аффинностью Клон 342 - вариант с созревшей аффинностью (с петлей FG WT; без N- концевого A, C- концевого линкера и His8-метки	IEVKDVTDTTALITWSDDFG EYVWCELTYGIKDV PGDR TTIDLWYHHAHYSIGNLKP DTEYEVS LICRR GDMSSNPAKETFTT
3	CD40L-специфический мономер Tn3 с вариантом с созревшей аффинностью Клон 342 - вариант с созревшей аффинностью (с вариантом петли FG RR-> RS подчеркнут)	IEVKDVTDTTALITWSDDFG EYVWCELTYGIKDV PGDR TTIDLWYHHAHYSIGNLKP DTEYEVS LICRS GDMSSNPAKETFTT
4	Вариант человеческого сывороточного альбумина	DAHKSEVAHRFKDLGEENFKALVLI AFAQYLQQS PFEDHV KLVNEVTEFAKTCVADESAENC DKS LHT LFGDKLCTVATLRETYGEMADCCA KQEPERNECF LQHKDDNP NLPRLVRPEVDVMCTAFHDNEETFLK KYL YEIARRHPYFYAPELLFFAKRYKAAFT ECCCQ AADKAA CLLPKLDEL RDEGKASSAKQRLK CASL QKFGERA FKAWAVARLSQRFPKAEFAEVSKLVT DLTKVHTECCHGDLLECADDRADLAKYICENQDS ISSKLKECCEKPLLEKSHCIAEVENDEMPADLPSL AADFVESKDVCKNYAEAKDVFLGMFLY EYARRH PDYSV VLLLRLAKTYETTLEKCCAAADPHECYAK VFDEFKPLVEEPQNLIKQNC ELF EQLGEYKFQNAL

		LVR YTKKVPQVSTPTLVEVSRNLGKVGSKCCKHP EAKRMPCAEDYLSVVLNQLCVLHEKTPVSDRVT KCCTESLVNRRPCFSALEVDETYVPKEFNAETFTF HADICTLSEKERQIKKQTALVELVKHKPKATKEQ LKA VMDDFAAFVEKCKADDKETCFAEEGKKLV AASQAALGL
5	бета-нить «А» в CD40L- специфическом мономере	IEV
6	бета-нить «В» в CD40L- специфическом мономере	ALITW
7	Линкер	GGGGSGGGGS
8	Линкер	GGGGSGGGSGGGGS
9	Линкер	GGGGGGGGGG
10	Линкер	GGGGGGGGGGGGGGGG
11	Петля АВ	KDVTDTT
12	Петля ВС	SDDFGEYVW
13	петля CD	KDVPGDR
14	Петля DE	WYHHAH
15	Петля EF	GNLKPDTE
16	Петля FG	RSGDMSSNPA
17	бета-нить «С» в CD40L- специфическом мономере	CELTYGI
18	бета-нить «D» в CD40L- специфическом мономере	TTIDL
19	бета-нить «Е» в CD40L- специфическом мономере	YSI
20	бета-нить «F» в CD40L- специфическом мономере	YEVSLIC

21	бета-нить «G» в CD40L-специфическом мономере	KETFTT
22	CD40L-специфический мономер Tn3 Клон 342 - вариант с созревшей аффинностью (с вариантом петли FG RR-> RS подчеркнут)	SQIEVKDVTDTTALITWSDDFGGEYVWCELTYGIK DVPGDRTTIDLWYHNAHYSIGNLKPDT EYEVS LIC <u>R</u> SGDMSSNPAKETFTT
23	последовательность бета-нити «A» в CD40L-специфическом мономере	RLDAPSQIEV
24	бета-нить «A» в CD40L-специфическом мономере	SQIEV
25	CD40L-специфический мономер Tn3	RLDAPSQIEVKDVTDTTALITWSDDFGGEYVWCEL TYGIK DVPGDRTTIDLWYHNAHYSIGNLKPDT EY EVS LIC RSGDMSSNPAKETFTT

[36] Если каркас Tn3 имеет изменения аминокислотной последовательности относительно показанных в SEQ ID NO: 1, то изменения могут касаться аминокислотной последовательности одного или обоих CD40L-специфических мономеров Tn3, при условии, что это не оказывает отрицательного влияния на эффективность каркаса Tn3 *in vivo*, например, такое изменение аминокислотной последовательности, что один или оба CD40L-специфических мономера Tn3 имеют аминокислотную последовательность, показанную 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 могут быть заменены альтернативными аминокислотными остатками. В аспектах каркас Tn3 содержит мономерную субъединицу, содержащую SEQ ID NO: 22, SEQ ID NO: 25 или и SEQ ID NO: 22, и SEQ ID NO: 25.

[37] В аспектах каркас Tn3 содержит по меньшей мере одну CD40L-специфическую 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, визуализирующего средства, радионуклида, радиоактивного соединения, органического полимера, неорганического полимера, полиэтиленгликоля (ПЭГ), биотина, альбумина, FcRn-связывающей части HSA, антитела или его фрагмента, одноцепочечного антитела,

доменного антитела, альбуминсвязывающего домена, фермента, лиганда, рецептора, связывающего пептида, каркаса, не содержащего FnIII, эпитопной метки, рекомбинантного полипептидного полимера, цитокина и комбинации двух или более из указанных фрагментов. В аспектах гетерологичный фрагмент представляет собой альбумин, и альбумин включает человеческий сывороточный альбумин. В аспектах гетерологичный фрагмент представляет собой антитело. В аспектах антитело выбрано из группы, состоящей из Fc-домена антитела, фрагмента антитела и одноцепочечного антитела.

[38] В аспектах гетерологичный фрагмент представляет собой антитело. В аспектах антитело выбрано из группы, состоящей из Fc-домена антитела, фрагмента антитела и одноцепочечного антитела.

[39] 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.

[40] В аспектах гетерологичный фрагмент содержит ПЭГ. В аспектах каркас Tn3 содержит по меньшей мере одну CD40L-специфическую мономерную субъединицу, слитую или конъюгированную непосредственно или через линкер с ПЭГ. В аспектах обе CD40L-специфические мономерные субъединицы слиты, конъюгированы или соединены через линкер с ПЭГ. В аспектах каркас Tn3 содержит по меньшей мере одну (например, две) CD40L-специфическую мономерную субъединицу, слитую или конъюгированную непосредственно или через линкер с ПЭГ.

[41] В аспектах гетерологичный фрагмент содержит альбумин. В аспектах каркас Tn3 содержит по меньшей мере одну CD40L-специфическую мономерную субъединицу, слитую или конъюгированную непосредственно или через линкер 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 обладает по меньшей мере одним улучшенным свойством по сравнению с нативным HSA или фрагментом нативного HSA. В аспектах аминокислотная последовательность варианта HSA представляет собой SEQ ID NO: 4 или последовательность, обладающую по меньшей мере примерно 80%, 85%, 90%, 95%, 96%, 97%, 98%, 99% или до 100% идентичностью по отношению к SEQ ID NO: 4. В аспектах улучшенное свойство представляет собой измененный период полувыведения в плазме по сравнению с периодом полувыведения в плазме нативного HSA или фрагмента нативного HSA. В аспектах измененный период полувыведения в плазме представляет собой более длительный период полувыведения в плазме по сравнению с периодом полувыведения нативного HSA или фрагмента нативного HSA в плазме. В аспектах измененный период полувыведения в плазме представляет собой более короткий период полувыведения в плазме по сравнению с периодом полувыведения нативного HSA или фрагмента нативного HSA в плазме.

Введение дозы

[42] В аспектах любая из композиций, содержащих каркас Tn3 по настоящему изобретению, может быть введена в любой форме. В аспектах каркас Tn3 вводят внутривенно, подкожно, перорально, внутримышечно, интратекально, сублингвально, ректально, вагинально, кожно, системно, местным путем, трансдермально или путем ингаляции. В аспектах каркас Tn3 вводят внутривенно. В аспектах каркас Tn3 вводят посредством внутривенной инфузии.

[43] Каркас Tn3 по настоящему изобретению можно вводить в любой дозе. В аспектах каркас Tn3 вводят в дозе от примерно 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 примерно 5000 мг. Любые из вышеупомянутых дозировок могут быть эффективными дозировками для способа, включающего лечение, снижение или устранение.

[44] В аспектах каркас Tn3 вводят в дозе примерно 800-5000 мг, 900-4900 мг, 1000-4800 мг, 1100-4700 мг, 1200-4600 мг или 1300-4500 мг. В 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 примерно 1500 мг. В аспектах каркас Tn3 вводят в дозе примерно 3000 мг.

Частота введения дозы

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

этом субъекту.

[46] Каркас Tn3 по настоящему изобретению может быть введен примерно 1-10, 10-50, 50-75, 75-100, 100-200, 200-300 суммарными дозами или вплоть на протяжении всей жизни субъекта. В аспектах каркас Tn3 вводят примерно 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9 или до примерно 10 дозами. В аспектах каркас Tn3 вводят по меньшей мере примерно или по большей мере примерно 2, 3, 4 или 5 суммарными дозами.

[47] В аспектах субъекту вводят эффективную дозу примерно 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 вплоть на протяжении всей 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 1500 мг - 3000 мг каркаса Tn3 в день 1, день 15, день 29 и день 57 после начала лечения. В аспектах субъекту вводят от примерно 1500 мг до 3000 мг каркаса Tn3 каждые 2 недели примерно 3 введениями, а затем каждые 4 недели. В аспектах субъекту вводят примерно 1500 мг каркаса Tn3 каждые 2 недели примерно 3 введениями, а затем каждые 4 недели. В аспектах субъекту вводят примерно 3000 мг каркаса Tn3 на неделе 1, 4 и 12, а затем каждые 12 недель. В аспектах нуждающемуся в этом субъекту вводят 1500 мг каркаса Tn3 в день 1, день 15, день 29 и день 57 после начала лечения. В аспектах нуждающемуся в этом субъекту вводят 1500 мг каркаса Tn3 в день 1 и день 57 после начала лечения. В аспектах нуждающемуся в этом субъекту вводят 3000 мг каркаса Tn3 в день 1, день 15, день 29 и день 57 после начала лечения. В аспектах нуждающемуся в этом субъекту вводят 3000 мг каркаса Tn3 в день 1 и день 57 после начала лечения, а затем каждые 6 месяцев при необходимости. В аспектах субъекту вводят начальную дозу каркаса Tn3 по настоящему изобретению примерно 1500-3000 мг каждые 2 недели по меньшей мере 2, по меньшей мере 3 или больше введениями, а затем каждые 4 недели. В аспектах субъекту вводят начальную дозу каркаса Tn3 по настоящему изобретению примерно 1500 мг каждые 2 недели по меньшей мере 2, по меньшей мере 3 или больше введениями, а затем каждые 4 недели. В аспектах субъекту вводят начальную дозу каркаса Tn3 по настоящему изобретению примерно 3000 мг каждые 2 недели по меньшей мере 2, по меньшей мере 3 или больше введениями, а затем каждые 12 недель. В аспектах субъекту вводят 1500 мг каркаса Tn3 по настоящему изобретению каждые 4 недели с нагрузочной дозой 1500 мг каркаса Tn3 на неделе 2. В аспектах субъекту вводят 3000 мг каркаса Tn3 по настоящему изобретению каждые 12 недель с нагрузочной дозой 3000 мг каркаса Tn3 на неделе 4. В аспектах субъекту вводят 1500 мг каркаса Tn3 по настоящему изобретению каждые 4 недели с нагрузочной дозой 1500 мг каркаса Tn3 на неделе 2. В аспектах субъекту вводят 3000 мг каркаса Tn3, содержащий SEQ ID NO: 1, каждые 12 недель с нагрузочной дозой 3000 мг каркаса Tn3 на неделе 4. В аспектах субъекту вводят 3000 мг каркаса Tn3, содержащий SEQ ID NO: 22 и/или SEQ ID NO: 25, каждые 12 недель с нагрузочной дозой 3000 мг каркаса Tn3 на

неделе 4. В аспектах субъекту вводят 3000 мг каркаса Tn3, содержащий SEQ ID NO: 1, каждые 12 недель с нагрузочной дозой 3000 мг каркаса Tn3 на неделе 4. В аспектах субъекту вводят 1500 мг каркаса Tn3, содержащий SEQ ID NO: 22 или SEQ ID NO: 25, каждые 4 недели с нагрузочной дозой 1500 мг каркаса Tn3 на неделе 2. В аспектах субъекту вводят 3000 мг каркаса Tn3, содержащий SEQ ID NO: 22 или SEQ ID NO: 25, каждые 12 недель с нагрузочной дозой 3000 мг каркаса Tn3 на неделе 4.

[48] Способы лечения или предупреждения по настоящему изобретению включают введение каркаса Tn3 по настоящему изобретению нуждающемуся в этом субъекту. В аспектах способ лечения включает введение эффективного количества каркаса Tn3 нуждающемуся субъекту каждые 2 недели примерно 3 введениями (± 2 введения) с последующим введением каркаса Tn3 каждые 4 недели. В аспектах способ лечения включает введение эффективного количества каркаса Tn3 нуждающемуся субъекту на неделе 1, 4 и 12 с последующим введением каркаса Tn3 каждые 12 недель. В аспектах способ лечения включает введение от примерно 1400 мг до 1600 мг каркаса Tn3 нуждающемуся субъекту каждые 2 недели примерно 3 введениями (± 2 введения) с последующим введением каркаса Tn3 каждые 4 недели. В аспектах способ лечения включает введение от примерно 2000 мг до 4000 мг каркаса Tn3 нуждающемуся субъекту на неделе 1, 4 и 12 с последующим введением каркаса Tn3 каждые 12 недель. В аспектах способ лечения включает введение примерно 1500 мг каркаса Tn3 нуждающемуся субъекту каждые 2 недели примерно 3 введениями (± 2 введения) с последующим введением каркаса Tn3 каждые 4 недели. В аспектах способ лечения включает введение примерно 3000 мг каркаса Tn3 нуждающемуся субъекту на неделе 1, 4 и 12 с последующим введением каркаса Tn3 каждые 12 недель. В аспектах введения продолжают каждые 4 недели до примерно 1 года, 2 лет, 3 лет, 4 лет или 5 лет. В аспектах введения каркаса Tn3 продолжают до самой смерти субъекта. Любое из вышеупомянутых введений может отклоняться на примерно 0-5 дней, 0-4 дня, 0-3 дня, 0-2 дня или на примерно 1 день.

[49] 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 нуждающемуся в этом субъекту 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 при необходимости. В аспектах нуждающемуся в этом субъекту вводят 1500 мг каркаса Tn3 в день 1, день 15 (± 1 день) и день 29 (± 3 дня) после начала лечения. В аспектах нуждающемуся в этом субъекту вводят 1500 мг каркаса Tn3 в день 1 и день 57 (± 3 дня) после начала лечения. В аспектах нуждающемуся в этом субъекту 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 при необходимости. В аспектах нуждающемуся в этом субъекту вводят 3000 мг каркаса Tn3 в день 1, день 15 (± 1 день) и день 29 (± 3 дня) после начала лечения. В аспектах нуждающемуся в этом субъекту вводят 3000 мг каркаса Tn3 в день 1 и день 57 (± 3 дня) после начала лечения, а затем каждые 6 месяцев при необходимости.

[50] В аспектах нуждающийся в этом субъект получает дозу каркаса Tn3 в день 1, день 15 (± 1 день), день 29 (± 3 дня), день 57 (± 3 дня), день 85 (± 3 дня), день 113 (± 3 дня) и день 141 (± 3 дня). В аспектах нуждающийся в этом субъект получает эффективную дозу каркаса Tn3 в день 169 (± 3 дня), день 197 (± 3 дня), день 225 (± 3 дня), день 253 (± 3 дня), день 281 (± 3 дня).

[51] В аспектах нуждающемуся в этом субъекту вводят эффективную дозу каркаса Tn3 один раз каждые 2-4 недели. В аспектах нуждающемуся в этом субъекту вводят эффективную дозу каркаса Tn3 один раз каждые 2 недели, 4 недели или 12 недель. В аспектах нуждающемуся в этом субъекту вводят 1500 мг каркаса Tn3 один раз каждые 2 недели по меньшей мере 3 дозами, один раз каждые 4 недели по меньшей мере 4 дозами, один раз каждые 4 недели по меньшей мере 5 дозами или их комбинацией. В аспектах нуждающемуся в этом субъекту вводят 3000 мг каркаса Tn3 один раз каждые 2 недели по меньшей мере 3 дозами, один раз каждые 4 недели по меньшей мере 4 дозами, один раз каждые 4 недели по меньшей мере 5 дозами или их комбинацией. В аспектах нуждающемуся в этом субъекту вводят эффективную дозу каркаса Tn3 в виде индукционной дозы, а затем в виде поддерживающей дозы. В аспектах 3000 мг каркаса Tn3 вводят каждые 3 месяца. В аспектах 3000 мг каркаса Tn3 вводят каждые 12 недель.

[52] В аспектах каркас Tn3 вводят в дозе примерно 1500 мг один раз примерно каждые 2 недели по меньшей мере 2 дозами, а затем вводят примерно один раз в месяц. В аспектах каркас Tn3 вводят в дозе примерно 1500 мг один раз примерно каждые 2 недели по меньшей мере 3 дозами, а затем вводят примерно один раз в месяц. В аспектах каркас Tn3 вводят в дозе примерно 1500 мг один раз примерно каждые 2 недели по меньшей мере 3 дозами, а затем вводят каждые 4 недели. В аспектах каркас Tn3 вводят в дозе примерно 1500 мг один раз примерно каждые месяц, один раз примерно каждые два месяца или один раз примерно каждые три месяца. В аспектах каркас Tn3 вводят в дозе примерно 3000 мг один раз примерно каждые месяц, один раз примерно каждые два месяца или один раз примерно каждые три месяца. В аспектах каркас Tn3 вводят двумя или больше дозами. В аспектах субъекту вводят 1500 мг каркаса Tn3 по настоящему изобретению каждые 4 недели с нагрузочной дозой 1500 мг каркаса Tn3 на неделе 2. В аспектах субъекту вводят 3000 мг каркаса Tn3 по настоящему изобретению каждые 12 недель с нагрузочной дозой 3000 мг каркаса Tn3 на неделе 4. В аспектах субъекту вводят 1500 мг каркаса Tn3, содержащего SEQ ID NO: 1, каждые 4 недели с нагрузочной дозой 1500 мг каркаса Tn3 на неделе 2. В аспектах субъекту вводят 3000 мг каркаса Tn3, содержащего SEQ ID NO: 1, каждые 12 недель с нагрузочной дозой 3000 мг каркаса Tn3 на неделе 4. В аспектах субъекту вводят 1500 мг каркаса Tn3, содержащего SEQ ID NO: 22 или SEQ ID NO: 25, каждые 4 недели с нагрузочной дозой 1500 мг каркаса Tn3 на неделе 2. В аспектах субъекту вводят 3000 мг каркаса Tn3, содержащего SEQ ID NO: 22 или SEQ ID NO: 25, каждые 12 недель с нагрузочной дозой 3000 мг каркаса Tn3 на неделе 4.

[53] В аспектах субъекту вводят 1500 мг каркаса Tn3 по настоящему изобретению каждые 4 недели с нагрузочной дозой 1500 мг каркаса Tn3 на неделе 2. В аспектах

субъекту вводят 3000 мг каркаса Tn3, содержащего SEQ ID NO: 1, каждые 12 недели с нагрузочной дозой 3000 мг каркаса Tn3 на неделе 4. В аспектах субъекту вводят 3000 мг каркаса Tn3, содержащего SEQ ID NO: 22 и/или SEQ ID NO: 25, каждые 12 недели с нагрузочной дозой 3000 мг каркаса Tn3 на неделе 4. В аспектах субъекту вводят 3000 мг каркаса Tn3, содержащего SEQ ID NO: 1, каждые 12 недели с нагрузочной дозой 3000 мг каркаса Tn3 на неделе 4. В аспектах субъекту вводят 1500 мг каркаса Tn3, содержащего SEQ ID NO: 22 или SEQ ID NO: 25, каждые 4 недели с нагрузочной дозой 1500 мг каркаса Tn3 на неделе 2. В аспектах субъекту вводят 3000 мг каркаса Tn3, содержащего SEQ ID NO: 22 или SEQ ID NO: 25, каждые 12 недели с нагрузочной дозой 3000 мг каркаса Tn3 на неделе 4.

Способы лечения

[54] В аспектах в данном документе способы направлены на лечение SS. В аспектах способ включает введение каркаса Tn3 по настоящему изобретению. В аспектах каркас Tn3 используют для лечения SS. В аспектах каркас Tn3 вводят нуждающемуся в этом субъекту для лечения SS с использованием любой из схем введения дозы, раскрываемых в данном документе. В аспектах каркас Tn3 вводят в дозе примерно 1500 мг один раз примерно каждые 2 недели по меньшей мере 2 дозами, а затем вводят примерно один раз в месяц. В аспектах каркас Tn3 вводят в дозе примерно 1500 мг один раз примерно каждые 2 недели по меньшей мере 3 дозами, а затем вводят примерно один раз в месяц. В аспектах каркас Tn3 вводят в дозе примерно 1500 мг один раз примерно каждые месяц, один раз примерно каждые два месяца или один раз примерно каждые три месяца. В аспектах каркас Tn3 вводят в дозе примерно 3000 мг один раз примерно каждые месяц, один раз примерно каждые два месяца или один раз примерно каждые три месяца. В аспектах каркас Tn3 вводят двумя или больше дозами.

[55] В аспектах способ включает лечение пациента с SS. В аспектах способ включает лечение пациента с SS с индексом активности заболевания при синдроме Шегрена (ESSDAI) Европейской лиги по борьбе с ревматизмом (EULAR) примерно 1, примерно 2, примерно 3, примерно 5, примерно 5, примерно 6, примерно 7, примерно 8, примерно 9, примерно 10, примерно 15, примерно 20, примерно 25, примерно 30, примерно 40, примерно 50, примерно 60, примерно 70, примерно 80, примерно 90, примерно 100 или больше. В аспектах способ включает лечение пациента с SS с баллом сообщаемого пациентом с синдромом Шегрена индекса (ESSPRI) EULAR примерно 1, примерно 2, примерно 4, примерно 5, примерно 6, примерно 7, примерно 8, примерно 9, примерно 10, примерно 15, примерно 20 или больше.

[56] В аспектах способ включает лечение нуждающегося в этом пациента. В аспектах способ включает лечение пациента с SS. В аспектах способ включает лечение пациента с SS с умеренной системной активностью заболевания. В аспектах способ включает лечение пациента с SS с высокой системной активностью заболевания. В аспектах способ включает лечение пациента с SS с умеренной-высокой системной активностью заболевания. В аспектах способ включает лечение пациента с SS с

умеренной-высокой системной активностью заболевания путем введения каркаса Tn3 в любой дозе по любой схеме, раскрываемой в данном документе. В аспектах умеренная-высокая системная активность заболевания может быть определена по ESSDAI ≥ 5 . В аспектах способ включает лечение пациента с SS с умеренными-высокими (или тяжелыми) субъективными симптомами путем введения каркаса Tn3. В аспектах умеренные-высокие (или тяжелые) субъективные симптомы могут определяться по баллу сообщаемого пациентом с синдромом Шегрена индекса (ESSPRI) EULAR ≥ 5 и остаточному стимулированному току слюны, но с легкой системной активностью заболевания, определенной по баллу ESSDAI < 5 . В аспектах каркас Tn3 вводят в дозе 1500 мг. В аспектах каркас Tn3 вводят в дозе 3000 мг.

Оценивание

[57] В аспектах субъекта оценивают. В аспектах оценивание может происходить в любой момент до, во время или после введения каркаса Tn3. Оценивание может происходить в любой момент до, во время или после введения каркаса Tn3. В аспектах оценивание выполняют до введения. В аспектах оценивание выполняют во время введения. В аспектах оценивание выполняют после введения.

[58] Любое из описанных ниже оцениваний может происходить в любое время. В аспектах субъекта оценивают поминутно, ежечасно, ежедневно, еженедельно, ежемесячно или ежегодно. В аспектах оценивание проводят дважды в день, раз в две недели, раз в два месяца или раз в полгода. В аспектах оценивание выполняют от 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, 125, 130, 135, 140, 141, 145, 150, 155, 160, 165, 169, 170, 180, 190, 197, 200, 205, 210, 215, 220, 225, 230, 235, 240, 250, 252, 253, 255, 260, 265, 270, 280, 281, 290, 291, 292, 293, 294, 295, 296, 297, 298, 299, 300, 301, 302, 303, 304, 305, 306, 307, 308, 309, 310, 311, 312, 313, 314, 315, 316, 317, 318, 319, 320, 321, 322, 323, 324, 325, 326, 327, 328, 329, 330, 331, 332, 333, 334, 335, 336, 337, 338, 339, 340, 341, 342, 343, 344, 345, 346, 347, 348, 349, 350, 351, 352, 353, 354, 355, 356, 357, 358, 359, 360, 361, 362, 363, 364 или до примерно дня 365 ± 7 дней после лечения.

[59] В аспектах лечение SS может быть охарактеризовано уменьшением на по меньшей мере примерно 5%, примерно 10%, примерно 15%, примерно 20%, примерно 30%, примерно 40%, примерно 50%, примерно 60%, примерно 70%, примерно 80%, примерно 90%, примерно 95%, примерно 96%, примерно 97%, примерно 98%, примерно 99% или до примерно 100% клинических симптомов заболевания или нарушения, или уменьшением воспаления или снижением 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 примерно 10%, 15%, 20%, 25%, примерно 30%, примерно 40%, примерно 50%, примерно 60%, примерно 70%, примерно 75%, примерно 80%, примерно 85%, примерно 90%, примерно 95%, примерно 96%, примерно 97%, примерно 98%, примерно 99% или до примерно 100% относительно их уровней до начала лечения каркасом Tn3. Снижение может быть таким, что SS характеризуется как находящееся в ремиссии.

[60] В аспектах эффективность лечения может быть определена с использованием индекса активности заболевания при синдроме Шегрена (ESSDAI) Европейской лиги по борьбе с ревматизмом (EULAR), сообщаемого пациентом с синдромом Шегрена индекса (ESSPRI) EULAR, версии 2 краткого опросника по качеству жизни из 36 пунктов (SF-36v2), функционального оценивания терапии хронического заболевания - утомляемости (FACIT-Fatigue), сухости полости рта и глазной сухости по визуальной аналоговой шкале (VAS), Patient-Reported Outcomes Measurement Information System® (профиль PROMIS-29 v2.1), индекса поражения поверхности глаз (OSDI), общего впечатления пациента об изменении (PGIC), общего впечатления пациента о тяжести (PGIS), измерения стимулированного тока слюны, теста Ширмера, оценивания по 28 суставам, общего впечатления врача о тяжести заболевания, клинического индекса активности заболевания при синдроме Шегрена (ClinESSDAI) EULAR и их комбинаций. В аспектах эффективность лечения может быть измерена с использованием оцениваний, которые являются инструментами оценки сообщаемых пациентом исходов (PRO).

Системная активность заболевания и исходы, сообщаемые пациентами
ESSDAI

[61] В аспектах оценивание предусматривает ESSDAI. ESSDAI представляет собой индекс системной активности заболевания, который включает определения активности заболевания по органам (см. Seror R, Ravaud P, Bowman SJ, Baron G, Tzioufas A, Theander E, et al; EULAR Sjögren's Task Force. EULAR Sjögren's syndrome disease activity index: development of a consensus systemic disease activity index for primary Sjögren's syndrome. *Ann Rheum Dis.* 2010;69(6):1103-9, которая включена в данный документ посредством ссылки). По ESSDAI оценивают активность заболевания в 12 доменах (кожный, респираторный (легочный), почечный, суставной, мышечный, периферическая нервная система, центральная нервная система, гематологический, железистый, конституциональный, лимфаденопатический и биологический). Показатели каждого домена получали с помощью множественного регрессионного моделирования с использованием общей оценки врачом активности в качестве золотого стандарта.

[62] Каждый домен получает показатель от 1 (биологический домен) до 6 (мышечный домен) и имеет 3 или 4 уровня активности в каждом домене, варьируя от 0 (отсутствие активности) до 3 (высокая активность).

[63] В аспектах следующим доменам присуждают баллы, но они могут не вносить вклад в минимальный балл ESSDAI, равный 5, необходимый для включения в исследование по настоящему изобретению: периферическая нервная система, центральная

нервная система и легочная система.

[64] Теоретический диапазон значений для ESSDAI составляет от 0 до 123, при этом финальный балл рассчитывают следующим образом:

финальный балл=сумма баллов всех 12 доменов

Балл домена=уровень активности × показатель домена

Статус низкой активности заболевания определяют как $ESSDAI < 5$, умеренной активности заболевания как $5 \leq ESSDAI \leq 13$ и высокой активности заболевания как $ESSDAI \geq 14$.

[65] В аспектах определяют изменение ESSDAI по сравнению с исходным уровнем. В аспектах исходный балл ESSDAI снижается на по меньшей мере примерно 1, 2, 3, 4 или 5 пунктов после лечения композицией, представленной в данном документе. В аспектах исходный балл ESSDAI снижается на 3 пункта после лечения композицией, представленной в данном документе. В аспектах исходный балл ESSDAI снижается на 4 пункта после лечения композицией, представленной в данном документе. В аспектах после лечения балл ESSDAI составляет ≤ 2 , ≤ 5 или ≤ 13 . Введение каркаса Tn3 по настоящему изобретению может быть эффективным в снижении балла ESSDAI на по меньшей мере примерно или по большей мере примерно 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 15, 18 или 20 пунктов по сравнению с исходным баллом ESSDAI до введения. Введение каркаса Tn3 по настоящему изобретению может быть эффективным в снижении балла ESSDAI на по меньшей мере примерно или по большей мере примерно 1-5, 3-5, 5-8, 5-10 или 10-15 пунктов по сравнению с исходным баллом ESSDAI до введения. В аспектах введение каркаса Tn3 по настоящему изобретению является эффективным в снижении балла ESSDAI на по меньшей мере примерно 6 пунктов. В аспектах введение каркаса Tn3 по настоящему изобретению является эффективным в снижении балла ESSDAI на по меньшей мере примерно 6,3 пункта.

[66] Балл ESSDAI может относиться к абсолютному значению или относительному значению. Например, относительное значение может охватывать разницу между субъектом, получающим лечение каркасом Tn3 по настоящему изобретению, и субъектом, получающим лечение плацебо-контролем. В аспектах балл ESSDAI относится к абсолютному значению, например, к снижению ESSDAI по сравнению с исходным уровнем или уровнем, определенным до лечения. В аспектах балл ESSDAI относится к относительному значению. Относительное значение может относиться к разнице между баллом ESSDAI у субъектов, получавших лечение каркасом Tn3, и у субъектов, получавших лечение контролем. В аспектах относительное значение представляет собой разницу среднего, рассчитанного методом наименьших квадратов, между субъектами, получавшими лечение каркасом Tn3, и субъектами, получавшими лечение контролем.

[67] В аспектах субъект, которому вводят каркас Tn3 по настоящему изобретению, достигает снижения ESSDAI на 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9 или 10 пунктов по сравнению с ESSDAI до введения (например, исходный уровень). В аспектах субъект, которому вводят каркас Tn3 по настоящему изобретению, достигает снижения ESSDAI на 6,4 пункта по

сравнению с его ESSDAI до введения (например, исходный уровень).

[68] В аспектах оценивание ESSDAI в отношении каркаса Tn3 может быть осуществлено через примерно 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, 48 недель, 49 недель, 50 недель, 51 неделю, 52 недели или по меньшей мере примерно 53 недели после начала лечения. В аспектах оценивание ESSDAI в отношении каркаса Tn3 может быть осуществлено в примерно день 1, день 29 ± 3 , день 57 ± 3 , день 85 ± 3 , день 113 ± 3 , день 141 ± 3 , день 169 ± 3 , день 197 ± 3 , день 225 ± 3 , день 253 ± 3 , день 281 ± 3 , день 309 ± 7 и день 365 ± 7 после начала лечения.

ClinESSDAI

[69] В аспектах оценивание предусматривает клинический индекс активности заболевания при синдроме Шегрена (ClinESSDAI) EULAR. ClinESSDAI представляет собой валидированный индекс активности заболевания SS, основанный на ESSDAI, который исключает биологический домен и присваивает различные показатели каждого домена. ClinESSDAI был разработан в попытке уменьшить возможные ассоциации между биомаркерами В-клеток, измеряемыми биологическим доменом ESSDAI, и измерениями клинической активности. Теоретический диапазон значений для ClinESSDAI составляет от 0 до 135, и, как и в ESSDAI, статус низкой активности определяется как < 5 , умеренной активности - как $5 \leq \text{ClinESSDAI} \leq 13$ и высокой активности - как ≥ 14 . ClinESSDAI был валидирован и показал, что хорошо коррелирует с ESSDAI и считается применимым инструментом для выявления изменения, не зависящего от биологического эффекта лекарственного средства. В аспектах определяют изменение ClinESSDAI по сравнению с исходным уровнем. В аспектах исходный балл ClinESSDAI снижается на по меньшей мере примерно 1, 2, 3, 4 или 5 пунктов после лечения композицией, представленной в данном документе. В аспектах после лечения балл ClinESSDAI составляет ≤ 2 , ≤ 5 или ≤ 13 .

[70] В аспектах оценивание ClinESSDAI в отношении каркаса Tn3 может быть осуществлено через примерно 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, 48 недель, 49 недель, 50 недель, 51 неделю, 52 недели или по меньшей мере примерно 53 недели после начала лечения. В

аспектах оценивание ClinESSDAI в отношении каркаса Tn3 может быть осуществлено в примерно день 85 ± 3 , день 169 ± 3 и день 309 ± 7 после начала лечения.

ESSPRI

[71] В аспектах оценивание предусматривает ESSPRI (см. Seror R, Ravaud P, Mariette X, Bootsma H, Theander E, Hansen A, et al. EULAR Sjögren's Task Force. EULAR Sjögren's Syndrome Patient Reported Index (ESSPRI): development of a consensus patient index for primary Sjögren's syndrome. *Ann Rheum Dis.* 2011;70(6):968-72, которая включена в данный документ посредством ссылки). ESSPRI представляет собой инструмент самооценки, который был разработан в многоцентровой международной когорте из 230 пациентов. В ESSPRI применяют цифровую аналоговую шкалу от 0 до 10 (варьирующуюся от 0 [отсутствие симптомов] до 10 [максимальная возможная тяжесть]), по одной для оценивания каждого из 3 доменов: сухость, утомляемость и боль (суставная и/или мышечная). Показатели областей являются идентичными, и среднее баллов по 3 доменам представляет собой финальный балл. В каждом вопросе указывается период отзыва «последние 2 недели». В аспектах субъекты популяции № 2 достигают ответа ESSPRI, определяемого как снижение на ≥ 1 пункт или 15% от исходного уровня балла ESSPRI без преждевременного прекращения приема каркаса Tn3 и без получения терапии спасения. В аспектах исходный балл ESSPRI снижается на примерно 3%, 5%, 8%, 10%, 20%, 30%, 40%, 50%, 60%, 70%, 80%, 90%, 95%, 96%, 97%, 98%, 99% или до примерно 100%. В аспектах балл ESSPRI после лечения составляет 0, 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8 или 9. В аспектах балл ESSPRI после лечения снижается на по меньшей мере примерно 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8 или 9 пунктов по сравнению с баллом ESSPRI до лечения.

[72] В аспектах оценивание ESSPRI в отношении каркаса Tn3 может быть осуществлено через примерно 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, 48 недель, 49 недель, 50 недель, 51 неделю, 52 недели или по меньшей мере примерно 53 недели после начала лечения. В аспектах оценивание ESSPRI в отношении каркаса Tn3 может быть осуществлено в примерно день 1, день 29 ± 3 , день 57 ± 3 , день 85 ± 3 , день 113 ± 3 , день 141 ± 3 , день 169 ± 3 , день 197 ± 3 , день 225 ± 3 , день 253 ± 3 , день 281 ± 3 , день 309 ± 7 и день 365 ± 7 после начала лечения.

Функциональное оценивание терапии хронического заболевания (FACIT) - утомляемости

[73] В аспектах оценивание предусматривает шкалу (FACIT)-Fatigue. Шкала (FACIT)-Fatigue представляет собой заполняемый субъектом опросник из 13 пунктов, используемый для оценки влияния утомляемости. Период отзыва по шкале (FACIT)-

Fatigue составляет примерно 7 дней. Ответы на вопросы шкалы (FACIT)-Fatigue варьируются от 0 (совсем нет) до 4 (очень сильно). Для подсчета общего балла отрицательно определенные пункты обращают путем вычитания ответа из «4». Итоговые баллы представляют собой сумму ответов и варьируются от 0 до 52. Более высокие баллы свидетельствуют о более высоком качестве жизни (QoL). В аспектах можно определить изменение по сравнению с исходным уровнем в (FACIT)-Fatigue. В аспектах способ, в котором субъекту вводят каркас Tn3, имеет более высокий балл (FACIT)-Fatigue по сравнению с сопоставимым способом, в котором субъекту не вводят каркас Tn3.

[74] В аспектах оценивание балла (FACIT)-Fatigue в отношении каркаса Tn3 может быть осуществлено через примерно 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, 48 недель, 49 недель, 50 недель, 51 неделю, 52 недели или по меньшей мере примерно 53 недели после начала лечения. В аспектах оценивание балла (FACIT)-Fatigue в отношении каркаса Tn3 может быть осуществлено в примерно день 1, день 29 ± 3 , день 57 ± 3 , день 85 ± 3 , день 113 ± 3 , день 141 ± 3 , день 169 ± 3 , день 197 ± 3 , день 225 ± 3 , день 253 ± 3 , день 281 ± 3 , день 309 ± 7 и день 365 ± 7 после начала лечения.

Индекс поражения поверхности глаз (OSDI[®])

[75] В аспектах оценивание может предусматривать OSDI. OSDI представляет собой обоснованный и надежный инструмент для оценивания влияния на функции, связанные со зрением, и тяжести заболевания сухого глаза (норма, легкое, умеренное и тяжелое). Период отзыва OSDI составляет 1 неделю. Оценивание OSDI может состоять из 12 вопросов, которые врач задает субъекту и отмечает кружочком цифру, которая лучше всего соответствует каждому вопросу. Ответы на каждый вопрос варьируются от 0 (ни разу) до 4 (постоянно). Балл OSDI рассчитывают как (сумма баллов за ответы на вопросы)/(количество вопросов, на которые получены ответы) $\times 25$, что варьируется от 0 до 100, при этом более высокие баллы означают большую инвалидность. В аспектах определяют изменение OSDI по сравнению с исходным уровнем.

[76] В аспектах оценивание OSDI в отношении каркаса Tn3 может быть осуществлено через примерно 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, 48 недель, 49 недель, 50 недель, 51

неделю, 52 недели или по меньшей мере примерно 53 недели после начала лечения. В аспектах оценивание OSDI в отношении каркаса Tn3 может быть осуществлено в примерно день 1, день 29 ± 3 , день 57 ± 3 , день 85 ± 3 , день 113 ± 3 , день 141 ± 3 , день 169 ± 3 , день 197 ± 3 , день 225 ± 3 , день 253 ± 3 , день 281 ± 3 , день 309 ± 7 и день 365 ± 7 после начала лечения.

Общее впечатление пациента о тяжести (PGIS)

[77] В аспектах оценивание предусматривает заполнение PGIS. PGIS представляет собой один пункт, предназначенный для отражения восприятия субъектом общей тяжести симптомов за последнюю неделю по 5-балльной шкале ответов (отсутствует, легкий, умеренный, тяжелый или очень тяжелый). В аспектах балл PGIS снижается после введения каркаса Tn3 по настоящему изобретению. Снижение может составлять от примерно 1, 2, 3, 4 или до примерно 5 пунктов.

[78] В аспектах оценивание PGIS в отношении каркаса Tn3 может быть осуществлено через примерно 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, 48 недель, 49 недель, 50 недель, 51 неделю, 52 недели или по меньшей мере примерно 53 недели после начала лечения. В аспектах оценивание PGIS в отношении каркаса Tn3 может быть осуществлено в примерно день 1, день 29 ± 3 , день 57 ± 3 , день 85 ± 3 , день 113 ± 3 , день 141 ± 3 , день 169 ± 3 , день 197 ± 3 , день 225 ± 3 , день 253 ± 3 , день 281 ± 3 , день 309 ± 7 и день 365 ± 7 после начала лечения.

Общее впечатление врача о тяжести заболевания

[79] В аспектах оценивание может предусматривать общее впечатление врача о тяжести заболевания. Общее впечатление врача о тяжести заболевания может предусматривать общее оценивание тяжести заболевания SS. PGIS может оцениваться по категориальной шкале ответов из 5 пунктов (отсутствует, легкое, умеренное, тяжелое или очень тяжелое). В аспектах определяют изменение по сравнению с исходным уровнем в общем впечатлении врача о тяжести заболевания. В аспектах балл общего впечатления врача о тяжести заболевания снижается после введения каркаса Tn3 по настоящему изобретению. Снижение может составлять от примерно 1, 2, 3, 4 или до примерно 5 пунктов.

[80] В аспектах оценивание общего впечатления врача о тяжести заболевания в отношении каркаса Tn3 может быть осуществлено через примерно 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, 48 недель, 49 недель, 50 недель, 51 неделю, 52 недели или по меньшей мере примерно 53 недели после начала лечения. В аспектах оценивание общего впечатления врача о тяжести заболевания в отношении каркаса Tn3 осуществляют в примерно день 1, день 15 ± 1 , день 29 ± 3 , день 57 ± 3 , день 85 ± 3 , день 113 ± 3 , день 141 ± 3 , день 169 ± 3 , день 197 ± 3 , день 225 ± 3 , день 253 ± 3 , день 281 ± 3 , день 309 ± 7 и день 365 ± 7 после начала лечения.

Составной индекс

[81] В аспектах оценивание предусматривает определение составного индекса. Составной индекс может быть определен как улучшение ESSDAI-3 (т. е. снижение на 3 балла) или улучшение ESSPRI-1 (т. е. ≥ 1 пункта или снижение на 15% от исходного уровня балла ESSPRI) плюс отсутствие ухудшения общего впечатления врача о тяжести заболевания по сравнению с исходным уровнем.

[82] В аспектах оценивание составного индекса в отношении каркаса Tn3 может быть осуществлено через примерно 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, 48 недель, 49 недель, 50 недель, 51 неделю, 52 недели или по меньшей мере примерно 53 недели после начала лечения. В аспектах оценивание составного индекса для каркаса Tn3 может быть осуществлено в примерно день 85 ± 3 , день 169 ± 3 и день 309 ± 7 после начала лечения.

Оценивание по 28 суставам

[83] В аспектах оценивание может предусматривать подсчет по 28 суставам. Подсчет по 28 суставам может предусматривать оценивание следующих суставов на предмет болезненности и припухлости: левое и правое плечо, локоть, запястье, пястно-фаланговые (MCP)1, MCP2, MCP3, MCP4, MCP5, проксимальные межфаланговые (PIP)1, PIP2, PIP3, PIP4, PIP5 суставы верхних конечностей, а также левое и правое колено нижних конечностей. Каждый из 28 суставов может быть оценен на наличие синовита. В начале подсчета по 28 суставам (до оценивания болезненности и припухлости) субъекта можно спросить, испытывал ли он или испытывает ли он боль в любом из 28 суставов.

[84] В аспектах оценивание подсчета по 28 суставам для каркаса Tn3 может быть осуществлено через примерно 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, 48 недель, 49 недель, 50 недель, 51 неделю, 52 недели или по меньшей мере примерно 53 недели после начала лечения. В аспектах оценивание подсчета по 28 суставам для каркаса Tn3 может быть осуществлено в примерно день 1, день 29 ± 3 , день 57 ± 3 , день 85 ± 3 , день 113 ± 3 , день 141 ± 3 , день 169 ± 3 , день 197 ± 3 , день 225 ± 3 , день 253 ± 3 , день 281 ± 3 , день 309 ± 7 и день 365 ± 7 после начала лечения.

Функция слюнных и слезных желез

Общий стимулированный ток слюны

[85] В аспектах оценивание предусматривает определение общего стимулированного тока слюны. Общий стимулированный ток слюны может быть измерен для объективной оценки функциональных изменений в слюнных железах. Субъекты, получающие стандартное лечение ксеростомии на момент скрининга, должны прекратить прием пилокарпина или цевимелина за по меньшей мере 12 часов и искусственной слюны по меньшей мере за 3 часа до сбора слюны. Субъектам не следует есть и пить за по меньшей мере 90 минут до сбора слюны. Чтобы свести к минимуму суточные колебания, необходимо стараться собирать слюну в одно и то же время суток во всех последующих оцениваниях.

[86] При иллюстративном измерении скорости общего стимулированного тока слюны квадрат парапленки размером примерно 5×5 см сворачивают и дают субъекту для жевания, в виде жевательной резинки, со скоростью примерно 60 жевательных движений в минуту. Субъект должен сидеть прямо, с открытыми глазами и слегка наклоненной вперед головой и начать жевать парапленку в течение 60 секунд, после чего всю собранную слюну следует сплюнуть в дополнительную (предварительно не взвешенную) пробирку Falcon, не вынимая парапленку изо рта. Этот первый сбор слюны знакомит субъекта с процедурой. Затем следуют три цикла сбора слюны, каждый после 20-секундного жевания, в предварительно взвешенную пробирку Falcon. Эти циклы являются непрерывными, но отсчет времени должен быть остановлен во время сбора слюны и возобновлен сразу же после осаждения слюны в предварительно взвешенную пробирку Falcon, чтобы общее время стимуляции составило 60 секунд. Если сбор слюны в течение 60 секунд невозможен из-за неспособности субъектов, следует записать общее время сбора. Общее количество собранной стимулированной слюны оценивают путем вычитания конечной массы пробирки из массы до сбора. В аспектах определяют изменение общего стимулированного тока слюны по сравнению с исходным уровнем. В аспектах скорость нестимулированного тока слюны после лечения составляет $> 0,1$ мл/мин у субъектов популяции № 1.

[87] В аспектах оценивание стимулированного тока слюны в отношении каркаса Tn3 может быть осуществлено через примерно 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, 48 недель, 49 недель, 50 недель, 51 неделю, 52 недели или по меньшей мере примерно 53 недели после начала лечения. В аспектах оценивание стимулированного тока слюны в отношении каркаса Tn3 может быть осуществлено в примерно день 1, день 85 ± 3 , день 169 ± 3 , день 253 ± 3 , день 309 ± 7 и день 365 ± 7 после начала лечения.

Сухость полости рта и глазная сухость по визуальной аналоговой шкале (VAS)

[88] В аспектах оценивание предусматривает определение сухости полости рта и глазной сухости (VAS). В этих 2 инструментах используют непрерывную 100-мм VAS, от 0 мм (наилучшее состояние) до 100 мм (наихудшее состояние) для оценки изменения тяжести сухости полости рта и глазной сухости. Респондента просят провести линию, перпендикулярную линии VAS, в точке, отражающей интенсивность симптома. Сухость ротовой полости по VAS может оценивать вопрос «Насколько сухим вы чувствуете свой рот большую часть времени» (совсем не сухой - 0 мм; очень сухой - 100 мм). Сухость глаз по VAS может оценивать вопрос «Насколько сухими чувствуете свои глаза большую часть времени» (совсем не сухими - 0 мм; очень сухими - 100 мм). В аспектах исходный балл сухости полости рта и глазной сухости (VAS) снижается на примерно 3%, 5%, 10%, 20%, 30%, 40%, 50%, 60%, 70%, 80%, 90% или до примерно 100% по сравнению баллом VAS субъекта до введения каркаса Tn3.

[89] В аспектах оценивание VAS в отношении каркаса Tn3 может быть осуществлено через примерно 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, 48 недель, 49 недель, 50 недель, 51 неделю, 52 недели или по меньшей мере примерно 53 недели после начала лечения. В аспектах оценивание VAS в отношении каркаса Tn3 может быть осуществлено в примерно день 1, день 29 ± 3 , день 57 ± 3 , день 85 ± 3 , день 113 ± 3 , день 141 ± 3 , день 169 ± 3 , день 197 ± 3 , день 225 ± 3 , день 253 ± 3 , день 281 ± 3 , день 309 ± 7 и день 365 ± 7 после начала лечения.

Тест Ширмера

[90] В аспектах можно проводить тест Ширмера без местной анестезии. Тест Ширмера измеряет функцию слезной железы. В тесте Ширмера могут использоваться калиброванные полоски из нетоксичной фильтровальной бумаги для измерения тока слез. Один конец полоски помещают под нижнее веко. Измерения должны проводиться

одновременно на обоих глазах. После размещения полоски субъектов просят держать глаза мягко закрытыми в течение 5 минут, после чего полоски удаляют из под век и регистрируют степень смачивания каждой из полосок. В аспектах может быть определено изменение по сравнению с исходным уровнем в тесте Ширмера. В аспектах балл после лечения составляет > 5 мм/5 мин по меньшей мере на одном глазу.

[91] В аспектах оценивание в рамках теста Ширмера в отношении каркаса Tn3 может быть осуществлено через примерно 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, 48 недель, 49 недель, 50 недель, 51 неделю, 52 недели или по меньшей мере примерно 53 недели после начала лечения. В аспектах оценивание в рамках теста Ширмера в отношении каркаса Tn3 может быть осуществлено в примерно день 1, день 85 ± 3 , день 169 ± 3 , день 253 ± 3 , день 309 ± 7 и день 365 ± 7 после начала лечения.

Субъективные жалобы

Общее впечатление пациента об изменении (PGIC)

[92] В аспектах оценивание предусматривает PGIC. PGIC представляет собой один пункт, предназначенный для отражения восприятия субъектом изменений в общей тяжести симптомов после начала приема исследуемого лекарственного препарата. Изменение тяжести симптомов оценивают с использованием шкалы из 5 пунктов (значительно лучше, немного лучше, без изменений, немного хуже или значительно хуже). В аспектах определяют изменение PGIC по сравнению с исходным уровнем.

[93] В аспектах оценивание PGIC в отношении каркаса Tn3 может быть осуществлено через примерно 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, 48 недель, 49 недель, 50 недель, 51 неделю, 52 недели или по меньшей мере примерно 53 недели после начала лечения. В аспектах оценивание PGIC для каркаса Tn3 может быть осуществлено в примерно день 15 ± 1 , день 29 ± 3 , день 57 ± 3 , день 85 ± 3 , день 113 ± 3 , день 141 ± 3 , день 169 ± 3 , день 197 ± 3 , день 225 ± 3 , день 253 ± 3 , день 281 ± 3 , день 309 ± 7 и день 365 ± 7 после начала лечения.

Балл физического компонента и балл умственного компонента версии 2 краткого опросника по качеству жизни из 36 пунктов (SF36v2)

[94] В аспектах оценивание предусматривает профиль SF-36v2. SF-36v2 (острый отзыв) представляет собой оценивание общего состояния здоровья из 36 пунктов, что фиксирует информацию о 8 доменах здоровья: физическое функционирование, ролевое физическое функционирование, боль в организме, общее состояние здоровья, жизнеспособность, социальное функционирование, эмоциональная роль и умственное здоровье. SF-36v2 обеспечивает баллы по каждому домену, а также 2 психометрически обоснованных суммарных балла - балла физического компонента и балла умственного компонента. Период отзыва для острой версии составляет одну неделю (т. е. «последняя неделя»). В аспектах определяют изменение по сравнению с исходным уровнем в балле физического компонента и балле умственного компонента SF36v2.

[95] В аспектах оценивание профиля 36v2 в отношении каркаса Tn3 может быть осуществлено через примерно 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, 48 недель, 49 недель, 50 недель, 51 неделю, 52 недели или по меньшей мере примерно 53 недели после начала лечения. В аспектах оценивание профиля 36v2 в отношении каркаса Tn3 может быть осуществлено в примерно день 1, день 29 ± 3 , день 57 ± 3 , день 85 ± 3 , день 113 ± 3 , день 141 ± 3 , день 169 ± 3 , день 197 ± 3 , день 225 ± 3 , день 253 ± 3 , день 281 ± 3 , день 309 ± 7 и день 365 ± 7 после начала лечения.

Patient-Reported Outcomes Measurement Information System[®] (профиль PROMIS-29)

[96] В аспектах оценивание предусматривает профиль PROMIS-29. PROMIS-29 оценивает 7 доменов (депрессия, тревога, физическая функция, болевые ощущения, утомляемость, нарушения сна и способность участвовать в социальных ролях и мероприятиях) с 4 вопросами в каждом домене. Оценивание доменов проводят за последние 7 дней, за исключением физической функции, для которой временные рамки не указаны. В аспектах субъект, получающий лечение, имеет улучшенный балл по PROMIS-29 по сравнению с сопоставимым в остальном способом, при этом субъекту сопоставимого в остальном способа не вводят каркас Tn3.

[97] В аспектах оценивание профиля PROMIS-29 в отношении каркаса Tn3 может быть осуществлено через примерно 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, 48 недель, 49 недель, 50

недель, 51 неделю, 52 недели или по меньшей мере примерно 53 недели после начала лечения. В аспектах оценивание профиля PROMIS-29 в отношении каркаса Tn3 может быть осуществлено в примерно день 1, день 29 ± 3 , день 57 ± 3 , день 85 ± 3 , день 113 ± 3 , день 141 ± 3 , день 169 ± 3 , день 197 ± 3 , день 225 ± 3 , день 253 ± 3 , день 281 ± 3 , день 309 ± 7 и день 365 ± 7 после начала лечения.

Фармакокинетический (ПК) анализ

[98] В аспектах способ, представленный в данном документе, может включать определение концентрации каркаса Tn3 у нуждающегося в этом субъекта после введения. В аспектах способ предусматривает фармакокинетическое оценивание. В аспектах образец представляет собой образец крови или образец плазмы, 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, и плазму оценивают на предмет концентрации каркаса Tn3 путем измерения максимальной наблюдаемой концентрации (C_{max}), площади под кривой концентрация-время (AUC), CL и конечного элиминационного периода полувыведения ($t_{1/2}$).

[99] В аспектах оценивание ПК в отношении каркаса Tn3 может быть осуществлено через примерно 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, 48 недель, 49 недель, 50 недель, 51 неделю, 52 недели или по меньшей мере примерно 53 недели после начала лечения. В аспектах оценивание ПК в отношении каркаса Tn3 осуществляют в примерно день 1, день 15 ± 1 , день 29 ± 3 , день 57 ± 3 , день 85 ± 3 , день 113 ± 3 , день 141 ± 3 , день 169 ± 3 , день 197 ± 3 , день 225 ± 3 , день 253 ± 3 , день 281 ± 3 , день 309 ± 7 и день 365 ± 7 после начала лечения.

Иммуногенность

[100] В аспектах оценивание предусматривает определение уровня иммуногенности, если такая имеется, каркаса Tn3. Иммуногенность предусматривает определение наличия антител к лекарственному средству (ADA) каркасу Tn3. Наличие ADA может быть оценено с использованием образца плазмы, полученного от субъекта, которому вводили каркас Tn3. В аспектах ADA не выявляют после введения каркаса Tn3. В аспектах уровни ADA снижаются по сравнению с сопоставимым способом, при этом субъекту сопоставимого в остальном способа не вводят каркас Tn3; например, снижение может составлять примерно 10%, 15%, 20%, 25%, 50%, 60%, 70%, 80%, 90%, 95%, 96%, 97%, 98%, 99% или до 100% по сравнению с уровнями ADA в сопоставимом в остальном способе, при этом субъекту сопоставимого в остальном способа не вводят каркас Tn3.

[101] В аспектах оценивание иммуногенности в отношении каркаса Tn3 может

быть осуществлено через примерно 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, 48 недель, 49 недель, 50 недель, 51 неделю, 52 недели или по меньшей мере примерно 53 недели после начала лечения. В аспектах оценивание иммуногенности в отношении каркаса Tn3 может быть осуществлено в примерно день 1, день 29 ± 3 , день 85 ± 3 , день 169 ± 3 , день 197 ± 3 , день 253 ± 3 , день 309 ± 7 и день 365 ± 7 после начала лечения.

Фармакодинамические показатели и анализ биомаркеров

[102] В аспектах способ предусматривает оценивание фармакодинамических показателей. В аспектах оценивание включает определение результатов следующих биомаркеров, а также их изменений по сравнению с исходным уровнем: аутоантитела к SS-A, SS-B, а также IgG и IgM RF и/или маркеры воспаления (иммуноглобулины, бета-2 микроглобулин, CRP, С3, С4 и свободные легкие цепи в сыворотке). В аспектах сыворотка и плазма могут быть собраны для измерения изменений в исследовательских биомаркерах активности заболевания, таких как провоспалительные цитокины и уровни CXCL13. В аспектах биомаркеры могут включать кровоток, цитометрию для изменений подгрупп Т- и В-клеток, белки слюны и изменения фекального микробиома.

[103] В аспектах образец цельной крови может быть собран для оценивания изменений в количестве, состоянии активации и частоте основных популяций лейкоцитов, включая В- и Т-лимфоциты, с использованием проточной цитометрии.

[104] В аспектах введение каркаса Tn3 по настоящему изобретению снижает уровень определенных популяций В-клеток и плазмобластов/плазмочитов. В аспектах введение каркаса Tn3 снижает уровень популяций Т-клеток и/или других иммунных клеток.

[105] В аспектах каркас Tn3 может обеспечивать по меньшей мере примерно 10%, 15%, 20%, 25%, 50%, 60%, 70%, 80%, 90%, 95%, 96%, 97%, 98%, 99% или до 100% снижения уровней биомаркеров по сравнению с сопоставимым в остальном способом, при этом субъекту сопоставимого в остальном способа не вводят каркас Tn3.

[106] В аспектах оценивание фармакодинамики в отношении каркаса Tn3 может быть осуществлено через примерно 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, 48 недель, 49 недель, 50

недель, 51 неделю, 52 недели или по меньшей мере примерно 53 недели после начала лечения. В аспектах оценивание фармакодинамики в отношении каркаса Tn3 осуществляют в примерно день 1, день 15 ± 1 , день 29 ± 3 , день 57 ± 3 , день 85 ± 3 , день 113 ± 3 , день 141 ± 3 , день 169 ± 3 , день 197 ± 3 , день 225 ± 3 , день 253 ± 3 , день 281 ± 3 , день 309 ± 7 и день 365 ± 7 после начала лечения.

Образец фекального микробиома

[107] В аспектах оценивание может предусматривать изменения в фекальном микробиоме. В аспектах образцы стула из цельного стула могут быть собраны для поддержки оценивания изменений с течением времени в составе микробиома кишечника с помощью 16S-микрочипов и/или способов глубокого секвенирования. В аспектах набор для самостоятельного сбора микробной ДНК из фекалий предоставляется до или во время визитов для сбора и теста образца фекалий. В аспектах определяют изменение фекального микробиома по сравнению с исходным уровнем.

[108] В аспектах оценивание фекального микробиома в отношении каркаса Tn3 может быть осуществлено через примерно 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, 48 недель, 49 недель, 50 недель, 51 неделю, 52 недели или по меньшей мере примерно 53 недели после начала лечения. В аспектах оценивание фекального микробиома для каркаса Tn3 может быть осуществлено в примерно день 1, день 169 ± 3 и день 309 ± 7 после начала лечения.

Аутоантитела

[109] В аспектах оценивание предусматривает определение уровня аутоантител у субъекта. Аутоантитела включают те, которые реагируют с собственными антигенами. Иллюстративные аутоантитела включают аутоантитела к SS-A, SS-B и IgG и/или IgM ревматоидного фактора (RF), а также их комбинации. В аспектах сыворотку собирают для оценки наличия антитела к SSA (Ro), антитела к SSB (La), антиядерных антител и RF. Иллюстративные способы оценивания уровней аутоантител включают иммуноанализ ELiA, микрочип, ELISA или их комбинации. В аспектах аутоантитела не выявляются после введения каркаса Tn3. В аспектах лечение включает снижение аутоантител у субъекта на примерно 20%, 30%, 40%, 45%, 50%, 60%, 75%, 80%, 90%, 95%, 96%, 97%, 98%, 99% или до 100% по сравнению с уровнями аутоантител в сопоставимом в остальном способе, при этом субъекту сопоставимого в остальном способа не вводят каркас Tn3. В аспектах определяют изменение по сравнению с исходным уровнем аутоантител к SS-A, SS-B и IgG и/или IgM ревматоидного фактора (RF). В аспектах аутоантитела выявляют на уровнях, превышающих в по большей мере примерно 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 уровни по сравнению с

сопоставимым в остальном способом, при этом субъекту сопоставимого в остальном способа не вводят каркас Tn3. В аспектах введение каркаса Tn3 по настоящему изобретению эффективно для снижения уровня аутоантител у субъекта на по меньшей мере примерно или по большей мере примерно 3% - 5%, 5% - 10%, 10% - 20% или 5% - 25% по сравнению с исходным уровнем до введения. В аспектах введение каркаса Tn3 эффективно для устранения аутоантител у нуждающегося субъекта.

[110] В аспектах оценивание аутоантител в отношении каркаса Tn3 может быть осуществлено через примерно 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, 48 недель, 49 недель, 50 недель, 51 неделю, 52 недели или по меньшей мере примерно 53 недели после начала лечения. В аспектах оценивание аутоантител в отношении каркаса Tn3 может быть осуществлено в примерно день 1, день 85 ± 3 , день 169 ± 3 и день 253 ± 3 после начала лечения.

Маркеры воспаления

[111] В аспектах оценивание предусматривает определение уровня маркеров воспаления. Иллюстративные маркеры воспаления включают без ограничения иммуноглобулины (IgM, IgG, IgA), бета-2 микроглобулин, С-реактивный белок (CRP), CXCL13, С3, С4 и свободные легкие цепи сыворотки, криоглобулины, иммунофиксацию в сыворотке и моче, а также их комбинации. В аспектах для оценки маркеров воспаления собирают цельную кровь, плазму, сыворотку и мочу. В аспектах определяют изменение по сравнению с исходным уровнем. В аспектах определяют изменение по сравнению с исходным уровнем уровней маркеров воспаления (иммуноглобулинов, бета-2 микроглобулина, С-реактивного белка [CRP], CXCL13, С3, С4 и свободных легких цепей в сыворотке). В аспектах подходящие анализы для оценки уровня воспаления включают ELISA, тест на hs-CRP, тест на CRP, Luminex и их комбинации. В аспектах введение каркаса Tn3 по настоящему изобретению эффективно для снижения уровня биомаркера воспаления у субъекта на по меньшей мере примерно или по большей мере примерно 20%, 30%, 40%, 45%, 50%, 60%, 75%, 80%, 90%, 95%, 96%, 97%, 98%, 99% или до 100% по сравнению с уровнями аутоантител в сопоставимом в остальном способе, при этом субъекту сопоставимого в остальном способа не вводят каркас Tn3. В аспектах введение каркаса Tn3 по настоящему изобретению эффективно для снижения уровня биомаркера воспаления у субъекта на по меньшей мере примерно или по большей мере примерно 3% - 5%, 5% - 10%, 10% - 20% или 5% - 25% по сравнению с исходным уровнем до введения.

[112] В аспектах оценивание маркеров воспаления в отношении каркаса Tn3 может быть осуществлено через примерно 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, 48 недель, 49 недель, 50 недель, 51 неделю, 52 недели или по меньшей мере примерно 53 недели после начала лечения. В аспектах оценивание маркеров воспаления в отношении каркаса Tn3 осуществляют в примерно день 1, день 15 ± 1 , день 29 ± 3 , день 57 ± 3 , день 85 ± 3 , день 113 ± 3 , день 141 ± 3 , день 169 ± 3 , день 197 ± 3 , день 225 ± 3 , день 253 ± 3 , день 281 ± 3 , день 309 ± 7 и день 365 ± 7 после начала лечения.

Анализ РНК и ДНК

[113] В аспектах оценивание предусматривает количественное определение уровней экспрессии генов, связанных с активностью заболевания, путем анализа РНК и/или ДНК. В аспектах проводят анализ РНК. В аспектах тестирование РНК проводят для измерения уровней экспрессии генов, связанных с активностью заболевания, специфическими типами клеток, включая сигнатуру генов плазматических клеток, сигнатуру генов фолликулярных Т-хелперов и передачу сигналов, в том числе путь CD40L/CD40.

[114] В аспектах РНК крови используют для измерения уровней экспрессии генов, связанных с активностью заболевания, специфическими типами клеток, включая сигнатуру генов плазматических клеток, сигнатуру генов фолликулярных Т-хелперов и передачу сигналов, в том числе путь CD40L/CD40. В аспектах образец крови будет собран с использованием PAXgene Blood RNA System для сбора, транспортировки и хранения крови и стабилизации внутриклеточной РНК в закрытой пробирке с последующим выделением и очисткой внутриклеточной РНК из цельной крови для микроматричного анализа и количественной полимеразной цепной реакции.

[115] В аспектах может быть проведен анализ ДНК. ДНК может быть выделена на исходном уровне из крови для определения фармакогеномного (однонуклеотидного полиморфизма [SNP]) профиля CD40 и других генов, вовлеченных в ось CD40/CD40L, поскольку определенные SNP CD40 были идентифицированы как локусы восприимчивости при SLE или в определенных подгруппах заболевания при болезни Грейвса. В аспектах ДНК крови собирают для эпигенетического анализа, например, метилирования ДНК, в генах, связанных с иммунитетом. В аспектах определение профиля эпигенома оценивают с помощью способов, включающих без ограничения ATACseq и секвенирование метилирования ДНК.

[116] В аспектах уровни экспрессии генов, связанных с активностью заболевания, путем анализа РНК и/или ДНК могут быть снижены на по меньшей мере примерно 10%, 15%, 20%, 25%, 50%, 60%, 70%, 80%, 90%, 95%, 96%, 97%, 98%, 99% или до 100% по сравнению с сопоставимым в остальном способом, при этом субъекту сопоставимого в остальном способа не вводят каркас Tn3.

[117] В аспектах анализ РНК и/или ДНК в отношении каркаса Tn3 может быть осуществлено через примерно 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, 48 недель, 49 недель, 50 недель, 51 неделю, 52 недели или по меньшей мере примерно 53 недели после начала лечения. В аспектах анализ РНК и/или ДНК в отношении каркаса Tn3 может быть осуществлено в примерно день 1, день 15 ± 1 , день 29 ± 3 , день 57 ± 3 , день 85 ± 3 , день 141 ± 3 , день 169 ± 3 , день 197 ± 3 , день 225 ± 3 , день 253 ± 3 , день 281 ± 3 , день 309 ± 7 и день 365 ± 7 после начала лечения.

Актиграфия

[118] В аспектах оценивание может предусматривать измерение общей активности и/или паттернов сна. В аспектах оценивание может предусматривать актиграфию. В аспектах данные актиграфии собирают на протяжении всего исследования для измерения общей активности и паттернов сна, включая без ограничения продолжительность и/или фрагментацию сна. В аспектах устройство для мониторинга активности представляет собой ActiGraph, портативное часовое устройство. В аспектах можно определить общую активность и изменения в паттернах сна во время исследования.

[119] В аспектах анализ актиграфии в отношении каркаса Tn3 может быть осуществлено через примерно 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, 48 недель, 49 недель, 50 недель, 51 неделю, 52 недели или по меньшей мере примерно 53 недели после начала лечения. В аспектах анализ актиграфии в отношении каркаса Tn3 может быть оценен на примерно день 365 ± 7 после начала лечения.

Продолжительность ответа (продолжительность клинического ответа)

[120] В аспектах оценивание предусматривает определение продолжительности ответа на каркас Tn3. В аспектах оценивание предусматривает определение продолжительности ответа на каркас Tn3 путем количественного определения времени до начала терапии спасения. В аспектах введение каркаса Tn3 эффективно для уменьшения или исключения начала терапии спасения у субъекта, получающего лечение, по сравнению с субъектом, которому не вводили каркас Tn3. В аспектах введение каркаса Tn3 эффективно для увеличения времени до начала терапии спасения на по меньшей мере

примерно 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 примерно 5 лет после введения.

Фармацевтическая композиция

[121] В аспектах представлена фармацевтическая композиция. Фармацевтическая композиция может содержать каркас Tn3 по настоящему изобретению. В аспектах фармацевтическая композиция является частью терапевтического режима, включающего каркас Tn3 по настоящему изобретению и одно или несколько дополнительных терапевтических средств, представленных в данном документе.

[122] 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.

[123] 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.

[124] В аспектах фармацевтическую композицию, представленную в данном документе, вводят путем инфузии. Инфузия можно проводить в течение определенного периода времени. Например, инфузия может представлять собой введение

фармацевтического препарата в течение периода от примерно 5 минут до примерно 10 часов. Инфузия может происходить в течение периода примерно 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 примерно 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, связанными 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.

[125] 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.

[126] 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.

[127] 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: $BSA (\text{м}^2) = \sqrt{\text{Высота (см)} * \text{Масса (кг)} / 3600}$.

[128] 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, ПЭГ, ПВП, 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

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

[130] Вариант осуществления 1. Способ лечения синдрома Шегрена (SS) у нуждающегося в этом субъекта, включающий введение каркаса $Tn3$, содержащего $CD40L$ -специфическую мономерную субъединицу, субъекту; при этом каркас $Tn3$ специфически связывается с $CD40L$; при этом 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, при этом каркас Tn3, содержащий CD40L-специфическую мономерную субъединицу, вводят в дозе примерно 1500 мг, примерно 2500 мг, примерно 3000 мг, примерно 75-1500 мг или примерно 300-3000 мг.

[131] Вариант осуществления 2. Способ по варианту осуществления 1, в котором по меньшей мере одна CD40L-специфическая 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.

[132] Вариант осуществления 3. Способ по вариантам осуществления 1 и 2, в котором субъект имеет балл индекса активности заболевания при синдроме Шегрена (ESSDAI) Европейской лиги по борьбе с ревматизмом (EULAR) ≥ 5 .

[133] Вариант осуществления 4. Способ по варианту осуществления 3, в котором балл ESSDAI оценивают на основании доменов ESSDAI, состоящих из кожного, почечного, суставного, мышечного, гематологического, железистого, конституционального, лимфаденопатического и биологического.

[134] Вариант осуществления 5. Способ по вариантам осуществления 1 и 2, в котором субъект имеет (a) указанный балл ESSDAI < 5 , (b) балл сообщаемого пациентом с синдромом Шегрена индекса (ESSPRI) EULAR ≥ 5 и (c) общий стимулированный поток слюны $> 0,1$ мл/мин.

[135] Вариант осуществления 6. Способ по любому из вариантов осуществления 1-5, в котором каркас Tn3 вводят в виде индукционной дозы, а затем в виде поддерживающей дозы.

[136] Вариант осуществления 7. Способ по варианту осуществления 6, в котором индукционная доза предусматривает введение каркаса Tn3 один раз примерно каждые 2 недели по меньшей мере 3 дозами.

[137] Вариант осуществления 8. Способ по варианту осуществления 6, в котором поддерживающая доза предусматривает введение каркаса Tn3 один раз примерно каждые 4 недели по меньшей мере 4 дозами.

[138] Вариант осуществления 9. Способ по варианту осуществления 8, в котором время между последней индукционной дозой и первой поддерживающей дозой составляет примерно 4 недели.

[139] Вариант осуществления 10. Способ по любому из вариантов осуществления 1-5, в котором каркас Tn3 вводят один раз примерно каждые 4 недели, один раз примерно каждые 2 месяца, один раз примерно каждые 3 месяца, один раз примерно каждые 4 месяца или один раз примерно каждые 6 месяцев.

[140] Вариант осуществления 11. Способ по варианту осуществления 10, в котором каркас Tn3 вводят по меньшей мере 4 дозами.

[141] Вариант осуществления 12. Способ по варианту осуществления 11, в котором

каркас Tn3 вводят по меньшей мере 5 дозами.

[142] Вариант осуществления 13. Способ по любому из вариантов осуществления 1-12, в котором каркас Tn3 вводят внутривенно, подкожно, перорально, внутримышечно, интратекально, сублингвально, ректально, вагинально, кожно, системно, местным путем, трансдермально или путем ингаляции.

[143] Вариант осуществления 14. Способ по п. 13, в котором каркас Tn3 вводят внутривенно.

[144] Вариант осуществления 15. Способ по любому из вариантов осуществления 1-13, в котором каркас Tn3 содержит две CD40L-специфические мономерные субъединицы, соединенные в тандем.

[145] Вариант осуществления 16. Способ по варианту осуществления 15, в котором каждая из двух CD40L-специфических мономерных субъединиц содержит SEQ ID NO: 3.

[146] Вариант осуществления 17. Способ по любому из вариантов осуществления 1-16, в котором CD40L-специфические мономерные субъединицы соединены линкером.

[147] Вариант осуществления 18. Способ по любому из вариантов осуществления 1-17, в котором по меньшей мере одна CD40L-специфическая мономерная субъединица непосредственно соединена или конъюгирована с полиэтиленгликолем (ПЭГ).

[148] Вариант осуществления 19. Способ по любому из вариантов осуществления 1-17, в котором по меньшей мере одна CD40L-специфическая мономерная субъединица соединена или конъюгирована с полиэтиленгликолем (ПЭГ) через линкер.

[149] Вариант осуществления 20. Способ по варианту осуществления 17, в котором линкер включает пептидный линкер.

[150] Вариант осуществления 21. Способ по варианту осуществления 20, в котором линкер включает SEQ ID NO: 7, SEQ ID NO: 8, SEQ ID NO: 9 или SEQ ID NO: 10.

[151] Вариант осуществления 22. Способ по варианту осуществления 21, в котором по меньшей мере одна CD40L-специфическая мономерная субъединица слита или конъюгирована с альбумином.

[152] Вариант осуществления 23. Способ по варианту осуществления 22, в котором альбумин представляет собой человеческий сывороточный альбумин (HSA).

[153] Вариант осуществления 24. Способ по варианту осуществления 23, в котором HSA представляет собой вариант HSA, содержащий SEQ ID NO: 4.

[154] Вариант осуществления 25. Способ лечения синдрома Шегрена (SS) у нуждающегося в этом субъекта, включает введение каркаса Tn3 в дозе примерно 1500 мг, примерно 2500 мг или примерно 3000 мг субъекту, при этом каркас Tn3 содержит SEQ ID NO: 1.

[155] Вариант осуществления 26. Способ по варианту осуществления 25, в котором каркас Tn3 вводят в виде индукционной дозы, а затем в виде одной или нескольких поддерживающих доз.

[156] Вариант осуществления 27. Способ по варианту осуществления 26, в котором индукционная доза и поддерживающие дозы представлены в одинаковом количестве.

[157] Вариант осуществления 28. Способ по варианту осуществления 27, в котором индукционная доза и поддерживающие дозы представлены в разных количествах.

[158] Вариант осуществления 29. Способ по любому из вариантов осуществления 25-28, в котором по меньшей мере одна доза составляет 3000 мг.

[159] Вариант осуществления 30. Способ по любому из вариантов осуществления 25-29, в котором индукционную дозу и по меньшей мере одну поддерживающую дозу вводят с интервалом примерно 1 месяц, с интервалом примерно 2 месяца, с интервалом примерно 3 месяца, с интервалом примерно 4 месяца или примерно 6 месяцев.

[160] Вариант осуществления 31. Способ по любому из вариантов осуществления 25-30, в котором индукционная доза предусматривает введение каркаса Tn3 примерно каждые 2 недели по меньшей мере 3 дозами, а поддерживающая доза предусматривает введение каркаса Tn3 один раз примерно каждые 4 недели по меньшей мере 4 дозами.

[161] Вариант осуществления 32. Способ по любому из вариантов осуществления 1-31, в котором каркас Tn3 содержит SEQ ID NO: 1.

[162] Вариант осуществления 33. Способ по любому из вариантов осуществления 1-32, в котором введение является эффективным в снижении балла ESSDAI по сравнению с сопоставимым в остальном субъектом, получающим введение плацебо-контроля.

[163] Вариант осуществления 34. Способ по варианту осуществления 33, в котором снижение составляет по меньшей мере примерно 1 пункт, 2 пункта, 3 пункта, 4 пункта или 5 пунктов.

[164] Вариант осуществления 35. Способ по варианту осуществления 33, в котором снижение составляет по меньшей мере примерно 6 пунктов.

ПРИМЕРЫ

Пример 1. Рандомизированное двойное слепое плацебо-контролируемое экспериментальное исследование 2 фазы с целью оценки эффективности и безопасности VIB4920 у субъектов с синдромом Шегрена (SS).

Схема исследования

[165] Исследование представляло собой рандомизированное двойное слепое плацебо-контролируемое параллельное исследование по оценке эффективности, безопасности и переносимости VIB4920, белка слияния антител к CD40L-Tn3, у взрослых субъектов с SS, диагностированным в соответствии с критериями Американской коллегии ревматологов (ACR)/Европейской лиги по борьбе с ревматизмом (EULAR) 2016 года. В исследование включали 2 популяции больных SS. Популяция № 1 состояла из субъектов с умеренной-тяжелой (умеренной-высокой) системной активностью заболевания, определяемой по ESSDAI ≥ 5 . Популяция № 2 состояла из субъектов с легкой степенью системной активности заболевания, определяемой по шкале ESSDAI < 5 баллов, но с умеренными-сильными (или тяжелыми) субъективными симптомами, определяемыми по баллу ESSPRI ≥ 5 , и остаточным стимулированным током слюны.

[166] В каждой популяции включенных субъектов рандомизировали для получения 1500 мг VIB4920 IV или плацебо один раз каждые две недели (Q2W) x 3 дозы, затем один

раз каждые 4 недели (Q4W) 4 дополнительными дозами (стадия I). Начиная с дня 169, субъекты, рандомизированные на VIB4920, получали плацебо Q4W 5 дозами, а субъекты, рандомизированные на плацебо, получали VIB4920 Q4W 5 дозами (стадия II). Субъекты, прекратившие прием VIB4920, не подлежали включению в лечение на стадии II. За всеми субъектами наблюдали в течение по меньшей мере 12 недель после IP введения последней дозы.

[167] Иллюстративное исследование схематически показано на **фиг. 1**.

Популяция

[168] В 2 популяциях больных SS выделяли пациентов с преимущественно железистой дисфункцией и пациентов как с железистой дисфункцией, так и с системными проявлениями. Эти 2 популяциях больных SS представляют собой подгруппы со значительной неудовлетворенной потребностью, что требуют различные конечные точки для оценки эффективности. ESSDAI представляет собой валидированный инструмент для оценки системной активности заболевания. В ESSPRI используется цифровая аналоговая шкала от 0 до 10, по одной для оценки каждого из 3 доменов симптомов SS: сухости, утомляемости и боли (суставной и/или мышечной).

[169] В популяцию № 1 входили пациенты с SS с умеренной-высокой системной активностью, определяемой по ESSDAI ≥ 5 . Оценивали следующие домены, но они не вносили вклад в минимальный балл ESSDAI 5, необходимый для включения в исследование: периферическая нервная система, центральная нервная система и легочная система. В популяцию № 2 входили пациенты с SS с экзокринной дисфункцией и субъективными симптомами, определяемыми по баллу ESSPRI ≥ 5 , который считается точкой отсечения для «неудовлетворительного состояния симптомов», но с меньшей системной активностью заболевания (с баллом ESSDAI < 5).

[170] Проводили полное физикальное обследование, включая массу, рост и оценивание 28 суставов. Для классификации SS в популяции № 1 и популяции № 2 использовали критерии ACR/EULAR 2016 года, подтвержденные медицинскими специалистами. Классификацию SS применяли к любому индивидууму, который соответствовал критериям включения¹, не имел ни одного состояния, указанного в качестве критерия исключения², и имел балл ≥ 4 при суммировании значений следующих пунктов, показанных в **таблице 2**.

Таблица 2. Классификационные критерии ACR-EULAR для первичного синдрома Шегрена

Пункт	Значение/балл
Лабиальная слюнная железа с очаговым лимфоцитарным сиаладенитом и баллом очага ≥ 1 . ³	3
Антитело к SSA (Ro) +	3
Балл глазного окрашивания ≥ 5 (или балл по ван Бийстервельду ≥ 4) на	1

Пункт	Значение/балл
по меньшей мере одним глазу ⁴	
Тест Ширмера ≤ 5 мм/5 мин на по меньшей мере одном глазу	1
Скорость нестимулированного тока цельной слюны $\leq 0,1$ мл/мин ⁵	1

1 Критерии включения: эти критерии применимы к любому субъекту с по меньшей мере одним симптомом сухости глаз или полости рта (определяется как положительный ответ на по меньшей мере один из следующих вопросов: 1) У вас ежедневная, постоянная, беспокоящая сухость глаз в течение более 3 месяцев? 2) Бывает ли у вас периодическое ощущение песка или гравия в глазах? 3) Используете ли вы слезозаменители более 3 раз в день? 4) Испытываете ли вы ежедневное ощущение сухости во рту в течение более 3 месяцев? 5) Часто ли вы пьете жидкости, чтобы облегчить глотание сухой пищи?); или с подозрением на SS по опроснику ESSDAI (по меньшей мере один домен с положительным пунктом).

2 Критерии исключения: предыдущий диагноз любого из следующих состояний исключает диагностику SS и участие в исследованиях или терапевтических испытаниях по поводу SS из-за совпадения клинических признаков или взаимодействия при тестах критериев:

История лучевого лечения головы и шеи

Активная инфекция гепатита С (с положительным результатом ПЦР)

Синдром приобретенного иммунодефицита

Саркоидоз

Амилоидоз

Болезнь «трансплантат против хозяина»

Заболевание, связанное с IgG4

Примечание: пациенты, которые обычно принимают антихолинергические лекарственные средства, должны быть оценены на предмет объективных признаков гипофункции слюнных желез и глазной сухости после достаточного интервала между приемом этих лекарственных препаратов, чтобы эти компоненты были достоверным показателем сухости полости рта и глаз.

3 Гистопатологическое исследование должно проводиться патологоанатомом, имеющим опыт диагностики очагового лимфоцитарного сиаладенита, с подсчетом балла очагов (на основании количества очагов на 4 мм^2) по протоколу, описанному в Daniels et al Arthritis Rheum. 2011 Jul;63(7):2021-30,

4 балла глазного окрашивания, описанного в Whitcher et al., Am J Ophthalmol. 2009;149(3):405-15; балла ван Бийстерфельда (описанного в van Bijsterveld Arch Ophthalmol. 1969 Jul;82(1):10-4),

5 нестимулированной цельной слюны, описанной в Navazesh and Kumar (J Am Dent Assoc. 2008 May;139 Suppl:35S-40S).

[171] Соответствие критериям, связанным с баллом ESSDAI, для популяции № 1 также было подтверждено медицинскими специалистами. Общий стимулированный поток слюны, ESSDAI и ESSPRI исследовали при скрининге для определения соответствия критериям исследования. Также выполняли необходимые для ESSDAI анализы крови. Кроме того, собирали панель аутоантител, включающую RF.

Критерии включения для популяции № 1

[172] Для включения в популяцию № 1 данного исследования каждый индивидуум должен соответствовать всем следующим критериям.

1. Взрослые 18 лет и старше на момент получения информированного согласия (минимальный возраст для взрослых участников может быть выше 18 лет в странах с другими правилами).

2. Диагноз SS, отвечающий классификационным критериям ACR/EULAR 2016 года.

3. Наличие балла ESSDAI ≥ 5 при скрининге; оценивали следующие домены, но они не обеспечили минимальный балл ESSDAI 5, необходимый для включения: периферическая нервная система, центральная нервная система и легочная система.

4. Положительный результат на аутоантитела к Ro или RF, или на оба показателя при скрининге, в соответствии с определением стандартного центрального лабораторного теста.

5. Письменное информированное согласие и любое разрешение, требуемое на местном уровне (например, согласно Закону о преемственности страхования и отчетности в области здравоохранения в Соединенных Штатах Америки, Директиве Европейского союза о конфиденциальности данных в ЕС), полученное от субъекта/законного представителя до проведения любых процедур, связанных с протоколом, включая скрининговые оценивания.

6. Женщины с детородным потенциалом, ведущие активную половую жизнь с нестерилизованным партнером-мужчиной, должны использовать высокоэффективные методы контрацепции с момента подписания формы информированного согласия (ICF) и должны согласиться продолжать использовать такие меры предосторожности до конца исследования; прекращение контрацепции после этого момента должно быть обсуждено с ответственным врачом. К высокоэффективным методам контрацепции относятся:

комбинированная (содержащая эстроген и прогестоген) гормональная контрацепция, связанная с подавлением овуляции:

пероральная,

интравагинальная,

трансдермальная,

гормональная контрацепция, связанная с подавлением овуляции, содержащая только прогестогены:

пероральная,

инъекционная,

имплантируемая,
внутриматочное устройство (IUD),
внутриматочная гормон-высвобождающая система (IUS),
двусторонняя окклюзия труб,
вазэктомированный партнер,
половое воздержание.

Половое воздержание считается высокоэффективным методом только в том случае, если оно является предпочтительным и привычным образом жизни субъекта, и субъект согласен воздерживаться от гетеросексуальных половых контактов с момента подписания ICF и до конца периода наблюдения в рамках исследования. Периодическое воздержание, ритмический метод и метод прерывания беременности не являются приемлемыми методами контрацепции. Женщинам-партнерам (с детородным потенциалом) мужчин-участников исследования рекомендуется использовать высокоэффективные методы контрацепции, кроме барьерного метода.

Женщин с детородным потенциалом определяют как тех, кто не стерилизован хирургически (хирургическая стерилизация включает двустороннее перевязывание труб, двустороннюю оофорэктомию или гистерэктомию), или тех, кто не находится в постменопаузе (определяется как 12 месяцев отсутствия менструации без альтернативной медицинской причины).

Вазэктомированный партнер является высокоэффективным методом контроля рождаемости при условии, что партнер является единственным половым партнером женщины, имеющей детородный потенциал, и что вазэктомированный партнер получил медицинскую оценку успешности хирургического вмешательства.

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

8. Соответствие всем следующим касающимся туберкулеза (ТВ) критериям.

Отсутствие в анамнезе латентного или активного ТВ до скрининга, за исключением латентного ТВ с документально подтвержденным завершением соответствующего лечения.

Отсутствие признаков или симптомов, указывающих на активный ТВ, в анамнезе и при физикальном обследовании.

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

Отрицательный результат теста анализ высвобождения гамма-интерферона (IGRA) на ТВ, полученный в течение 12 недель до рандомизации. Субъекты с неопределенным результатом теста могут повторно пройти тест, но если повторный тест также окажется неопределенным, они исключаются.

Рентгенограмма грудной клетки (полученная в период скрининга или в любое

время в течение 12 недель до подписания ICF) без признаков текущего активного ТВ или другой инфекции, или старого активного ТВ, злокачественной опухоли, или клинически значимых отклонений, указывающих на активный процесс (если только это не связано с SS).

[173] Если индивидуум, включенный в популяцию № 1, соответствовал любому из следующих критериев, он или она не могли быть включены в исследование.

1. Пациенты с подтвержденным тромбозом глубоких вен или артериальной тромбоэмболией в анамнезе в пределах 2 лет до подписания ICF.

2. Пациенты с факторами риска венозной тромбоэмболии или артериального тромбоза (например, иммобилизация или серьезное хирургическое вмешательство в пределах 12 недель до скрининга), протромботическим статусом (включая без ограничения врожденный или наследственный дефицит антитромбина III, белка C, белка S или подтвержденный диагноз катастрофического антифосфолипидного синдрома).

3. Пациенты, нуждающиеся в лечении антикоагулянтными лекарственными средствами (клопидогрелем, прасугрелем, варфарином, низкомолекулярным гепарином и другими). Допускается лечение низкими дозами аспирина (до 325 мг/день).

4. Сопутствующий полимиозит, дерматомиозит или системный склероз.

5. Активная злокачественная опухоль или история злокачественной опухоли в течение последних 5 лет, за исключением следующих случаев:

карцинома *in situ* шейки матки, леченная с очевидным успехом терапией > 12 месяцев до скрининга; или

базальноклеточная карцинома кожи после очевидно успешной терапии.

6. Субъекты, которые беременны, кормят грудью или планируют забеременеть в течение всего периода исследования.

7. Субъекты, имеющие положительный тест на гепатит В, гепатит С или инфекцию ВИЧ или прошедшие лечение от таковых.

Что касается гепатита В, положительный тест на хроническую инфекцию гепатита В при скрининге определяют как (1) положительный поверхностный антиген гепатита В (HBsAg) или (2) положительное антитело к капсидному антигену гепатита В (антитело к HBc).

8. Субъекты с

наличием в анамнезе более одного эпизода опоясывающего герпеса и/или оппортунистических инфекций за последние 12 месяцев, за исключением орофарингеального кандидоза, вагинального кандидоза и кожных грибковых инфекций;

активными вирусными, бактериальными или другими инфекциями, требующими системного лечения на момент скрининга или при рандомизации, или наличие в анамнезе более 2 инфекций, требующих IV антибиотиков, в течение 12 месяцев до подписания ICF;

эпидемиологическим риском COVID-19 (недавние контакты, жилье с высоким риском) и связанным со здоровьем риском тяжести COVID-19 на основании современного понимания факторов риска тяжелого течения заболевания, при принятии решения о риске

участия конкретного субъекта в исследовании. Субъекты, имеющие 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.

Документально подтвержденный положительный тест на SARS-CoV-2 в пределах 2 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.

9. Субъекты с известной историей тяжелой аллергии или реакции на любой компонент состава VIB4920 или на любую другую биологическую терапию.

10. Субъекты с любым тяжелым сердечно-сосудистым, респираторным, эндокринным, желудочно-кишечным, гематологическим, неврологическим, психиатрическим или системным нарушением или любым другим состоянием, которое, по мнению исследователя, может подвергать субъекта неприемлемому риску осложнений, мешать оценке VIB4920 или затруднять интерпретацию безопасности субъекта или результатов исследования.

11. Субъекты, которые не могут или не хотят соблюдать требования протокола (например, активно злоупотребляющие наркотиками или алкоголем).

12. Субъекты, получившие живую (аттенуированную) вакцину в пределах 4 недель до подписания ICF.

13. Последнее введение экспериментальных биологических средств (кроме перечисленных в пункте 14) или пероральных средств менее чем за 3 месяца или 5 периодов полувыведения до рандомизации.

14. Субъекты, которые ранее проходили лечение любой биологической истощающей В-клетки терапией (например, ритуксимабом, окрелизумабом или отатумумабом) в пределах 12 месяцев или другой нацеленной на В-клетки терапией (например, белилумабом) менее чем за 3 месяца до рандомизации.

15. Инъекционные кортикостероиды (в том числе внутрисуставные) или лечение пероральным преднизолоном в дозе > 10 мг/день или его эквивалентом в пределах 6 недель до рандомизации. Допускается сопутствующее лечение пероральными кортикостероидами ≤ 10 мг/день преднизона или его эквивалента при условии, что доза стабильна за ≥ 2 недель до скрининга и рандомизации (день 1) и, как ожидается, будет оставаться стабильной в течение всего периода лечения. Ингаляционные или местные кортикостероиды, применяемые для лечения астмы, хронической обструктивной болезни легких или дерматологических состояний, разрешены при условии, что дозы будут стабильными во время исследования.

16. Субъекты, получавшие системные кортикостероиды по другим показаниям, кроме SS, RA и SLE, в течение более 2 недель в общей сложности в пределах 24 недель до скринингового визита.

17. Применение следующих лекарственных препаратов:

Противомалярийные средства (например, хлорохин, гидроксихлорохин, хинакрин), если они были начаты, или если их доза была изменена в пределах 8 недель до подписания ICF или в период скрининга.

MTX, если доза составляет > 20 мг/неделя; или если произошло какое-либо изменение или начало приема новой дозы в пределах 4 недель до подписания ICF и рандомизации (день 1), или если произошло какое-либо изменение пути введения.

Азатиоприн (AZA), если доза составляет > 150 мг/день, и если произошло какое-либо изменение или начало приема новой дозы в пределах 4 недель до подписания ICF и рандомизации (день 1), или если произошло какое-либо изменение пути введения.

Лефлуномид, если доза составляет > 20 мг/день; или если произошло какое-либо изменение или начало приема новой дозы в пределах 4 недель до подписания ICF и рандомизации (день 1).

Микофенолат мофетил (MMF), если доза составляет > 2 г/день; или если произошло какое-либо изменение или начало приема новой дозы в пределах 4 недель до подписания ICF и рандомизации (день 1).

Любые другие DMARD, иммунодепрессанты или антипролиферативные средства, если последняя доза была принята в пределах:

4 недель до подписания ICF или
специфического для данного лекарственного средства периода элиминации 5 периодов полувыведения (если превышает 4 недели).

Любой лекарственный препарат, который, по мнению исследователя, может помешать оценке VIB4920 или интерпретации безопасности субъекта или результатов исследования.

Любое увеличение или начало приема новых доз цевимелина или пилокарпина, а также глазных капель с циклоспорином (Рестасис) в пределах 2 недель до подписания ICF и рандомизации (день 1).

18. Субъекты, получавшие ранее лечение соединениями антител к CD40L в любое время до скрининга.

19. Субъекты, у которых при скрининге в анализах крови были обнаружены следующие показатели:

аспартатаминотрансфераза (AST) > 2 x верхняя граница нормы (ULN);

аланинаминотрансфераза (ALT) > 2 x ULN;

общий билирубин (TBL) > 2 x ULN;

гемоглобин < 75 г/л;

нейтрофилы $< 1,0 \times 10^9$ /л;

тромбоциты $< 100 \times 10^9$ /л;

протромбиновое или частичное тромбoplastиновое время (PTT) $> ULN$.

Критерии включения для популяции № 2

[174] Для включения в популяцию № 2 данного исследования каждый индивидуум

должен соответствовать всем следующим критериям.

1. Взрослые, 18 лет и старше на момент получения информированного согласия (минимальный возраст для взрослых участников может быть выше 18 лет в странах с другими правилами).

2. Диагноз SS, отвечающий классификационным критериям ACR/EULAR 2016 года.

3. Иметь балл ESSPRI ≥ 5 при скрининге.

4. Иметь балл ESSDAI < 5 при скрининге.

5. Положительный результат на аутоантитела к Ro или RF, или на оба показателя при скрининге, в соответствии с определением стандартного доступного центрального лабораторного теста.

6. Остаточная функция слюнных желез, определяемая по общему стимулированному потоку слюны $> 0,1$ мл/мин.

7. Письменное информированное согласие и любое разрешение, требуемое на местном уровне (например, Закон о преемственности страхования и отчетности в области здравоохранения в Соединенных Штатах Америки, Директива ЕС о конфиденциальности данных в ЕС), полученное от субъекта/законного представителя до проведения любых процедур, связанных с протоколом, включая скрининговые оценивания.

8. Женщины с детородным потенциалом, ведущие активную половую жизнь с нестерилизованным партнером-мужчиной, должны использовать высокоэффективные методы контрацепции с момента подписания (ICF) и должны согласиться продолжать использовать такие меры предосторожности до конца исследования; прекращение контрацепции после этого момента должно быть обсуждено с ответственным врачом. К высокоэффективным методам контрацепции относятся:

комбинированная (содержащая эстроген и прогестоген) гормональная контрацепция, связанная с подавлением овуляции:

пероральная,

интравагинальная,

трансдермальная,

гормональная контрацепция, связанная с подавлением овуляции, содержащая только прогестогены:

пероральная,

инъекционная,

имплантируемая,

внутриматочное устройство (IUD),

внутриматочная гормон-высвобождающая система (IUS),

двусторонняя окклюзия труб,

вазэктомированный партнер,

половое воздержание.

Половое воздержание считается высокоэффективным методом только в том случае,

если оно является предпочтительным и привычным образом жизни субъекта, и субъект согласен воздерживаться от гетеросексуальных половых контактов с момента подписания ICF и до конца периода наблюдения в рамках исследования. Периодическое воздержание, ритмический метод и метод прерывания беременности не являются приемлемыми методами контрацепции. Женщинам-партнерам (с детородным потенциалом) мужчин-участников исследования рекомендуется использовать высокоэффективные методы контрацепции, кроме барьерного метода.

Женщин с детородным потенциалом определяют как тех, кто не стерилизован хирургически (хирургическая стерилизация включает двустороннее перевязывание труб, двустороннюю оофорэктомию или гистерэктомию), или тех, кто не находится в постменопаузе (определяется как 12 месяцев отсутствия менструации без альтернативной медицинской причины).

Вазектомизированный партнер является высокоэффективным методом контроля рождаемости при условии, что партнер является единственным половым партнером женщины, имеющей детородный потенциал, и что вазектомизированный партнер получил медицинскую оценку успешности хирургического вмешательства.

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.

10. Соответствие всем следующим касающимся ТВ критериям.

Отсутствие в анамнезе латентного или активного ТВ до скрининга, за исключением латентного ТВ с документально подтвержденным завершением соответствующего лечения.

Отсутствие признаков или симптомов, указывающих на активный ТВ, в анамнезе и при физикальном обследовании.

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

Отрицательный результат теста IGRA на ТВ, полученный в течение 12 недель до рандомизации. Субъекты с неопределенным результатом теста могут повторно пройти тест, но если повторный тест также окажется неопределенным, они исключаются.

Рентгенограмма грудной клетки (полученная в период скрининга или в любое время в течение 12 недель до подписания ICF) без признаков текущего активного ТВ или другой инфекции, или старого активного ТВ, злокачественной опухоли, или клинически значимых отклонений, указывающих на активный процесс (если только это не связано с SS).

Критерии исключения для популяции № 2

[175] Если индивидуум, включенный в популяцию № 2, соответствовал любому из следующих критериев, он или она не могли быть включены в исследование.

1. Пациенты с подтвержденным тромбозом глубоких вен или артериальной

тромбоэмболией в анамнезе в пределах 2 лет до подписания ICF.

2. Пациенты с факторами риска венозной тромбоэмболии или артериального тромбоза (например, иммобилизация или серьезное хирургическое вмешательство в пределах 12 недель до скрининга), протромботическим статусом (включая без ограничения врожденный или наследственный дефицит антитромбина III, белка C, белка S или подтвержденный диагноз катастрофического антифосфолипидного синдрома).

3. Пациенты, нуждающиеся в лечении антикоагулянтными лекарственными средствами (клопидогрелем, прасугрелем, варфарином, низкомолекулярным гепарином и т. д.). Допускается лечение низкими дозами аспирина (до 325 мг/день).

4. Сопутствующий полимиозит, дерматомиозит или системный склероз.

5. Активная злокачественная опухоль или история злокачественной опухоли, за исключением следующих случаев:

карцинома *in situ* шейки матки, леченная с очевидным успехом терапией > 12 месяцев до скрининга; или

кожная базально-клеточная карцинома, с очевидным успехом поддававшаяся курсу лечебной терапии.

6. Беременные, кормящие или планирующие беременность в течение всего периода исследования.

7. Субъекты, имеющие положительный тест на гепатит В, гепатит С или инфекцию ВИЧ или прошедшие лечение от таковых.

Что касается гепатита В, положительный тест на хроническую инфекцию гепатита В при скрининге определяют как (1) поверхностный антиген гепатита В (HBsAg) или (2) антитело к капсидному антигену гепатита В (антитело к HBc).

8. Субъекты с

наличием в анамнезе более одного эпизода опоясывающего герпеса и/или оппортунистических инфекций за последние 12 месяцев, за исключением орального кандидоза, вагинального кандидоза и кожных грибковых инфекций;

активными вирусными, бактериальными или другими инфекциями, требующими системного лечения на момент скрининга или при рандомизации, или наличие в анамнезе более 2 инфекций, требующих IV антибиотиков, в течение 12 месяцев до подписания ICF;

эпидемиологическим риском COVID-19 (недавние контакты, жилье с высоким риском) и связанным со здоровьем риском тяжести COVID-19 на основании современного понимания факторов риска тяжелого течения заболевания, при принятии решения о риске участия конкретного субъекта в исследовании. Субъекты, имеющие 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.

Документально подтвержденный положительный тест на SARS-CoV-2 в пределах 2 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.

9. Субъекты с известной историей тяжелой аллергии или реакции на любой компонент состава VIB4920 или на любую другую биологическую терапию.

10. Субъекты с любым тяжелым сердечно-сосудистым, респираторным, эндокринным, желудочно-кишечным, гематологическим, неврологическим, психиатрическим или системным нарушением или любым другим состоянием, которое, по мнению исследователя, может помешать оценке VIB4920 или интерпретации безопасности субъекта или результатов исследования.

11. Субъекты, которые не могут или не хотят соблюдать требования протокола (например, активно злоупотребляющие наркотиками или алкоголем).

12. Субъекты, получившие живую (аттенуированную) вакцину в пределах 4 недель до подписания ICF.

13. Последнее введение экспериментальных биологических средств (кроме перечисленных в пункте 14) или пероральных средств менее чем за 3 месяца или 5 периодов полувыведения до рандомизации.

14. Субъекты, которые ранее проходили лечение любой биологической истощающей В-клетки терапией (например, ритуксимабом, окрелизумабом, отатумумабом) в пределах 12 месяцев или другой нацеленной на В-клетки терапией (например, белимумабом) менее чем за 3 месяца до рандомизации.

15. Применение следующих лекарственных препаратов:

Противомалярийные средства (например, хлорохин, гидроксихлорохин, хинакрин), если они были начаты, или если их доза была изменена в пределах 8 недель до подписания ICF или в период скрининга.

Пероральные, внутримышечные, IV или внутрисуставные кортикостероиды в пределах 4 недель до подписания ICF и до рандомизации (день 1).

MTX, AZA, лефлуномид, другие cDMARD, иммуносупрессивные или антипролиферативные лекарственные препараты, если последняя доза была принята в пределах:

4 недель до подписания ICF или

специфического для данного лекарственного средства периода элиминации 5 периодов полувыведения (если превышает 4 недели).

Любой лекарственный препарат, который, по мнению исследователя, может помешать оценке VIB4920 или интерпретации безопасности субъекта или результатов исследования.

Любое увеличение или начало приема новой дозы регулярно назначаемых нестероидных противовоспалительных лекарственных средств в пределах 2 недель до подписания ICF и рандомизации (день 1).

Любое увеличение или начало приема новых доз цевимелина или пилокарпина, а также глазных капель с циклоспорином (Рестасис) в пределах 2 недель до подписания ICF

и рандомизации (день 1).

16. Субъекты, получавшие ранее лечение соединениями антител к CD40L в любое время до скрининга.

17. Субъекты, у которых при скрининге в анализах крови были обнаружены следующие показатели:

AST > 2 x ULN;

ALT > 2 x ULN;

TBL > 2 x ULN;

гемоглобин < 75 г/л;

нейтрофилы < $1,0 \times 10^9$ /л;

тромбоциты < 100×10^9 /л;

протромбин или PTT > ULN.

[176] Скрининговые оценивания безопасности включали нежелательные явления (НЯ), лабораторные тесты безопасности (химический анализ сыворотки крови, гематологический анализ и анализ мочи), параметры коагуляции, рентгенографию грудной клетки, тесты функции щитовидной железы и тест на беременность с бета-хорионическим гонадотропином человека (β -hCG) в сыворотке крови для женщин с детородным потенциалом.

Оценивание безопасности

[177] Оценивания безопасности проводили в течение периода активного лечения в соответствии с оцениваниями, представленными в **таблице 5**, и включали следующее:

мониторинг и регистрация всех нежелательных явлений (НЯ) (включая нежелательные явления, представляющие особый интерес) и тяжелых нежелательных явлений;

лабораторные тесты безопасности (химический анализ сыворотки крови, гематологический анализ и анализ мочи);

сопутствующие лекарственные препараты;

жизненно важные показатели, физикальное обследование (полное или по симптомам, в зависимости от визита) и масса;

ЭКГ;

анализ мочи на беременность (для женщин с детородным потенциалом);

коагуляционные тесты.

Нежелательное явление (НЯ)

[178] НЯ представляет собой любое нежелательное медицинское событие, связанное с применением вмешательства у людей, независимо от того, связано оно с вмешательством или нет.

Тяжелое нежелательное явление (ТНЯ)

[179] ТНЯ считается «тяжелым», если оно приводит к любому из следующих исходов.

Смерть.

Угрожающее жизни НЯ (явление считается «угрожающим жизни», если, по мнению исследователя или спонсора, его возникновение подвергает пациента или субъекта непосредственному риску смерти. Сюда не входит НЯ или предполагаемая побочная реакция (ППР), 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.

Причинность или соотнесенность

[180] Осуществляли оценивание связи НЯ и ТНЯ с VIB4920. Явление считали «не связанным» с применением VIB4920, если выполнялся любой из следующих критериев:

необоснованная временная связь между введением VIB4920 и возникновением явления (например, явление произошло либо до, либо через слишком долгое время после введения VIB4920, чтобы его можно было считать связанным с VIB4920);

причинно-следственная связь между VIB4920 и явлением биологически неправдоподобна (например, смерть в качестве пассажира в автомобильной аварии);

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

[181] Отдельные сообщения о НЯ/ТНЯ считали «связанными» с применением VIB4920, если не выполнялись критерии «не связанные». «Связанное» означает, что явление рассматривали как «связанное 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).

Тяжесть/интенсивность

[182] Тяжесть оценивали по следующей шкале. Степень 1: явление слабой интенсивности, которое обычно проходит быстро 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.

Представляющие особый интерес нежелательные явления (НЯОИ)

[183] Оценивали представляющие особый интерес нежелательные явления (НЯОИ). НЯОИ представляет собой явление, представляющее научный и медицинский интерес, связанный с пониманием VIB4920, и может потребовать тщательного мониторинга и сбора дополнительной информации. НЯОИ может быть тяжелым или не тяжелым.

[184] Отслеживали следующие НЯОИ:

тромботические и эмболические явления;

аномалия печеночной функции (соответствующая определению закона Хайса (HL));

анафилаксия и клинически значимые (степень 3 или выше) реакции гиперчувствительности;

тяжелые реакции, связанные с инфузией (степень 3 или выше в соответствии с Общими терминологическими критериями нежелательных явлений (СТСАЕ)).

Степень тяжести оценивали в соответствии с СТСАЕ v5.

Степень 1: легкая преходящая реакция; прерывание инфузии не показано; вмешательство не показано.

Степень 2: прерывание терапии или инфузии показаны, но быстрый ответ на симптоматическое лечение (например, антигистаминные средства, НПВС, наркотические средства, IV жидкости); профилактические лекарственные препараты показаны в течение ≤ 24 часов.

Степень 3: затяжное (например, не отвечающее быстро на симптоматический лекарственный препарат и/или кратковременное прерывание инфузии); рецидив симптомов после первоначального улучшения; показана госпитализация в связи с клиническими последствиями.

Степень 4: угрожающие жизни последствия; требуется срочное вмешательство:

злокачественное новообразование;

иммунокомплексное заболевание;

инфекции;

клинически значимые (степень 3 или выше);

оппортунистические инфекции, включая без ограничения реактивацию латентной вирусной инфекции, инвазивные грибковые инфекции и ТВ.

[185] В таблице 3 кратко приведены процедуры скрининга для данного исследования. Для завершения скрининга может потребоваться более одного визита.

Таблица 3. Процедуры скрининга

Период исследования	Скрининг
Номер визита	V1
Процедура/день исследования	День -28 - день -1
Письменное информированное согласие	X
Присвоение номера SID	X
История болезни	X
Критерии 2016 ACR/EULAR для классификации SS	X
Общий стимулированный поток слюны	X
Тест Ширмера ^a	X
ESSDAI	X
ESSPRI	X
Оценивание предшествующих и сопутствующих лекарственных препаратов	X
Проверка критериев соответствия	X
Полное физикальное обследование (включая измерение массы и роста)	X
Подсчет по 28 суставам	X
ЭКГ	X
Показатели жизнедеятельности	X
Оценивание НЯ/ТНЯ	X
Вирусология: гепатит В, С; ВИЧ-1; ВИЧ-2, SARS-CoV-2 ^b	X
Тест на ТВ (IGRA) ^c	X
Лабораторные тесты безопасности: химический анализ сыворотки крови, гематологический анализ и анализ мочи	X
Базовая коагуляционная панель (протромбиновое время, РТТ)	X
Панель аутоантител (антитело к SSA [Ro], антитело к SSB [La], ANA)	X
Исследовательский образец для анализа биомаркеров (сыворотка)	X
Исследовательский образец для анализа биомаркеров (плазма)	X

RF	X
Необходимые для ESSDAI анализы крови (C3, C4, IgG, иммунофиксация в сыворотке и моче, криоглобулины, свободные легкие цепи сыворотки)	X
Рентгенография грудной клетки ^d	X
Функциональные тесты щитовидной железы (TSH, T3, T4, свободный T4)	X
Тест на беременность (сывороточный β -hCG; только для женщин с детородным потенциалом)	X
ActiGraph, предоставляемый субъекту (необязательно)	X

НЯ=нежелательное явление; ANA=антиядерные антитела; APL=антифосфолипиды; β -hCG=бета-хорионический гонадотропин человека; С=комплемент; ЭКГ=электрокардиограмма; ESSDAI=индекс активности заболевания при синдроме Шегрена Европейской лиги по борьбе с ревматизмом (EULAR); ESSPRI=сообщаемый пациентом с синдромом Шегрена индекс EULAR; ВИЧ=вирус иммунодефицита человека; IGRA=анализ высвобождения гамма-интерферона; РТТ=частичное тромбопластиновое время; RF=ревматоидный фактор; ТНЯ=тяжелое нежелательное явление; SID=идентификация субъекта; SS=синдром Шегрена; ТВ=туберкулез; TSH=тиреоидный стимулирующий гормон.

^a Необязательный тест Ширмера; проводят только в случае необходимости подтверждения диагноза SS.

^b Для участия в исследовании субъекты должны иметь отрицательный тест на SARS-CoV-2 в пределах 2 недель до рандомизации.

^c IGRA не требуется во время скрининга, если он проводился в пределах 12 недель до скринингового визита с документально подтвержденным отрицательным результатом.

^d Рентгенография грудной клетки не требуется во время скрининга, если она проводилась в пределах 12 недель до скринингового визита.

Состав дозы

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

Таблица 4. Иллюстративный состав VIB4920 и плацебо

Продукт	Доза	Частота	Путь	Длительность
VIB4920	1500 мг	Стадия I: Q2W x 3 Q4W x 4 Стадия II: Q4W x 5	IV	до 169 дней
Плацебо VIB4920	0,9% (масс./об.) солевой раствор	Стадия I: Q2W x 3 Q4W x 4 Стадия II: Q4W x 5	IV	до 169 дней

IV=внутривенный; Q2W=один раз каждые 2 недели; Q4W=один раз каждые 4 недели; масс./об.=масса/объем.

[187] VIB4920 составляют при 100 мг/мл VIB4920 в 10 мМ натрий-фосфатном буфере, 250 мМ сахарозе, 0,02% (масса/объем [масс./об.]) полоксамера 188, рН 7,4. Номинальный объем каждого флакона составляет 5,0 мл. VIB4920 представляет собой стерильный жидкий лекарственный продукт (500 мг VIB4920 на флакон, номинальный), предназначенный для IV инфузии после разведения в нормальном солевом растворе. VIB4920 не следует встряхивать, и он не требует специального обращения как с биологически опасными веществами. Его следует хранить при от 2°C до 8°C (от 36°F до 46°F) в холодильнике при надлежащем контроле температуры. VIB4920 нельзя замораживать.

[188] Плацебо представляло собой 0,9% (масс./об.) солевой раствор, предоставляемый участком проведения исследования в виде предварительно заполненных мешков для IV введения объемом 250 мл.

Лечение

[189] Обе популяции № 1 и № 2 получали следующий режим лечения.

Группа лечения 1 получала 1500 мг VIB4920 в виде IV инфузии, Q2W x 3, затем Q4W 4 дополнительными дозами (стадия I). Начиная с дня 169 субъекты получали плацебо Q4W 5 дозами (стадия II).

Группа лечения 2 получала плацебо в виде IV инфузии, Q2W x 3, затем Q4W 4 дополнительными дозами (стадия I). Начиная с дня 169 субъекты получали 1500 мг VIB4910 Q4W 5 дозами (стадия II).

[190] VIB4920 инфузирвали с использованием насоса для IV инфузии. На стадии I каждый субъект получал весь объем раствора VIB4920 в мешке для IV введения в течение по меньшей мере 90 минут (примерно 2,8 мл/мин). VIB4920 вводили через 0,2- или 0,22-линейный фильтр с низким уровнем с низким связыванием белка. Перед началом каждой IP инфузии определяли показатели жизнедеятельности. На стадии II инфузии вводили в течение по меньшей мере 60 минут (примерно 4,2 мл/мин).

[191] В первые 2 дня введения дозы стадии I (день 1 и день 15) и стадии II (день 169 и день 197) показатели жизнедеятельности измеряли за 30 минут до начала инфузии, каждые 30 минут (\pm 5 минут) во время инфузии, в конце инфузии (+ 5 минут), затем через 1 час и 2 часа после окончания инфузии (\pm 10 минут). В последующие дни введения дозы показатели жизнедеятельности измеряли в течение 30 минут до начала инфузии, каждые 30 минут (\pm 5 минут), в конце инфузии (+ 5 минут) и через 30 минут после окончания инфузии (\pm 5 минут). По окончании этих периодов наблюдения субъектов выписывали, если их состояние было стабильным.

Оценивание после лечения

[192] После лечения субъектов в популяции № 1 оценивали с определением одного или нескольких показателей:

изменение по сравнению с исходным уровнем в ESSDAI в дни 85, 169 и 309;

изменение по сравнению с исходным уровнем в ESSPRI в дни 85, 169 и 309;

доля субъектов, достигших ответа по ESSDAI (т. е. снижение на по меньшей мере 3 пункта) и ESSDAI [4] (т. е. снижение на 4 по меньшей мере пункта), определяемого как снижение на по меньшей мере 3[4] пункта от исходного уровня по ESSDAI в дни 85, 169 и 309 без преждевременного прекращения исследования и без получения терапии спасения;

изменение по сравнению с исходным уровнем функционального оценивания балла терапии хронических заболеваний (FACIT)-утомляемости в дни 85, 169 и 309;

изменение по сравнению с исходным уровнем индекса поражения поверхности глаз (OSDI©) в дни 85, 169 и 309;

общего впечатления пациента об изменении (PGIS) в дни 85, 169 и 309;

безопасность и переносимость многократных IV доз VIB4920, измеряемые по частоте вызванных лечением нежелательных явлений (ВЛНЯ), тяжелых вызванных лечением нежелательных явлений (ТВЛНЯ), нежелательных явлений, представляющих особый интерес (НЯОИ), и отклонений в лабораторных показателях, показателе жизнедеятельности и электрокардиограмме (ЭКГ);

РК в ходе исследования;

доля субъектов с положительным иммуногенным ответом, измеряемым по антителам к VIB4920, до завершения исследования;

изменение по сравнению с исходным уровнем общего стимулированного тока слюны;

изменение по сравнению с исходным уровнем в тесте Ширмера;

изменение по сравнению с исходным уровнем аутоантител к SS-A, SS-B и IgG и IgM ревматоидного фактора (RF);

общее впечатление пациента об изменении (PGIC) в день 169;

изменение по сравнению с исходным уровнем общего впечатления врача о тяжести заболевания;

изменение по сравнению с исходным уровнем уровней маркеров воспаления (иммуноглобулинов, бета-2 микроглобулина, С-реактивного белка [CRP], CXCL13, С3, С4 и свободных легких цепей в сыворотке);

доля субъектов, достигших ответа по составному индексу, определяемому как улучшение по ESSDAI-3 или улучшение по ESSPRI-1 в дни 85, 169 и 309 плюс отсутствие ухудшения по общему впечатлению врача о тяжести заболевания по сравнению с исходным уровнем;

изменение по сравнению с исходным уровнем в балле физического компонента и балле умственного компонента SF36;

сухость полости рта по визуальной аналоговой шкале (VAS);

сухость глаз по VAS;

Patient-Reported Outcomes Measurement Information System® (профиль PROMIS-29 v2.1);

биомаркеры, включающие кровоток, цитометрию для изменений подгрупп Т- и В-

клеток и белки слюны;

экспрессия генов в крови;

изменения в фекальном микробиоме (необязательно);

эпигенетика ДНК на исходном уровне и после лечения (необязательно).

актиграфия: общая активность и изменения в паттернах сна во время исследования (необязательно);

изменение по сравнению с исходным уровнем клинического индекса активности болезни при синдроме Шегрена (ClinESSDAI) EULAR в дни 85, 169 и 309;

доля субъектов, достигших ClinESSDAI и ответа на ClinESSDAI, определяемого как снижение по меньшей мере на 3[4] пункта по сравнению с исходным уровнем в ClinESSDAI в дни 85, 169 и 309 без преждевременного прекращения исследования и без получения терапии спасения;

для того, чтобы

1. оценить клиническую эффективность многократных доз VIB4920 в отношении железистых и внежелезистых проявлений у пациентов с SS с умеренной или высокой системной активностью заболевания;

2. оценить влияние VIB4920 на системную активность и исходы, оцениваемые пациентами, у субъектов с SS;

3. оценить безопасность и переносимость многократных доз VIB4920 у субъектов с SS;

4. охарактеризовать фармакокинетические (PK) показатели VIB4920 у субъектов с SS;

5. оценить иммуногенность VIB4920 у субъектов с SS;

6. оценить фармакодинамические показатели VIB4920 в отношении путей CD40/CD40L и биомаркеры заболевания у субъектов с SS;

7. оценить изменения в популяциях T- и B-клеток и биомаркерах воспаления и аутоантител у субъектов с SS после лечения с помощью VIB4920;

8. оценить влияние VIB4920 на системную активность заболевания и функцию слюнных и слезных желез у субъектов с SS;

9. оценить изменения в основных субъективных жалобах, связанных с SS.

[193] После лечения субъектов в популяции № 2 оценивали с определением одного или нескольких показателей:

изменение по сравнению с исходным уровнем в ESSPRI в дни 85, 169 и 309;

доля субъектов, достигших ответа по ESSPRI, определяемого как снижение на ≥ 1 пункт или 15% по сравнению с баллом ESSPRI в дни 85, 169 и 309 без преждевременного прекращения исследования и без получения терапии спасения;

изменение по сравнению с исходным уровнем в FACIT-Fatigue в дни 85, 169 и 309;

изменение по сравнению с исходным уровнем в OSDI в дни 85, 169 и 309;

PGIS в дни 85, 169 и 309;

безопасность и переносимость многократных IV доз VIB4920, измеряемые по

частоте ВЛНЯ, ТВЛНЯ, НЯОИ и отклонений в лабораторных показателях, показателе жизнедеятельности и ЭКГ;

РК в ходе исследования;

доля субъектов с положительным иммуногенным ответом, измеряемым по антителам к VIB4920, до завершения исследования;

изменение по сравнению с исходным уровнем в ESSDAI;

изменение по сравнению с исходным уровнем общего стимулированного тока слюны;

изменение по сравнению с исходным уровнем в тесте Ширмера;

изменение по сравнению с исходным уровнем аутоантител к SS-A, SS-B и IgG и IgM RF;

PGIC в день 169;

изменение по сравнению с исходным уровнем общего впечатления врача о тяжести заболевания;

изменение по сравнению с исходным уровнем уровней маркеров воспаления (иммуноглобулинов, бета-2 микроглобулина, CRP, CXCL13, C3, C4 и свободных легких цепей в сыворотке);

доля субъектов, достигших ответа по составному индексу, определяемому как улучшение по ESSDAI-3 или улучшение по ESSPRI-1 в дни 85, 169 и 309 плюс отсутствие ухудшения по общему впечатлению врача о тяжести заболевания по сравнению с исходным уровнем;

изменение по сравнению с исходным уровнем в балле физического компонента и балле умственного компонента SF36;

сухость полости рта по VAS;

сухость глаз по VAS;

профиль PROMIS-29 v2.1;

биомаркеры, включающие кровоток, цитометрию для изменений подгрупп Т- и В-клеток и белки слюны;

экспрессия генов в крови;

изменения в фекальном микробиоме (необязательно);

эпигенетика ДНК на исходном уровне и после лечения (необязательно).

актиграфия: общая активность и изменения в паттернах сна во время исследования (необязательно);

изменение по сравнению с исходным уровнем в ClinESSDAI в дни 85, 169 и 309;

для того, чтобы

1. оценить клиническую эффективность нескольких доз VIB4920 в отношении основных субъективных жалоб при SS (сухость, утомляемость и боль);

2. оценить влияние VIB4920 на исходы, оцениваемые пациентами, у субъектов с SS;

3. оценить безопасность и переносимость многократных доз VIB4920 у субъектов с

SS;

4. Охарактеризовать РК показатели VIB4920 у субъектов с SS;
5. оценить иммуногенность VIB4920 у субъектов с SS;
6. оценить фармакодинамические показатели VIB4920 в отношении путей CD40/CD40L и биомаркеры заболевания у субъектов с SS;
7. оценить изменения в популяциях Т- и В-клеток и биомаркерах воспаления и аутоантител у субъектов с SS после лечения с помощью VIB4920;
8. оценить влияние VIB4920 на системную активность заболевания и функцию слюнных и слезных желез у субъектов с SS;
9. оценить изменения в основных субъективных жалобах, связанных с SS.

Клинические лабораторные результаты

[194] После лечения собирали образцы крови и мочи для лабораторных тестов безопасности. Гематологическая панель предусматривала полный анализ крови с дифференциальным анализом (включающим базофилы, эозинофилы, лимфоциты, моноциты и нейтрофилы), анализом гемоглобина, гематокрита, тромбоцитов и лейкоцитов.

[195] Химический анализ сыворотки проводили для определения:

креатинина, азота мочевины крови, глюкозы натощак, общего белка, креатинкиназы и электролитов (включая натрий, калий, хлорид, кальций, бикарбонат и фосфор);

печеночного профиля: альбумин, TBL, непрямого билирубин, AST, ALT, щелочная фосфатаза (ALP) и гамма-глутамилтрансфераза.

[196] Оценивали параметры коагуляции. У субъектов оценивали протромбиновое время и РТТ во время скрининга и на всех визитах исследования во время лечения и в периоды перерыва в лечении (**таблица 2** и **таблица 3**, соответственно).

[197] Анализ мочи предусматривал белок, глюкозу, кровь, кетоны, лейкоциты и pH путем анализа с тест-полосками. Микроскопию (кристаллы, слепки, лейкоциты, эритроциты) проводили в случае обнаружения каких-либо аномалий.

[198] Проводили тестирование на SARS-COV-2.

[199] Измеряли показатели жизнедеятельности, включая систолическое и диастолическое давление крови (мм рт. ст.), частоту пульса (удары/мин), частоту дыхания (вдохи/мин), температуру тела (°C) и массу тела (кг).

[200] Во время скрининга, в период лечения и в периоды перерыва в лечении проводили ЭКГ в 12 отведениях. Каждая ЭКГ включала частоту сердечных сокращений желудочков и интервалы (PR, QRS, QT, QTc).

[201] Тест(ы) на беременность с использованием β -hCG в сыворотке крови проводили для всех женщин с детородным потенциалом в период скрининга (до дня 0) и с помощью теста на беременность в моче во время визитов в период лечения и в периоды перерыва в лечении.

Оценивание безопасности

[202] Нежелательные явления (НЯ) и тяжелые нежелательные явления (ТНЯ)

[203] Схемы оцениваний в рамках исследования для активного периода лечения и для периода перерыва в лечении представлены в **таблице 5** и **таблице 6**, соответственно. В **таблице 6** также кратко описаны все оценивания, которые могли быть проведены на любом внеплановом визите в ходе исследования.

Таблица 5. Иллюстративная схема оцениваний в рамках исследования в период лечения

Номер визита	V2	V3	V4	V5	V6	V7	V8	V9	V10	V11	V12	V13
	Стадия I							Стадия I/ стадия II ^a	Стадия II			
День исследования	1	15 ±	29 ±	57 ±	85 ±	113	141	EP:169	197	225	253	281
Процедура	Исходный визит	1d	3d	3d	3d	± 3d	± 3d	± 3d	± 3d	± 3d	± 3d	± 3d
Проверка критериев соответствия	X											
Рандомизация	X											
ESSPRI	X		X	X	X	X	X	X	X	X	X	X
Опросники SF-36 v2	X		X	X	X	X	X	X	X	X	X	X
Опросник FACIT-Fatigue	X		X	X	X	X	X	X	X	X	X	X
Сухость полости рта и глазная сухость по VAS	X		X	X	X	X	X	X	X	X	X	X
Профиль PROMIS-29 v2.1	X		X	X	X	X	X	X	X	X	X	X
OSDI	X		X	X	X	X	X	X	X	X	X	X
PGIC		X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X
PGIS	X		X	X	X	X	X	X	X	X	X	X
Измерение стимулированн	X				X			X			X	

потенциалом												
Тесты коагуляции (протромбинов ое время, РТТ)	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X
Панель аутоантител ^d					X			X				
RF	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X
Маркеры воспаления ^e	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X
С3, С4, свободные легкие цепи в сыворотке, иммунофиксаци я в сыворотке и моче	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X
Исследователес кий образец для проточной цитометрии (цельная кровь)	X	X	X	X	X		X	X	X	X	X	X
Исследователес кий образец для анализа биомаркеров (сыворотка)	X	X	X	X	X		X	X	X	X	X	X
Исследователес кий образец для анализа биомаркеров (плазма)	X	X	X	X	X		X	X	X	X	X	X
Слюна для биомаркеров	X				X			X			X	

белка и аутоантител												
ADA (плазма)	X		X		X			X	X		X	
РНК с помощью PAXgene (цельная кровь) ^f	X	X	X	X	X		X	X	X	X	X	X
PK (плазма)	X ^g	X	X	X	X	X	X ^g	X ^g	X	X	X	X
ДНК (эпигенетика) (необязательно) ^f	X				X			X			X	
Образец фекального микробиома (необязательно) ^f	X							X				
Качественный опрос пациента (необязательно) ^h								X				
Введение IP (VIB4920/плацебо)	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X

ADA=антитела к лекарственным средствам; НЯ=нежелательное явление; ANA=антиядерное антитело; ВР=давление крови; С=комплемент; d=день(дни); ЭКГ=электрокардиограмма; ЕР=конечная точка; ESSDAI=индекс активности заболевания при синдроме Шегрена EULAR; ESSPRI=сообщаемый пациентом с синдромом Шегрена индекс EULAR; FACIT-Fatigue=функциональное оценивание терапии хронического заболевания - утомляемости; HR=частота сердечных сокращений; IP=исследуемый продукт; OSDI=индекс поражения поверхности глаз; PGIC=общее впечатление пациента об изменении; PGIS=общее впечатление пациента о тяжести; PK=фармакокинетические показатели; профиль PROMIS-29 v2.1=Patient-Reported Outcomes Measurement Information System[®]; РТТ=частичное тромбопластиновое время; RF=ревматоидный фактор; RR=частота дыхания; ТНЯ=тяжелое нежелательное явление; SF-36 v2=версия 2 краткого опросника по качеству жизни из 36 пунктов; V=визит; VAS=визуальная аналоговая шкала.

Примечание: все сборы лабораторных образцов и оценивания в день введения дозы должны быть выполнены до введения дозы, если не указано иное.

^a День 169 является первичной конечной точкой для стадии I и первым днем IP введения для стадии II.

^b При отсутствии симптомов обследование может быть ограничено оценкой ESSDAI.

^c Лабораторные тесты безопасности: химический анализ сыворотки крови, гематологический анализ и анализ мочи.

^d Панель аутоантител: антитело к SSA (Ro), антитело к SSB (La) и ANA.

^e Маркеры воспаления: уровни иммуноглобулинов в плазме (IgM, IgG, IgA), бета-2 микроглобулин и высокочувствительный С-реактивный белок (CRP) (CXCL13 оценивали как исследовательский биомаркер).

^f В Китае не собирали.

^g Образец плазмы для определения РК должен быть взят до и после введения дозы (в конце инфузии).

^h Телефонный опрос применим только для англоговорящих субъектов в США и Великобритании и может быть проведен в любое время, начиная с дня 169.

Таблица 6. Иллюстративная схема оцениваний в период перерыва в лечении и на

любых внеплановых визитах

Номер визита	V14	V15 и EDV	Внеплановый визит ^a
	Период перерыва в лечении		
День исследования Процедура	D309 ± 7d	D365 ± 7d	
ESSPRI	X	X	
Опросники SF-36 v2	X	X	
Опросник FACIT-Fatigue	X	X	
Сухость полости рта и глазная сухость по VAS	X	X	
Профиль PROMIS-29 v2.1	X	X	
OSDI	X	X	
PGIC	X	X	
PGIS	X	X	
Измерение стимулированного тока слюны	X	X	
Тест Ширмера	X	X	
ESSDAI	X	X	
Оценивание НЯ/ТНЯ	X	X	X
Сопутствующие лекарственные препараты	X	X	X

Полное физикальное обследование	X	X	
Физикальный осмотр по симптомам ^b			X
Показатели жизнедеятельности (BP, HR, RR и температура)	X	X	X
ЭКГ		X	
Масса	X	X	
Оценивание по 28 суставам	X	X	
Общее впечатление врача о тяжести заболевания	X	X	
Лабораторные тесты безопасности	X	X	X
Анализ мочи на беременность	X	X	X
Коагуляционные тесты	X	X	X
RF	X	X	
Маркеры воспаления	X	X	
C3, C4, свободные легкие цепи в сыворотке, криоглобулины, IgG, иммунофиксация в сыворотке и моче	X	X	
Исследовательский образец для проточной цитометрии (цельная кровь)	X	X	
Исследовательский образец для анализа биомаркеров (сыворотка)	X	X	
Исследовательский образец для анализа биомаркеров (плазма)	X	X	
Слюна для биомаркеров антител и аутоантител	X	X	
ADA	X	X	
РНК с помощью PAXgene (цельная кровь) ^c	X	X	
РК (плазма)	X	X	
ДНК (эпигенетика) (необязательно) ^c	X		
Фекальный микробиом (необязательно) ^c	X		
ActiGraph, взятый у субъекту (необязательно)		X	

ADA=антитела к лекарственным средствам; НЯ=нежелательное явление; BP=давление крови; C=комплемент; D=день; d=дни; ЭКГ=электрокардиограмма; EDV=визит преждевременного прекращения исследования; ESSDAI=индекс активности заболевания при синдроме Шегрена EULAR; ESSPRI=сообщаемый пациентом с

синдромом Шегрена индекс EULAR; FACIT-Fatigue=функциональное оценивание терапии хронического заболевания - утомляемости; HR=частота сердечных сокращений; OSDI=индекс поражения поверхности глаз; PGIC=общее впечатление пациента об изменении; PGIS=общее впечатление пациента о тяжести; PK=фармакокинетические показатели; RF=ревматоидный фактор; RR=частота дыхания; ТНЯ=тяжелое нежелательное явление; SF-36 v2=версия 2 краткого опросника по качеству жизни из 36 пунктов; V=визит; VAS=визуальная аналоговая шкала.

^a Оценивания при любых внеплановых визитах могут быть скорректированы по клиническим показаниям.

^b При отсутствии симптомов обследование может быть ограничено оценкой ESSDAI.

^c В Китае не собирали.

Результаты для субъектов с умеренной-высокой системной активностью заболевания (по данным ESSDAI), «популяция 1»

[204] Результаты изменения по сравнению с исходным уровнем ESSDAI в день 169 и анализ респондеров представлены в **таблицах 7 и 8**, соответственно. Данные в **таблице 7** показывают, что на неделе 24 субъекты, получавшие лечение дазодалибепом, достигали снижения балла ESSDAI на $6,3 \pm 0,6$ пункта, а субъекты, получавшие плацебо, достигали снижения на $4,1 \pm 0,6$ пункта, что привело к статистически значимой средней разнице, рассчитанной методом наименьших квадратов, 2,2 пункта ($p=0,017$). Дазодалибеп достигал первичной конечной точки со статистической значимостью у субъектов с умеренной-высокой системной активностью заболевания, определенной по ESSDAI, что является значительным достижением в разработке терапии для синдрома Шегрена - заболевания, для которого не существует одобренных FDA доступных средств лечения.

[205] В таблице 7 представлены результаты изменения по сравнению с исходным уровнем в ESSDAI в день 169.

n	36	33
LSMean (SE)	-4,1 (0,6)	-6,3 (0,6)
Разница LSMean		-2,2
90% CI		(-3,6, -0,7)
P-значение		0,0167

[206] Помимо вышеприведенного анализа первичной конечной точки, численные улучшения отмечали в ключевых вторичных, исследовательских и апостериорных анализах. К ним относятся показатели сухости, которая является важным симптомом для субъектов, живущих с синдромом Шегрена, поскольку она влияет на жевание, глотание и зубной ряд. Утомляемость, измеренная с помощью функционального оценивания терапии хронических заболеваний - утомляемости (FACIT-F), и физическое функционирование, измеренное с использованием краткого опросника по качеству жизни из 36 пунктов (SF-

36), продемонстрировали численные улучшения, как и количество болезненных и опухших суставов. Кроме того, по результатам апостериорного анализа ответивших на лечение субъектов, достигших высоких уровней улучшения по ESSDAI, дазодалибеп превосходил плацебо. Кроме того, дазодалибеп хорошо переносился в испытании.

[207] Кроме того, по сравнению с группой плацебо, в группе дазодалибепа наблюдали численно большее улучшение по баллу сообщаемого пациентом с синдромом Шегрена индекса EULAR, баллу функционального оценивания терапии хронического заболевания - утомляемости, баллу физического компонента краткого опросника по качеству жизни из 36 пунктов и скорости общего стимулированного тока слюны. Кроме того, по результатам апостериорного анализа ответивших на лечение субъектов, достигших высоких уровней (5 и 6 пунктов) улучшения по ESSDAI, дазодалибеп превосходил плацебо.

[208] В таблице 8 приведены результаты анализа ответивших на лечение.

День169	Плацебо	HZN4920	Дельта	P-значение
ESSDAI-3	59,5%	72,2%	12,7%	0,3283
ESSDAI-4	48,6%	66,7%	18,1%	0,1823
ESSDAI-5	35,1%	61,1%	26,0%	0,0449
ESSDAI-6	34,3%	60,0%	25,7%	0,0462

Пример 2. Исследование профетической фазы III с целью оценки эффективности и безопасности VIB4920 у субъектов с синдромом Шегрена (SS)

[209] Проводится исследование по оценке эффективности и безопасности VIB4920 при введении субъекту с синдромом Шегрена (SS). В этом исследовании будет оцениваться влияние VIB4920 по сравнению с плацебо на системные проявления у пациентов с SS с умеренной-высокой активностью заболевания при использовании 2 разных режимов введения дозы.

Схема исследования

[210] В исследование будут включены пациенты с болезнью Шегрена из 2 популяций: в популяцию № 1 будут входить пациенты с SS с умеренной-высокой системной активностью, определяемой по ESSDAI ≥ 5 . Оцениваются следующие домены, но они не вносят вклад в минимальный балл ESSDAI 5, необходимый для включения в исследование: периферическая нервная система, центральная нервная система и легочная система. В популяцию № 2 будут входить пациенты с SS с эндокринной дисфункцией и субъективными симптомами, определяемыми по баллу ESSPRI ≥ 5 , который считается точкой отсечения для «неудовлетворительного состояния симптомов», но с меньшей системной активностью заболевания (с баллом ESSDAI < 5).

[211] Проводится полное физикальное обследование, включая массу, рост и оценивание 28 суставов.

Схема введения дозы

[212] Субъекты будут распределены на получение трех доз: доза 1-1500 мг VIB4920 каждые 2 недели 3 дозами, затем каждые 4 недели; доза 2-3000 мг VIB4920 на неделе 1, неделе 4 и неделе 12, затем каждые 12 недель; и плацебо. Ожидаемая полная продолжительность участия каждого субъекта в данном исследовании составляет 392 ± 7 дней. Иллюстративная схема введения дозы представлена в **таблице 9**.

Таблица 9. Иллюстративная схема введения дозы

Плечо 1	1500 мг Q4W+нагрузочная доза при W2
Плечо 2	3000 мг Q12W+нагрузочная доза при W4
Плечо 3	Плацебо

ВКЛЮЧЕНИЕ ПОСРЕДСТВОМ ССЫЛКИ

[213] Все ссылки, статьи, публикации, патенты, патентные публикации и патентные заявки, цитируемые в данном документе, включены посредством ссылки в полном своем объеме для всех целей. Однако упоминание любых 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 синдрома Шегрена (SS) у нуждающегося в этом субъекта, включающий

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

при этом каркас Tn3 специфически связывается с CD40L;

при этом 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,

при этом каркас Tn3, содержащий CD40L-специфическую мономерную субъединицу, вводят в дозе примерно 1500 мг, примерно 2500 мг или примерно 3000 мг.

2. Способ по п. 1, в котором по меньшей мере одна CD40L-специфическая 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.

3. Способ по п. 1 или п. 2, в котором субъект имеет балл индекса активности заболевания при синдроме Шегрена (ESSDAI) Европейской лиги по борьбе с ревматизмом (EULAR) ≥ 5 .

4. Способ по п. 3, в котором балл ESSDAI оценивают на основании доменов ESSDAI, состоящих из кожного, почечного, суставного, мышечного, гематологического, железистого, конституционального, лимфаденопатического и биологического.

5. Способ по п. 1 или п. 2, в котором субъект имеет

(a) балл ESSDAI < 5 ,

(b) балл сообщаемого пациентом с синдромом Шегрена индекса (ESSPRI) EULAR ≥ 5 , и

(c) общий стимулированный поток слюны $> 0,1$ мл/мин.

6. Способ по любому из пп. 1-5, в котором каркас Tn3 вводят в виде индукционной дозы, а затем в виде поддерживающей дозы.

7. Способ по п. 6, в котором индукционная доза предусматривает введение каркаса Tn3 один раз примерно каждые 2 недели по меньшей мере 3 дозами.

8. Способ по п. 6, в котором поддерживающая доза предусматривает введение каркаса Tn3 один раз примерно каждые 4 недели по меньшей мере 4 дозами.

9. Способ по п. 8, в котором время между последней индукционной дозой и первой поддерживающей дозой составляет примерно 4 недели.

10. Способ по любому из пп. 1-5, в котором каркас Tn3 вводят один раз примерно каждые 4 недели, один раз примерно каждые 2 месяца, один раз примерно каждые 3

месяца, один раз примерно каждые 4 месяца или один раз примерно каждые 6 месяцев.

11. Способ по п. 10, в котором каркас Tn3 вводят по меньшей мере 4 дозами.
12. Способ по п. 11, в котором каркас Tn3 вводят по меньшей мере 5 дозами.
13. Способ по любому из пп. 1-12, в котором каркас Tn3 вводят внутривенно, подкожно, перорально, внутримышечно, интратекально, сублингвально, ректально, вагинально, кожно, системно, местным путем, трансдермально или путем ингаляции.
14. Способ по п. 13, в котором каркас Tn3 вводят внутривенно.
15. Способ по любому из пп. 1-14, в котором каркас Tn3 содержит две CD40L-специфические мономерные субъединицы, соединенные в тандем.
16. Способ по п. 15, в котором каждая из двух CD40L-специфических мономерных субъединиц содержит SEQ ID NO: 3.
17. Способ по любому из пп. 1-16, в котором CD40L-специфические мономерные субъединицы соединены линкером.
18. Способ по любому из пп. 1-17, в котором по меньшей мере одна CD40L-специфическая мономерная субъединица непосредственно соединена или конъюгирована с полиэтиленгликолем (ПЭГ).
19. Способ по любому из пп. 1-17, в котором по меньшей мере одна CD40L-специфическая мономерная субъединица соединена или конъюгирована с полиэтиленгликолем (ПЭГ) через линкер.
20. Способ по п. 17, в котором линкер включает пептидный линкер.
21. Способ по п. 20, в котором линкер включает SEQ ID NO: 7, SEQ ID NO: 8, SEQ ID NO: 9 или SEQ ID NO: 10.
22. Способ по п. 21, в котором по меньшей мере одна CD40L-специфическая мономерная субъединица слита или конъюгирована с альбумином.
23. Способ по п. 22, в котором альбумин представляет собой человеческий сывороточный альбумин (HSA).
24. Способ по п. 23, в котором HSA представляет собой вариант HSA, содержащий SEQ ID NO: 4.
25. Способ лечения синдрома Шегрена (SS) у нуждающегося в этом субъекта, включающий введение каркаса Tn3 в дозе примерно 1500 мг, примерно 2500 мг или примерно 3000 мг субъекту, при этом каркас Tn3 содержит SEQ ID NO: 1.
26. Способ по п. 25, в котором каркас Tn3 вводят в виде индукционной дозы, а затем в виде одной или нескольких поддерживающих доз.
27. Способ по п. 26, в котором индукционная доза и поддерживающие дозы представлены в одинаковом количестве.
28. Способ по п. 27, в котором индукционная доза и поддерживающие дозы представлены в разных количествах.
29. Способ по любому из пп. 25-28, в котором по меньшей мере одна доза составляет 3000 мг.

30. Способ по любому из пп. 25-29, в котором индукционную дозу и по меньшей мере одну поддерживающую дозу вводят с интервалом примерно 1 месяц, с интервалом примерно 2 месяца, с интервалом примерно 3 месяца, с интервалом примерно 4 месяца или примерно 6 месяцев.

31. Способ по любому из пп. 25-30, в котором индукционная доза предусматривает введение каркаса Tn3 примерно каждые 2 недели по меньшей мере 3 дозами, а поддерживающая доза предусматривает введение каркаса Tn3 один раз примерно каждые 4 недели по меньшей мере 4 дозами.

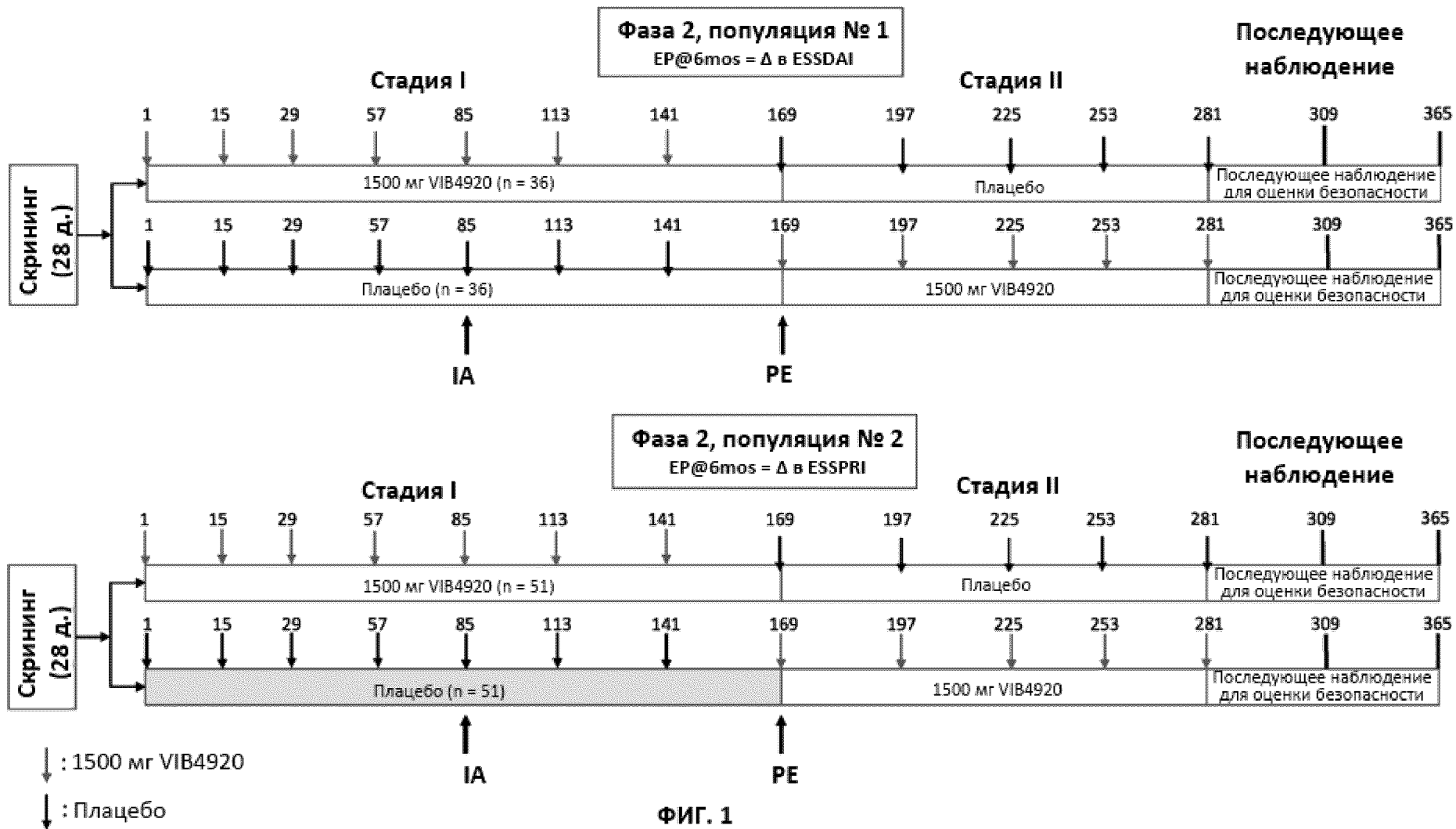
32. Способ по любому из пп. 1-31, в котором каркас Tn3 содержит SEQ ID NO: 1.

33. Способ по любому из пп. 1-32, в котором введение является эффективным в снижении балла ESSDAI по сравнению с сопоставимым в остальном субъектом, получающим введение плацебо-контроля.

34. Способ по п. 33, в котором снижение составляет по меньшей мере примерно 1 пункт, 2 пункта, 3 пункта, 4 пункта или 5 пунктов.

35. Способ по п. 33, в котором снижение составляет по меньшей мере примерно 6 пунктов.

По доверенности



ФИГ. 1