

(19)



**Евразийское
патентное
ведомство**

(11) **034864**

(13) **B1**

(12) **ОПИСАНИЕ ИЗОБРЕТЕНИЯ К ЕВРАЗИЙСКОМУ ПАТЕНТУ**

(45) Дата публикации и выдачи патента
2020.03.31

(51) Int. Cl. **C07K 16/24** (2006.01)

(21) Номер заявки
201790563

(22) Дата подачи заявки
2015.08.28

(54) **СПОСОБ ЛЕЧЕНИЯ ЭОЗИНОФИЛЬНОЙ АСТМЫ СО СТЕПЕНЬЮ ТЯЖЕСТИ ОТ
УМЕРЕННОЙ ДО ТЯЖЁЛОЙ**

(31) **62/047,248; 62/091,150; 62/168,007;
62/191,690**

(32) **2014.09.08; 2014.12.12; 2015.05.29;
2015.07.13**

(33) **US**

(43) **2017.08.31**

(86) **PCT/US2015/047357**

(87) **WO 2016/040007 2016.03.17**

(71)(73) Заявитель и патентовладелец:
СЕФАЛОН, ИНК. (US)

(56) **MARIO CASTRO ET AL.: "Reslizumab
for Poorly Controlled, Eosinophilic Asthma",
AMERICAN JOURNAL OF RESPIRATORY AND
CRITICAL CARE MEDICINE., vol. 184, no.
10, 15 November 2011 (2011-11-15), pages
1125-1132, XP055229732, US, ISSN: 1073-449X,
DOI: 10.1164/rccm.201103-03960C, Methods section
(paragraphs "Patients" and "study design"), Results
section and discussion section; table 1**

WO-A2-2011156000

WO-A2-2009120927

WO-A2-2012083132

(72) Изобретатель:
**Брюссель Ги (BE), О'Брайен
Кристофер, Зангрилли Джеймс, Шах
Тушар (US)**

(74) Представитель:
Фелицына С.Б. (RU)

(57) Настоящее изобретение предусматривает способ лечения эозинофильной астмы со степенью тяжести от умеренной до тяжелой у пациента, который включает внутривенное или подкожное введение пациенту примерно от 0,3 до 3 мг/кг резлизумаба, причем у пациента за 12 месяцев до введения имело место по крайней мере одно усиление астмы, требующее перорального, внутримышечного или внутривенного назначения кортикостероида, но до указанного введения симптомы астмы у пациента недостаточно контролируются текущим лекарственным средством против астмы, и уровни эозинофилов в крови составляют 400/мкл или более.

B1

034864

034864

B1

Область техники, к которой относится изобретение

В настоящем документе раскрыты способы лечения эозинофильной астмы со степенью тяжести от умеренной до тяжелой. В частности, предлагаются способы лечения пациентов, которые недостаточно контролируются текущим лекарственным средством против астмы и которые имеют уровень эозинофилов в крови 400/мкл или более, путем введения указанному пациенту терапевтически эффективной дозы реслизумаба.

Предшествующий уровень техники

Астма представляет собой распространенное хроническое воспалительное заболевание, которое поражает приблизительно 12% взрослых и 10% детей и подростков; согласно оценкам, 300 млн людей по всему миру страдают этим заболеванием. Каждый день в США приблизительно 44000 людей имеют приступы астмы, что приводит к пропуску школы/работы, посещениям пунктов медицинской помощи или помещению в стационар или даже смерти. Астма характеризуется воспалением и сужением дыхательных путей, что приводит к свистящему дыханию, сдавленности в груди, нехватке воздуха и кашлю.

Общепринятые лекарственные средства для лечения астмы включают ингаляционные кортикостероиды и/или β_2 -агонисты длительного действия. Однако эти лекарственные средства могут недостаточно контролировать симптомы астмы у пациента. Пациенты с недостаточно контролируемой тяжелой персистирующей астмой имеют риск возникновения обострений, госпитализации и смерти, и часто имеют нарушенное качество жизни. Таким образом, необходимы новые лекарственные средства для лечения пациентов, астма которых недостаточно контролируется. Предлагаемые способы отвечают этим и другим важным потребностям.

Сущность изобретения

Настоящее изобретение предусматривает способ лечения эозинофильной астмы со степенью тяжести от умеренной до тяжелой у пациента, который включает внутривенное или подкожное введение пациенту примерно от 0,3 до 3 мг/кг реслизумаба, причем у пациента за 12 месяцев до введения имело место по крайней мере одно усиление астмы, требующее перорального, внутримышечного или внутривенного назначения кортикостероида, но до указанного введения симптомы астмы у пациента недостаточно контролируются текущим лекарственным средством против астмы, и уровни эозинофилов в крови составляют 400/мкл или более.

Согласно изобретению уровни эозинофилов в крови у пациента составляют 500/мкл, 600/мкл, 700/мкл или 800/мкл или более.

Согласно изобретению реслизумаб вводят один раз примерно каждые 4 недели.

Согласно изобретению лекарственное средство против астмы представляет собой ингаляционный кортикостероид.

Согласно изобретению лекарственное средство против астмы представляет собой среднюю дозу ингаляционного кортикостероида.

Согласно изобретению ингаляционный кортикостероид является по меньшей мере эквивалентным примерно 440 мкг флутиказона.

Согласно изобретению ингаляционный кортикостероид представляет собой высокую дозу ингаляционного кортикостероида.

Согласно изобретению лекарственное средство дополнительно включает агонист бета-2-адренорецепторов длительного действия.

Согласно изобретению введение реслизумаба приводит к улучшению функции легких, оцениваемой по объему форсированного выдоха за 1 секунду (с) (FEV_1), форсированной жизненной емкости легких, объемной скорости выдоха или любой их комбинации.

Согласно изобретению улучшение функции легких включает значительно улучшенный FEV_1 эффект лечения.

Согласно изобретению улучшение функции легких составляет 5% или более по сравнению с пациентом, не получавшим реслизумаб.

Согласно изобретению введение реслизумаба приводит к уменьшению клинических признаков обострений астмы, уменьшению применения системных кортикостероидов, улучшенному баллу вопросника по контролю над астмой, улучшенному баллу вопросника по оценке качества жизни или любой их комбинации.

Согласно изобретению клинические признаки обострения астмы уменьшились примерно на 50% по сравнению с пациентом, не получавшим реслизумаб.

Согласно изобретению применение системных кортикостероидов уменьшилось примерно на 50% по сравнению с пациентом, не получавшим реслизумаб.

Согласно изобретению пациент имеет астму с поздним началом.

Согласно изобретению введение реслизумаба приводит к изменению показателя FEV_1 примерно на 90 мл по сравнению с пациентом, не получавшим реслизумаб.

Согласно изобретению введение реслизумаба приводит к уменьшению клинических признаков обострения астмы примерно на 50% по сравнению с пациентом, не получавшим реслизумаб.

Согласно изобретению пероральное, внутримышечное или внутривенное применение кортикосте-

роида проводили более чем или ровно 3 дня.

Краткое описание чертежей

Более полное понимание краткого описания, а также последующего подробного описания изобретения будет получено при прочтении в сочетании с прилагаемыми чертежами. В целях иллюстрации изобретения на чертежах показаны иллюстративные варианты осуществления изобретения; однако изобретение не ограничивается конкретными раскрытыми способами. На чертежах:

на фиг. 1, содержащей фиг. 1А, 1В, представлено изменение (SE) от исходного уровня FEV₁ по лечебным группам и визитам (фиг. 1А) и общее изменение от исходного уровня (первичная эффективность) FEV₁ (фиг. 1В) через 16 недель лечения в исследовании 1. Вся статистика вывода получена с использованием модели смешанных эффектов для повторных измерений (MMRM) с использованием в качестве случайного эффекта лечения, визита, зависимости между визитом и терапией, возрастной группы, истории обострения астмы за предшествующие 12 месяцев, роста, исходного уровня, пола и пациента. Данные представляют собой среднеквадратичные значения ± стандартная ошибка. Δ=разница между методами лечения (реслизумаб - плацебо). SE=стандартная ошибка; LS=наименьшие квадраты. * p ≤0,05, ** p ≤0,005 против плацебо. Р-значения не скорректированы для контроля множественности. Плацебо=сплошная линия; реслизумаб 0,3 мг/кг=более короткие пунктиры; реслизумаб 3,0 мг/кг=более длинные пунктиры;

на фиг. 2, содержащей фиг. 2А, 2В, представлено изменение (SE) от исходного уровня до каждого визита FVC по лечебным группам (фиг. 2А) и общее изменение от исходного уровня FVC (фиг. 2В) через 16 недель после лечения в исследовании 1. SE=стандартная ошибка; LS=Least Squares (метод наименьших квадратов). * p ≤0,05 против плацебо. Р-значения не скорректированы для контроля множественности. Плацебо=сплошная линия; реслизумаб 0,3 мг/кг=короткие пунктиры; реслизумаб 3,0 мг/кг=длинные пунктиры;

на фиг. 3, содержащей фиг. 3А, 3В, представлено изменение (SE) от исходного уровня до каждого визита FEF_{25-75%} по визитам и лечебным группам (фиг. 3А) и общее изменение от исходного уровня FEF_{25-75%} (фиг. 3В) через 16 недель после лечения в исследовании 1. Вся статистика вывода получена с использованием модели смешанных эффектов для повторных измерений (MMRM) с использованием в качестве случайного эффекта лечения, визита, зависимости между визитом и терапией, возрастной группы, истории обострения астмы за предшествующие 12 месяцев, роста, исходного уровня, пола и пациента. Данные представляют собой среднеквадратичные значения ± стандартная ошибка. Δ=разница между методами лечения (реслизумаб - плацебо). Плацебо=сплошная линия; реслизумаб 0,3 мг/кг=более короткие пунктиры; реслизумаб 3,0 мг/кг=более длинные пунктиры;

на фиг. 4 представлено изменение от исходного уровня FEV₁ в течение 16 недель по лечебным группам (анализируемая субпопуляция - пациенты с исходным FEV₁ ≤85% от ожидаемой нормы) - в исследовании 1. LS=Least Squares (метод наименьших квадратов); SE=стандартная ошибка. Плацебо=сплошная линия; реслизумаб 0,3 мг/кг=более короткие штрихи; реслизумаб 3,0 мг/кг=более длинные штрихи;

на фиг. 5, содержащей фиг. 5А, 5В, представлено изменение (SE) от исходного уровня до каждого визита балла вопросника по контролю над астмой (Asthma Control Questionnaire (ACQ) по лечебным группам (фиг. 5А) и общее изменение от исходного уровня баллов ACQ (фиг. 5В) через 16 недель лечения в исследовании 1. Вся статистика вывода получена с использованием модели смешанных эффектов для повторных измерений (MMRM) с использованием в качестве случайного эффекта лечения, визита, зависимости между визитом и терапией, возрастной группы, истории обострения астмы за предшествующие 12 месяцев, роста, исходного уровня, пола и пациента. Данные представляют собой среднеквадратичные значения ± стандартная ошибка. Отрицательные изменения ACQ обозначают улучшенный контроль над астмой. Минимальное клинически значимое различие для ACQ составляет 0,5 единиц. Δ=разница между методами лечения (реслизумаб - плацебо). * p ≤0,05, ** p ≤0,005 против плацебо. Р-значения не скорректированы для контроля множественности. Плацебо=сплошная линия; реслизумаб 0,3 мг/кг=более короткие штрихи; реслизумаб 3,0 мг/кг=более длинные штрихи;

на фиг. 6 представлена доля субъектов, завершивших исследование 1 и достигших минимальных клинически значимых различий (0,5 Единиц) по баллу ACQ от исходного уровня. * p ≤ 0,05; # p=0,0593. Р-значение для сравнения групп, получавших лекарственный препарат с групп плацебо, получали с применением критерия Кохрана-Мантеля-Гензеля (Cochran-Mantel-Haenszel (CMH) test) со стратификацией по возрастной группе и истории обострений астмы за предшествующие 12 месяцев. Плацебо=левый столбец в каждой группе; реслизумаб 0,3 мг/кг=средний столбец в каждой группе; реслизумаб 3,0 мг/кг=правый столбец в каждой группе;

на фиг. 7, содержащей фиг. 7А, 7В, представлено изменение от исходного уровня до недели 16 балла вопросника по оценке качества жизни (Asthma Quality of Life Questionnaire, AQLQ) (фиг. 7А) и доля пациентов, достигших улучшения по меньшей мере 0,5 единиц от исходного уровня до недели 16 по AQLQ (фиг. 7В) по лечебным группам в исследовании 1. Оценку по AQLQ проводили только на исходном уровне и на неделе 16. Минимальное клинически значимое различие для AQLQ составляет 0,5 еди-

нии. Данные представляют собой среднеквадратичные значения \pm стандартная ошибка;

на фиг. 8, содержащей фиг. 8А, 8В, представлено изменение (SE) от исходного уровня до каждого визита балла вопросника по оценке симптомов астмы (Asthma Symptom Utility Index, AUSI) (фиг. 8А) и общее изменение от исходного уровня в течение 16 недель лечения ASUI (фиг. 8В) по лечебным группам в исследовании 1. SE=стандартная ошибка; LS=Least Squares (метод наименьших квадратов). * $p \leq 0,05$, ** $p \leq 0,005$ против плацебо. Р-значения не скорректированы для контроля множественности. Плацебо=сплошная линия; реслизумаб 0,3 мг/кг=более короткие штрихи; реслизумаб 3,0 мг/кг=более длинные штрихи;

на фиг. 9, содержащей фиг. 9А, 9В, представлено изменение (SE) от исходного уровня до каждого визита применения бета-агониста короткого действия (SABA) по визитам и лечебным группам (фиг. 9А) и изменение от исходного уровня среднего ежедневного применения SABA по лечебным группам (фиг. 9В) в исследовании 1. SE=стандартная ошибка; LS=Least Squares (метод наименьших квадратов). * $p \leq 0,05$, ** $p \leq 0,005$. Р-значения не скорректированы для контроля множественности. Плацебо=сплошная линия; реслизумаб 0,3 мг/кг=более короткие штрихи; реслизумаб 3,0 мг/кг=более длинные штрихи;

на фиг. 10, содержащей фиг. 10А, 10В, представлено изменение во времени числа эозинофилов в крови по лечебным группам в исследовании 1. Число эозинофилов в крови измеряли с использованием стандартного клинического анализа крови (complete blood count, CBC) с анализом крови, проведенным "ручным" методом, во время каждого запланированного визита. 10А) Плацебо=расположенный слева набор данных в каждой группе; реслизумаб 0,3 мг/кг=расположенный в середине набор данных в каждой группе; реслизумаб 3,0 мг/кг=расположенный справа набор данных в каждой группе. 10В) Плацебо=сплошная линия; реслизумаб 0,3 мг/кг=более короткие штрихи; реслизумаб 3,0 мг/кг=более длинные штрихи;

на фиг. 11, содержащей фиг. 11А, 11В, представлено среднее изменение от исходного уровня (\pm SD) эозинофильного катионного белка (ECP) в сыворотке на неделе 8 и 16 (фиг. 11А) и эозинофильного нейротоксина (EDN) на неделе 8 и 16 (фиг. 11В) в исследовании 1. Плацебо=сплошная линия; реслизумаб 0,3 мг/кг=более короткие штрихи; реслизумаб 3,0 мг/кг=более длинные штрихи;

на фиг. 12, содержащей фиг. 12А-12С, представлено время до появления первого клинического признака обострения астмы в исследовании 2 (А) и исследовании 3 (В) плюс объединенные анализы (исследования 2 и 3) отношений частот САЕ (С). Панели А и В показывают время до появления первого САЕ против вероятности того, что обострение не возникнет. Показаны медианы времени (95% CI) до появления первого САЕ. На панели С представлены отношения частот САЕ для объединенных популяций в исследовании 2 плюс исследование 3 в соответствии с основной фоновой терапией. * $P \leq 0,05$, ** $P \leq 0,01$, *** $P \leq 0,001$. CI, доверительный интервал; NA, нет данных. На обоих А) и В) плацебо=верхняя линия; реслизумаб 3,0 мг/кг=нижняя линия;

на фиг. 13, содержащей фиг. 13А-13Д, представлены изменения FEV₁ и AQLQ в течение 52 недель для исследования 2 (А и С соответственно) и исследования 3 (В и D соответственно). Вторичная эффективность - FEV₁ в течение времени - из исследования 2 (фиг. 13А) и исследования 3 (фиг. 13В), сравнивающая изменение среднеквадратичного значения (LS mean) от исходного уровня FEV₁ и для каждого визита. Изменения основных параметров функции легких на протяжении 52-недельного исследования. В обоих исследованиях показатель FEV₁ улучшался на неделе 4 и сохранялся до конца исследования. Качество жизни улучшилось на момент измерения в первой временной точке (неделя 16) и сохранялось до недели 52. На каждом А)-D), плацебо=сплошная нижняя линия; реслизумаб=пунктирная верхняя линия;

на фиг. 14, содержащей фиг. 14А, 14В, представлено изменение от исходного уровня балла вопросника по контролю над астмой (Asthma Control Questionnaire) в течение 52-недельного периода лечения в (А) исследовании 2 и (В) исследовании 3 (популяция, рандомизированная для анализа (Intention-to-Treat Population)). На панелях показано изменение среднеквадратичного значения (стандартная ошибка) от исходного уровня балла вопросника Asthma Control Questionnaire в течение 52-недельного периода исследования и в конце лечения. * $P \leq 0,05$, ** $P \leq 0,01$, *** $P \leq 0,001$. На каждом А)-В) плацебо=сплошная верхняя линия; реслизумаб=пунктирная нижняя линия;

на фиг. 15, содержащей фиг. 15А-15В, представлено изменение от исходного уровня балла вопросника по оценке симптомов астмы (Asthma Symptom Utility Index) в течение 52-недельного периода лечения в (А) исследовании 2 и (В) исследовании 3 (популяция, рандомизированная для анализа (Intention-to-Treat Population)). На панелях показано изменение от исходного уровня среднеквадратичного значения (стандартная ошибка) балла опросника Asthma Symptom Utility Index в течение 52-недельного периода исследования и в конце лечения. * $P < 0,05$, ** $P < 0,01$, *** $P \leq 0,001$. На каждом А)-В) плацебо=сплошная верхняя линия; реслизумаб=пунктирная нижняя линия;

на фиг. 16, содержащей фиг. 16А-16В, представлена диаграмма разброса данных по числу эозинофилов в крови в течение 52-недельного периода лечения в (А) исследовании 2 и (В) исследовании 3 (популяция, рандомизированная для анализа (Intention-to-Treat Population)). На панелях показаны индивидуальные данные по числу эозинофилов в крови в обоих лечебных группах в течение 52-недельного периода лечения и последующего наблюдения. Пациенты должны были иметь число эозинофилов в крови по

меньшей мере 400/мкл по меньшей мере один раз во время скринингового периода перед рандомизацией. При этой величине, необязательно возникающей на исходном уровне, число эозинофилов на исходном уровне, показанное для рандомизированной популяции на фигуре, включает некоторых пациентов со значениями ниже 400/мкл. На каждом А)-В), плацебо=левые экспериментальные точки для каждой группы; реслизумаб=правые экспериментальные точки для каждой группы;

на фиг. 17 показаны объединенные субанализы среднеквадратичных значений FEV₁ за период первых 16 недель и от исходного уровня до завершения исследования (неделя 52) для популяций пациентов с различными наборами сопутствующих лекарственных средств;

на фиг. 18, содержащей фиг. 18А-18G, представлен исходный уровень эозинофилов в крови (фиг. 18А), изменение FEV₁ (неделя 16) против числа эозинофилов на исходном уровне: модель линейной регрессии (фиг. 18В); среднее значение FEV₁ в течение периода лечения: общая популяция (фиг. 18С) (планки погрешностей отображают стандартную ошибку среднего); эффект лечения реслизумабом на неделе 16 в зависимости от исходного числа эозинофилов в крови: FEV₁ (фиг. 18D) (*P=0,0436; планки погрешностей отражают стандартную ошибку разницы между реслизумабом и плацебо; разница между методами лечения, соответствующая SE, и P-значения получены из MMRM); эффект лечения реслизумабом на неделе 16 в зависимости от исходного числа эозинофилов: ACQ-7 (фиг. 18E) (планки погрешностей отражают стандартную ошибку разницы между реслизумабом и плацебо; разница между методами лечения и соответствующее SE получены из MMRM); эффект лечения реслизумабом на неделе 16 в зависимости от исходного числа эозинофилов: препарат скорой помощи (фиг. 18F) (планки погрешностей отражают стандартную ошибку разницы между реслизумабом и плацебо; разница между методами лечения и соответствующее SE получены из MMRM); и эффект лечения реслизумабом на неделе 16 в зависимости от исходного числа эозинофилов в крови: FVC (фиг. 18G) (планки погрешностей отражают стандартную ошибку разницы между реслизумабом и плацебо; разница в методах лечения и соответствующее SE получены из MMRM). На А) плацебо=левый столбец в каждой группе; реслизумаб=правый столбец в каждой группе. На В) плацебо=треугольники; реслизумаб=круги;

на фиг. 19, содержащей фиг. 19А, 19В, представлена (А) годовая частота обострений астмы (клинических признаков обострения астмы: САЕ) и (В) общее изменение функции легких (FEV₁) в общей популяции пациентов, пациентов, не имеющих астму с поздним началом (моложе 40 лет на момент постановки диагноза, "возраст < 40 лет"), и пациентов, имеющих астму с поздним началом (в возрасте 40 лет или старше на момент постановки диагноза, "возраст ≥ 40 лет");

на фиг. 20, содержащей фиг. 20А, 20В, показано влияние исходного числа эозинофилов, которое превышает пороговое значение 400/мкл, в объединенных 52-недельных исследованиях обострений на (А) процентное сокращение САЕ и (В) FEV₁. На В), 16 недель=левый столбец в каждой группе; 52 недели=правый столбец в каждой группе;

на фиг. 21, содержащей фиг. 21А-21В, показано влияние тяжести заболевания (на основе фонового контролирующего лекарственного средства) на эффективность реслизумаба в отношении (А) САЕ (клинического признака обострения астмы) и (В) FEV₁. Объединенные результаты (исследования 2 и 3) для отношений частот САЕ в зависимости от уровня терапии астмы на момент включения в исследование. Фоновое лекарственное средство, которое требовалось для реслизумаба, представляло собой, по меньшей мере, среднюю дозу ICS (≥ 440 мкг флутиказона или эквивалента) ± другое контролирующее лекарственное средство. Большинство пациентов принимали LABA. *реслизумаб относительно плацебо, САЕ (клинические признаки обострения астмы), OCS (пероральные кортикостероиды), ICS (ингаляционные кортикостероиды), LABA (бета-агонист длительного действия), LS (метод наименьших квадратов).

В указанных выше фигурах и результатах, следующих далее в настоящем документе, вся статистика получена из модели смешанных эффектов для повторных измерений (MMRM) с использованием в качестве случайного эффекта лечения, визита, зависимости между визитом и терапией, возрастной группы, истории обострения астмы за предшествующие 12 месяцев, роста, исходного уровня, пола и пациента.

Подробное описание иллюстративных вариантов

Более полное понимание раскрытых способов может быть получено из приведенного ниже подробного описания, представленного в сочетании с прилагаемыми чертежами, которое является частью настоящего описания. Следует иметь в виду, что раскрытые способы не ограничиваются конкретными описанными и/или показанными здесь, и что терминология, используемая в настоящем документе, служит только для представления конкретных вариантов осуществления в качестве примера и не ограничивает сущности изобретения.

Аналогичным образом, если конкретно не указано иное, любое описание, касающееся возможного механизма или способа действия, или основания для улучшения, рассматривается только как иллюстративное, и раскрытые способы не должны ограничиваться правильностью или неточностью любого такого предложенного механизма или способа действия или основания для улучшения.

При указании диапазона значений, другой вариант осуществления включает его от одного конкретного значения и/или до другого конкретного значения. Кроме того, ссылка на значения, указанные в диа-

пазонах, включает каждое и любое значение в пределах этого диапазона. Все диапазоны являются включающими и комбинируемыми. Если значения указаны как приблизительные путем использования термина "примерно", то конкретные значения следует понимать как образующие другой вариант осуществления. Ссылка на какое-либо числовое значение включает, по меньшей мере, это конкретное значение, если только контекст ясно не диктует иное.

Следует понимать, что те конкретные признаки раскрытых способов, которые для ясности описаны здесь в контексте отдельных вариантов, могут также быть представлены в связи с отдельным вариантом осуществления. Наоборот, различные признаки раскрытых способов, которые, для краткости, описаны в контексте отдельного варианта осуществления, могут также быть представлены отдельно или в любой подкомбинации.

Используемые в настоящем описании формы единственного числа распространяются на множественное число.

В описании используются следующие сокращения: ACQ (Asthma Control Questionnaire) - вопросник по контролю над астмой; AQLQ (Asthma Quality of Life Questionnaire) - вопросник по оценке качества жизни больных с бронхиальной астмой; ASUI (Asthma Symptom Utility Index) - вопросник по оценке симптомов астмы; CAE (clinical asthma exacerbation) - клинические признаки обострения астмы; FEV₁ - объем форсированного выдоха за 1 с; FVC - форсированная жизненная емкость легких; FEF_{25-75%} - объемная форсированная скорость выдоха в интервале 25-75%; ICS -ингаляционный кортикостероид; LABA - бета-агонист длительного действия; SABA -бета-агонист короткого действия; АЕ - неблагоприятное событие.

Термин "около" при использовании в отношении числовых диапазонов, пороговых значений или определенных величин, используется для указания того, что указанные значения могут варьировать в пределах 10% от указанного значения. Поскольку многие из числовых значений, используемых здесь, определены экспериментально, специалистам в данной области должно быть понятно, что такие результаты определения могут и зачастую будут различаться между различными экспериментами. Используемые здесь значения не должны рассматриваться как чрезмерно ограничивающие в силу этого присущего колебания. Таким образом, термин "около" используется для обозначения отклонений на $\pm 10\%$ или менее, отклонений на $\pm 5\%$ или менее, отклонений на $\pm 1\%$ или менее, отклонений на $\pm 0,5\%$ или менее, или отклонений на $\pm 0,1\%$ или менее от указанного значения.

Используемый здесь термин "лечение" и подобные термины относятся к уменьшению тяжести и/или частоты появления симптомов астмы, устранению симптомов астмы и/или основной причины указанных симптомов, снижению частоты или вероятности возникновения симптомов астмы и/или их основной причины, и улучшению или устранению пагубного воздействия, вызванного прямо или опосредованно астмой.

Используемый здесь термин "введение указанному пациенту" и аналогичные термины означают процедуру, посредством которой осуществляется введение реслизумаба пациенту для приведения в контакт реслизумаба с целевыми клетками, тканями или участками тела субъекта.

Используемый здесь термин "инъектированный" включает внутривенное (iv) или подкожное (sub-Q) введение. Например, в некоторых вариантах осуществления введение реслизумаба может быть осуществлено указанному пациенту внутривенно. В других вариантах осуществления введение реслизумаба может быть осуществлено подкожно.

Используемое здесь выражение "терапевтически эффективная доза" относится к количеству реслизумаба, как описано здесь, эффективному для достижения конкретного биологического или терапевтического результата, такого как, но без ограничения, раскрытые, описанные или проиллюстрированные здесь биологические или терапевтические результаты. Терапевтически эффективная доза может изменяться в зависимости от таких факторов, как стадия заболевания, возраст, пол и вес индивидуума, а также способности композиции вызывать желаемый ответ у субъекта. Такие результаты включают, но без ограничения, лечение эозинофильной астмы со степенью тяжести от умеренной до тяжелой, как это определено с помощью любых подходящих способов в данной области.

Используемый здесь объем форсированного выдоха за 1 с (FEV₁) относится к максимальному объему воздуха, с силой выдыхаемому за одну секунду.

Используемый здесь вопросник по контролю над астмой (ACQ) относится к вопроснику, используемому для измерения достаточности контроля над астмой и изменения контроля над астмой, возникающего спонтанно или в результате лечения.

Используемая здесь форсированная жизненная емкость легких (FVC) относится к объему, доставляемому во время выдоха, сделанного настолько сильно и полностью, насколько это возможно, начиная с полного вдоха.

Используемая здесь объемная форсированная скорость выдоха в интервале 25-75% (FEF_{25-75%}) относится к средней форсированной скорости после выдоха в интервале между (25-75%) FVC.

Используемый здесь вопросник по оценке качества жизни больных с астмой (AQLQ) относится к инструменту для изучения качества жизни, обусловленного здоровьем, у пациентов с конкретным заболеванием, который оценивает как физическое, так и эмоциональное воздействие болезни.

Используемый здесь вопросник по оценке симптомов астмы (AUSI) относится к краткому опроснику, проводимому интервьюирующим и основанный на ответах пациентов, оценивающему частоту и тяжесть выбранных симптомов, связанных с астмой, и побочных эффектов лечения.

Используемые здесь клинические признаки обострения астмы (CAE) относятся к медицинскому вмешательству (дополнительная терапия помимо стандартной терапии пациентов и/или посещение пункта неотложной помощи или госпитализация по поводу астмы), которое было клинически подтверждено (одобрено комитетом независимо от Teva), вследствие ухудшения функции легких и/или ухудшения симптомов у пациента. Медицинские вмешательства, которые рассматриваются как характерные при обострениях астмы, включают любое или оба из следующего:

1) применение системных или увеличение длительности применения ингаляционных кортикостероидов до 3 дней или более. Для пациентов, уже получающих лечение системными или ингаляционными кортикостероидами, увеличение дозы кортикостероидов в 2 раза или более в течение по меньшей мере 3 или более дней; и/или

2) неотложная терапия, связанная с астмой, включающая по меньшей мере одно из следующего: незапланированный визит в кабинет терапевта для лечения небулайзером или другого неотложного лечения для предотвращения ухудшения симптомов астмы; посещение отделения неотложной помощи для лечения, связанного с астмой; или госпитализация, связанная с астмой.

В настоящем документе описаны способы лечения эозинофильной астмы со степенью тяжести от умеренной до тяжелой у пациента, включающие: 1) идентификацию пациента, имеющего эозинофильную астму со степенью тяжести от умеренной до тяжелой, при этом симптомы пациента недостаточно контролируются текущим лекарственным средством против астмы, и при этом уровни эозинофилов в крови у пациента составляют примерно 400/мкл или более; и 2) введение указанному пациенту терапевтически эффективной дозы реслизумаба.

Пациенты с эозинофильной астмой имеют повышенный уровень эозинофилов в легких, мокроте и крови. Как используется здесь, "астма со степенью тяжести от умеренной до тяжелой" характеризуется необходимостью в фоновом лекарственном средстве, представляющим собой, по меньшей мере, среднюю дозу ингаляционного кортикостероида (например, ICS \geq 440 мкг суточной дозы флутиказона), в комбинации с другим контролирующим астму лекарственным средством или без него. Например, в некоторых вариантах осуществления астма со степенью тяжести от умеренной до тяжелой характеризуется необходимостью в фоновом лекарственном средстве, представляющим собой, по меньшей мере, среднюю дозу ингаляционного кортикостероида (например, ICS \geq 440 мкг суточной дозы флутиказона), в комбинации с другим контролирующим астму лекарственным средством. В других вариантах осуществления астма со степенью тяжести от умеренной до тяжелой характеризуется необходимостью в фоновом лекарственном средстве, представляющим собой, по меньшей мере, среднюю дозу ингаляционного кортикостероида (например, ICS \geq 440 мкг суточной дозы флутиказона), без другого контролирующего астму лекарственного средства. Как используется здесь, "астма со степенью тяжести от умеренной до тяжелой" характеризуется как астма со степенью тяжести от умеренной до тяжелой с исходным числом эозинофилов в крови по меньшей мере около 400/мкл.

Подходящие пациенты, подлежащие лечению с помощью описанных способов, представляют собой таких пациентов, у которых симптомы астмы недостаточно контролируются текущим лекарственным средством против астмы. Используемый здесь термин "недостаточно контролируются" относится к баллу вопросника по контролю над астмой (Asthma Control Questionnaire, ACQ), равному \geq 1,5.

Лекарственное средство, регулярно принимаемое пациентом, может представлять собой ингаляционный кортикостероид (ICS) в комбинации с другим контролирующим лекарственным средством или без него. В некоторых вариантах осуществления текущее лекарственное средство против астмы, принимаемое пациентом, может представлять собой ингаляционный кортикостероид без другого контролирующего лекарственного средства. В некоторых вариантах осуществления текущее лекарственное средство против астмы, принимаемое пациентом, может представлять собой ингаляционный кортикостероид в сочетании с другим контролирующим лекарственным средством. Доза текущего лекарственного средства, принимаемого пациентом, может представлять среднюю дозу ингаляционного кортикостероида. Например, доза ингаляционного кортикостероида может быть по меньшей мере эквивалентна примерно 440 мкг флутиказона. Доза текущего лекарственного средства, принимаемого пациентом, может представлять собой высокую дозу ингаляционного кортикостероида. Примеры пороговых значений для высоких доз ингаляционных кортикостероидов представлены, например, в табл. 18. В вариантах осуществления, в которых текущее лекарственное средство против астмы, принимаемое пациентом, представляет собой ингаляционный кортикостероид в комбинации с другим контролирующим лекарственным средством, указанное другое контролирующее лекарственное средство может представлять собой агонист бета2-адренорецептора длительного действия (LABA). В некоторых вариантах осуществления текущее лекарственное средство, принимаемое пациентом, может включать дозу, эквивалентную или превышающую примерно 400 мкг флутиказона, и агонист бета2-адренорецептора длительного действия (LABA).

Подходящие пациенты также включают тех пациентов, которые имеют повышенный уровень эози-

нофилов в крови. "Повышенный уровень эозинофилов в крови" относится к уровню эозинофилов, который выделяет пациентов с текущим активным эозинофильным воспалением дыхательных путей. Например, повышенный уровень эозинофилов в крови может включать более высокий уровень эозинофилов крови у пациента по сравнению с индивидуумом или популяцией индивидуумов, у которых нет астмы. В некоторых вариантах осуществления уровень эозинофилов в крови у пациента может быть составлять 400/мкл или более. В некоторых вариантах осуществления уровень эозинофилов в крови у пациента может быть составлять 450/мкл или более. В некоторых вариантах осуществления уровень эозинофилов в крови у пациента может быть составлять 500/мкл или более. В некоторых вариантах осуществления уровень эозинофилов в крови у пациента может быть составлять 550/мкл или более. В некоторых вариантах осуществления уровень эозинофилов в крови у пациента может быть составлять 600/мкл или более. В некоторых вариантах осуществления уровень эозинофилов в крови у пациента может быть составлять 650/мкл или более. В некоторых вариантах осуществления уровень эозинофилов в крови у пациента может быть составлять 700/мкл или более. В некоторых вариантах осуществления уровень эозинофилов в крови у пациента может быть составлять 750/мкл или более. В некоторых вариантах осуществления уровень эозинофилов в крови у пациента может быть составлять 800/мкл или более. В некоторых вариантах осуществления уровень эозинофилов в крови у пациента может быть составлять 850/мкл или более. В некоторых вариантах осуществления уровень эозинофилов в крови у пациента может быть составлять 900/мкл или более. В некоторых вариантах осуществления уровень эозинофилов в крови у пациента может быть составлять 950/мкл или более. В некоторых вариантах осуществления уровень эозинофилов в крови у пациента может быть составлять 1000/мкл или более. В некоторых вариантах осуществления уровень эозинофилов в крови у пациента может быть составлять 1500/мкл или более.

Используемый здесь термин "реслизумаб" относится к "гуманизированному" (от крысы) бивалентному моноклональному антителу (mAb) изотипа IgG4-каппа, с аффинностью связывания со специфическим эпитопом на молекуле человеческого интерлейкина-5 (IL-5). Реслизумаб представляет собой нейтрализующее антитело, которое, как полагают, блокирует IL-5-зависимую клеточную пролиферацию и/или выработку эозинофилов. Реслизумаб описан, например, в Walsh, GM (2009) "Reslizumab, a humanized anti-IL-5 mAb for the treatment of eosinophil-mediated inflammatory conditions" Current opinion in molecular therapeutics 11 (3): 329-36; US 6,056,957 (Chou); US 6451982 (Chou); US RE39,548 (Bodmer), каждый из которых включен здесь посредством ссылки.

Последовательности тяжелых и легких цепей реслизумаба представляют собой следующие:

Тяжелая цепь (SEQ ID NO:1)	EVQLVESGGGLVQPGGSLRLSCAVSGLSLTNSVNWIRQAPGKGLEWV GLIWSNGDITDYNNAIKSRFTISRDTSKSTVYLQMNLSRAEDTAVYYCAR EYYGYFDYWGGQTLTVSSASTKGPSVFPLAPCSRSTSESTAALGCLVK DYFPEPVTVSWNSGALTSGVHTFPAVLQSSGLYSLSSVTVPSSSLGTKT YTCNVDPKPSNTKVDKRVESKYGPPCPSCPAPEFLGGPSVFLFPPKPKDT LMISRTPEVTCVVVDVSDPEVQFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQFN TYRVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKGLPSSIEKTISKAKGQPREPQ VYTLPPSQEEMTKNQVSLTCLVKGFYPSDIAVEWESNGQPENNYKTPP VLDSDGSFFLYSRLTVDKSRWQEGNVFSCSVMEALHNHYTQKSLSL GK
Легкая цепь (SEQ ID NO:2)	DIQMTQSPSSLSASVGRVTITCLASEGSIYLAWYQQKPGKAPKLLIYG ANSLQGTGVPSTRFSGSGSATDYTLTISLQPEDFATYYCQSYKFPNTFGQ GTKVEVKRTVAAPSVFIFPPSDEQLKSGTASVVCLLNNFYPREAKVQWK VDNALQSGNSQESVTEQDSKDSTYLSSTLTLSKADYEEKHKVYACE VTHQGLSPVTKSFNRGEC

Терапевтически эффективная доза реслизумаба может находиться в диапазоне примерно от 0,3 до 3 мг/кг. В некоторых вариантах осуществления терапевтически эффективная доза реслизумаба может составлять около 0,3 мг/кг. В некоторых вариантах осуществления терапевтически эффективная доза реслизумаба может составлять около 0,5 мг/кг. В некоторых вариантах осуществления терапевтически эффективная доза реслизумаба может составлять около 0,7 мг/кг. В некоторых вариантах осуществления терапевтически эффективная доза реслизумаба может составлять около 1 мг/кг. В некоторых вариантах осуществления терапевтически эффективная доза реслизумаба может составлять около 1,2 мг/кг. В некоторых вариантах осуществления терапевтически эффективная доза реслизумаба может составлять около 1,4 мг/кг. В некоторых вариантах осуществления терапевтически эффективная доза реслизумаба может составлять около 1,6 мг/кг. В некоторых вариантах осуществления терапевтически эффективная доза реслизумаба может составлять около 1,8 мг/кг. В некоторых вариантах осуществления терапевтически эффективная доза реслизумаба может составлять около 2,0 мг/кг. В некоторых вариантах осуществления терапевтически эффективная доза реслизумаба может составлять около 2,2 мг/кг. В некоторых вариантах осуществления терапевтически эффективная доза реслизумаба может составлять около 2,4 мг/кг. В некоторых вариантах осуществления терапевтически эффективная доза реслизумаба может составлять около 2,6 мг/кг. В некоторых вариантах осуществления терапевтически эффективная доза реслизумаба может составлять около 2,8 мг/кг. В некоторых вариантах осуществления терапевтически эффективная доза реслизумаба может составлять около 3 мг/кг.

Множество способов введения являются подходящими, включая, но без ограничения, внутривенное (iv) или подкожное (sub-Q) введение. В некоторых вариантах осуществления терапевтически эффектив-

ную дозу реслизумаба можно вводить внутривенно. В других вариантах осуществления терапевтически эффективную дозу реслизумаба можно вводить подкожно.

Подходящие режимы дозирования включают, но без ограничения, одну терапевтически эффективную дозу реслизумаба, вводимую один раз примерно каждые четыре недели. Например, в некоторых вариантах осуществления терапевтически эффективная доза реслизумаба составляет примерно от 0,3 до 3 мг/кг, вводимая внутривенно или подкожно один раз каждые 4 недели. В некоторых аспектах, например, терапевтически эффективная доза реслизумаба составляет около 0,3 мг/кг, вводимая внутривенно или подкожно один раз каждые 4 недели. В некоторых аспектах, например, терапевтически эффективная доза реслизумаба составляет около 3 мг/кг, вводимая внутривенно или подкожно один раз каждые 4 недели.

Для оценки эффективности раскрытых способов можно применять множество критериев. Подходящие показатели эффективности включают, но без ограничения, частоту появления клинических признаков обострения астмы (САЕ), функцию легких (объем форсированного выдоха за 1 с (FEV1), форсированную жизненную емкость легких (FVC) и объемную форсированную скорость выдоха (FEF_{25-75%})), вопросник по оценке качества жизни (AQLQ), вопросник по контролю над астмой (ACQ), время до появления первого САЕ, балл вопросника по оценке симптомов астмы (ASUI), применение ингалятора скорой помощи, число эозинофилов в крови или любую их комбинацию. В некоторых вариантах осуществления, например, введение терапевтически эффективной дозы реслизумаба приводит к улучшению функции легких примерно на 5% или более, оцененному по улучшениям объема форсированного выдоха за 1 с, форсированной жизненной емкости легких, объемной форсированной скорости выдоха в интервале 25-75% (FEF_{25-75%}) или любой их комбинации. Например, в некоторых вариантах осуществления введение терапевтически эффективной дозы реслизумаба приводит к улучшению примерно на 5% функции легких. В некоторых вариантах осуществления введение терапевтически эффективной дозы реслизумаба приводит к улучшению примерно на 10% функции легких. В некоторых вариантах осуществления введение терапевтически эффективной дозы реслизумаба приводит к улучшению примерно на 15% функции легких. В некоторых вариантах осуществления введение терапевтически эффективной дозы реслизумаба приводит к улучшению примерно на 20% функции легких. В некоторых вариантах осуществления введение терапевтически эффективной дозы реслизумаба приводит к улучшению примерно на 25% функции легких. В некоторых вариантах осуществления введение терапевтически эффективной дозы реслизумаба приводит к улучшению примерно на 30% функции легких. В некоторых вариантах осуществления введение терапевтически эффективной дозы реслизумаба приводит к улучшению примерно на 35% функции легких. В некоторых вариантах осуществления введение терапевтически эффективной дозы реслизумаба приводит к улучшению примерно на 40% функции легких. В некоторых вариантах осуществления введение терапевтически эффективной дозы реслизумаба приводит к улучшению примерно на 45% функции легких. В некоторых вариантах осуществления введение терапевтически эффективной дозы реслизумаба приводит к улучшению примерно на 50% функции легких.

В других вариантах осуществления введения терапевтически эффективной дозы реслизумаба приводит к улучшению функции легких, составляющему примерно от 5 до 50%. В других вариантах осуществления введения терапевтически эффективной дозы реслизумаба приводит к улучшению функции легких, составляющему примерно от 10 до 50%. В других вариантах осуществления введения терапевтически эффективной дозы реслизумаба приводит к улучшению функции легких, составляющему примерно от 20 до 50%. В других вариантах осуществления введения терапевтически эффективной дозы реслизумаба приводит к улучшению функции легких, составляющему примерно от 30 до 50%. В других вариантах осуществления введения терапевтически эффективной дозы реслизумаба приводит к улучшению функции легких, составляющему примерно от 40 до 50%.

Введение терапевтически эффективной дозы реслизумаба может привести к уменьшению клинических признаков обострений астмы, уменьшению применения системных кортикостероидов, улучшению балла вопросника по контролю над астмой, улучшению балла вопросника по оценке качества жизни или любой их комбинации. В некоторых аспектах клинические признаки обострения астмы могут быть уменьшены примерно на 50% по сравнению с пациентом, не получающим реслизумаба. В других аспектах применение системных кортикостероидов может быть снижено примерно на 50% по сравнению с пациентом, не получающим реслизумаба.

Раскрытые способы можно применять для лечения пациента, имеющего астму с поздним началом. Соответственно, в некоторых вариантах осуществления способы лечения у пациента эозинофильной астмы со степенью тяжести от умеренной до тяжелой могут включать: 1) идентификацию пациента, имеющего эозинофильную астму со степенью тяжести от умеренной до тяжелой, при этом симптомы пациента недостаточно контролируются текущим лекарственным средством против астмы, при этом уровни эозинофилов в крови у пациента составляют примерно 400/мкл или более, и при этом пациент имеет астму с поздним началом; и 2) введение указанному пациенту терапевтически эффективной дозы реслизумаба.

Используемая здесь "астма с поздним началом" относится к диагнозу астмы у пациента в возрасте 40 лет или старше на момент постановки первоначального диагноза.

ной дозы реслизумаба пациенту, имеющему астму с поздним началом, может привести к изменению ΔFEV_1 в диапазоне примерно от 90 до 125 мл по сравнению с пациентом, не получавшим реслизумаб.

Введение терапевтически эффективной дозы реслизумаба пациенту, имеющему астму с поздним началом, может привести к уменьшению клинических признаков обострений астмы по сравнению с пациентом, не получавшим реслизумаб. В некоторых аспектах введение терапевтически эффективной дозы реслизумаба пациенту, имеющему астму с поздним началом, приводит к уменьшению примерно на 50% клинических признаков обострений астмы по сравнению с пациентом, не получавшим реслизумаб. В некоторых аспектах введение терапевтически эффективной дозы реслизумаба пациенту, имеющему астму с поздним началом, приводит к уменьшению на более чем 50% клинических признаков обострений астмы по сравнению с пациентом, не получавшим реслизумаб. Например, введение терапевтически эффективной дозы реслизумаба пациенту, имеющему астму с поздним началом, может привести к уменьшению на 50% клинических признаков обострений астмы по сравнению с пациентом, не получавшим реслизумаб. Введение терапевтически эффективной дозы реслизумаба пациенту, имеющему астму с поздним началом, может привести к уменьшению на 55% клинических признаков обострений астмы по сравнению с пациентом, не получавшим реслизумаб. Введение терапевтически эффективной дозы реслизумаба пациенту, имеющему астму с поздним началом, может привести к уменьшению на 60% клинических признаков обострений астмы по сравнению с пациентом, не получавшим реслизумаб. Введение терапевтически эффективной дозы реслизумаба пациенту, имеющему астму с поздним началом, может привести к уменьшению на 65% клинических признаков обострений астмы по сравнению с пациентом, не получавшим реслизумаб. Введение терапевтически эффективной дозы реслизумаба пациенту, имеющему астму с поздним началом, может привести к уменьшению на 70% клинических признаков обострений астмы по сравнению с пациентом, не получавшим реслизумаб. Введение терапевтически эффективной дозы реслизумаба пациенту, имеющему астму с поздним началом, может привести к уменьшению на 75% клинических признаков обострений астмы по сравнению с пациентом, не получавшим реслизумаб. Введение терапевтически эффективной дозы реслизумаба пациенту, имеющему астму с поздним началом, может привести к уменьшению на 80% клинических признаков обострений астмы по сравнению с пациентом, не получавшим реслизумаб. В некоторых вариантах осуществления введение терапевтически эффективной дозы реслизумаба пациенту, имеющему астму с поздним началом, приводит к уменьшению в диапазоне примерно от 50 до 80% клинических признаков обострений астмы по сравнению с пациентом, не получавшим реслизумаб. В некоторых вариантах осуществления введение терапевтически эффективной дозы реслизумаба пациенту, имеющему астму с поздним началом, приводит к уменьшению в диапазоне примерно от 60 до 75% клинических признаков обострений астмы по сравнению с пациентом, не получавшим реслизумаб. В некоторых вариантах осуществления введение терапевтически эффективной дозы реслизумаба пациенту, имеющему астму с поздним началом, приводит к уменьшению в диапазоне примерно от 70 до 80% клинических признаков обострений астмы по сравнению с пациентом, не получавшим реслизумаб.

Примеры

Пример 1. Исследование 1 - лечение с помощью плацебо, реслизумаба 0,3 мг/кг или реслизумаба 3,0 мг/кг один раз каждые 4 недели в общем количестве 4 дозы (16 недель).

Цель исследования.

Исследования проводили для определения того, является ли реслизумаб в дозе 0,3 мг/кг или 3,0 мг/кг, вводимой один раз каждые 4 недели в общем количестве 4 дозы, более эффективным, чем плацебо в отношении улучшения функции легких и контроля над астмой у пациентов, имеющих астму с повышенными уровнями эозинофилов.

Схема исследования.

Многоцентровое рандомизированное двойное слепое плацебо-контролируемое исследование Фазы 3 с фиксированными дозами в параллельных группах проводили с целью сравнения эффективности и безопасности реслизумаба (RES) и плацебо (PBO) у пациентов, имеющих персистирующую астму со степенью тяжести от умеренной до тяжелой с повышенными уровнями эозинофилов. Пациентов, подходящих для участия в исследовании, рандомизировали (1:1:1) для получения плацебо, реслизумаба 0,3 мг/кг или реслизумаба 3,0 мг/кг, которые вводили один раз каждые 4 недели в общем количестве 4 дозы. Пациенты имели возможность включения в открытое расширенное исследование после завершения 16-недельного двойного слепого периода лечения.

Пациенты.

Подходящие для участия в исследовании пациенты находились в возрасте от 12 до 75 лет и имели астму со степенью тяжести от умеренной до тяжелой на фоне приема предшествующего лекарственного средства согласно норме: ≥ 440 мкг в день флутиказона или эквивалента \pm другое контролирующее лекарственное средство (например, LABA). Астма недостаточно контролировалась согласно баллу вопросника Asthma Control Questionnaire (ACQ), равному $\geq 1,5$. Требовалось, чтобы пациенты имели исходное число эозинофилов в крови ≥ 400 /мкл. Какие-либо исключения относительно конкретного объема форсированного выдоха за 1 с (FEV1) или обострения астмы отсутствовали.

Выходные переменные.

Первичной переменной эффективности служило изменение от исходного уровня FEV₁. Вторичные переменные эффективности включали: балл ACQ (проводимая самостоятельно часть вопросника ACQ-7 состоит из 5 пунктов, оценивающих симптомы, и 1 пункта, оценивающего применение препарата скорой помощи, а также другие функции легких (проводимые в клинике измерения FEV₁; форсированной жизненной емкости легких (FVC); объемной форсированной скорости выдоха в интервале 25-75% (FEF_{25-75%})); балл вопросника по оценке качества жизни (AQLQ); симптомы астмы (с помощью инструмента ASUI); применение облегчающего дыхание бета-агониста короткого действия (SABA); и безопасность (неблагоприятные события).

Статистика.

Анализ эффективности проводился с использованием выборки популяции пациентов для полного анализа (Full Analysis Set) (все рандомизированные пациенты, которые получали по меньшей мере одну дозу исследуемого лекарственного средства) и лечебной группы согласно рандомизации. Переменные эффективности анализировали с использованием модели смешанных эффектов для повторных измерений (MMRM) с применением фиксированных эффектов (терапия, факторы стратификации, пол, визит, зависимость между визитом и терапией), ковариат (рост, исходное значение) и пациента в качестве группирующего признака для повторных измерений. Неструктурированную ковариационную матрицу использовали для моделирования корреляционных связей между пациентами. Общий эффект лечения для каждой дозы реслизумаба сравнивали с плацебо с помощью двухстороннего метода Стьюдента с использованием 0,05 уровня значимости. Стратифицированный тест Кохрана-Мантеля-Хензеля (СМН) использовали для анализа части пациентов, достигших снижения по меньшей мере на 0,5 пунктов по ACQ.

Результаты.

Из 1025 подвергнутых скринингу пациентов 315 отвечали критериям отбора и были рандомизированы. Из 315 рандомизированных пациентов 268 (85%) завершили исследование (81, 89 и 85% в группах плацебо, реслизумаба 0,3 мг/кг и реслизумаба 3,0 мг/кг соответственно). Как правило, наиболее частой причиной прекращения участия в исследовании являлись неблагоприятные события (всего n=19; n=11 в группе плацебо; n=1 в группе реслизумаба 0,3 мг/кг; n=7 в группе реслизумаба 3,0 мг/кг), с последующим отзывом согласия (всего n=7; n=2 в группе плацебо; n=1 в группе реслизумаба 0,3 мг/кг; n=4 в группе реслизумаба 3,0 мг/кг), отсутствие эффективности (всего n=6; n=2 в группе плацебо; n=3 в группе реслизумаба 0,3 мг/кг; n=1 в группе реслизумаба 3,0 мг/кг), нарушение протокола (всего n=6; n=2 в группе плацебо; n=3 в группе реслизумаба 0,3 мг/кг; n=1 в группе реслизумаба 3,0 мг/кг). Популяция пациентов для полного анализа (Full Analysis Set) и популяция для оценки безопасности включала 311 пациентов (плацебо: n=105; реслизумаб 0,3 мг/кг: n=103; реслизумаб 3,0 мг/кг: n=103). Результаты основаны на популяции пациентов для полного анализа, если не указано иное. Исходные демографические данные пациентов и характеристики заболевания приведены в обобщенном виде в табл. 1 и 2.

Таблица 1

	РВО (плацебо) (105)	Реслизумаб 0,3 мг/кг (104)	Реслизумаб 3,0 мг/кг (106)	Всего (315)
Возраст	44,2	44,5	43	43,9
Кол-во (n) в возрасте 12-17 лет (%)	5(5)	5(5)	5(5)	15(5)
Женщины/мужчины (%)	59/41	57/43	58/42	58/42
Раса (%)				
Белая	81	77	85	81
черная	7	6	5	6
остальные	12	17	10	13
Преобладающая этническая принадлежность				
Не испанское, не латинское происхождение	70	70	71	70
Испанское или латинское происхождение	28	28	29	28
ВМІ, индекс массы тела (кг/м ²)	27,7	27,6	27,4	27,6

Таблица 2

	РВО (плацебо) (105)	Реслизумаб 0,3 мг/кг (104)	Реслизумаб 3,0 мг/кг (106)	Всего (315)
Период времени после постановки диагноза (Dx) (лет)	20	20,7	20,4	20,4
Обострения астмы за предыдущие 12 месяцев, ДА (%)	56	55	55	55
ACQ	2,5	2,5	2,6	2,5
AQLQ	4,374	4,479	4,164	–
ASUI	0,674	0,675	0,657	–
Обратимость (%)	25,2	24,2	26,2	25,3
FEV ₁ (л)	2,22	2,16	2,17	–
FEV ₁ , % от ожидаемой нормы	71,1	68,8	70,4	70,1
Применение препаратов скорой помощи (ингаляция/день)	2,3	1,9	2,3	–
Число эозинофилов в крови (EOS) x 10 ⁹ /L (диапазон)	0,6 (0,1-3,7)	0,6 (0,1-3,7)	0,6	0,6(0-1,6)
% на LABA*	82	80	78	–

* Бета-агонисты длительного действия: специально не запланированы.

Изменение FEV₁ от исходного уровня.

Анализ первичной переменной эффективности, общего изменения FEV₁ от исходного уровня за 16 недель лечения (определено с помощью анализа MMRM) показал значительное улучшение (увеличение) FEV₁ для пациентов в обеих лечебных группах реслизумаба по сравнению с плацебо (табл. 3). Общее изменение FEV₁ от исходного уровня составило 0,126 л, 0,242 л и 0,286 л для пациентов в лечебных группах плацебо, реслизумаба 0,3 мг/кг и реслизумаба 3,0 мг/кг соответственно. Общий эффект лечения был более высоким для пациентов в лечебной группе реслизумаба 3,0 мг/кг (0,160 л, p=0,0018), чем для пациентов в лечебной группе реслизумаба 0,3 мг/кг (0,115 л, p=0,0237).

Дополнительно анализировали эффект лечения в отношении изменения FEV₁ от исходного уровня до недель 4, 8, 12, 16 и конечной точки для пациентов в лечебных группах реслизумаба 0,3 и 3,0 мг/кг (фиг. 1 и табл. 3). Эффект лечения в отношении FEV₁ наблюдался после первой дозы 3,0 мг/кг реслизумаба во время первой запланированной оценки на 4 неделе (0,153 л, p=0,003), который сохранялся на 16 неделе во время проведения оценки (0,165 л, p=0,0118). Улучшения для пациентов в лечебной группе реслизумаба 0,3 мг/кг были более изменчивыми, но численно большими, чем улучшения, наблюдаемые у пациентов в группе плацебо при каждом визите в клинику.

Значительные эффекты плацебо не являются неожиданными, учитывая, что пациентам разрешалось продолжать стандартное лечение (standard-of-care therapies, SoC Tx) и, по-видимому, они стали лучше соблюдать режим лечения во время исследования. Значительные улучшения показателя FEV₁ наблюдались у пациентов уже через 4 недели после лечения реслизумабом 3,0 мг/кг по сравнению с плацебо (разница между методами лечения: 153 мл, P=0,003), и сохранялись на протяжении всего исследования.

Таблица 3

Переменная (ед.изм.)	Статистика	Плацебо (N=105)	Реслизумаб 0,3 мг/кг (N=103)	Реслизумаб 3,0 мг/кг (N=103)
Исходное значение FEV ₁ (л)	Среднее	2,222	2,157	2,169
	Стандартное отклонение (SD)	0,8125	0,8506	0,7815
	Стандартная ошибка (SE) среднего	0,0793	0,0838	0,0770
	Медиана	2,120	2,060	2,140
	Min, max	0,600, 4,510	0,560, 4,500	0,570, 4,022
Изменение FEV ₁ (л) за 16 недель	p ^{а)}	103	101	102
	Среднеквадратичное значение (LS-mean)	0,126	0,242	0,286
	Стандартная ошибка (SE) среднеквадратичного значения (LS-mean)	0,0549	0,0556	0,0548
	Разница между методами лечения (лекарственное средство - плацебо)		0,115	0,160
	Стандартная ошибка (SE) разницы		0,0508	0,0507
	95% CI		(0,016, 0,215)	(0,060, 0,259)
	p-значение		0,0237	0,0018

Переменная (ед.изм.)	Статистика	Плацебо (N=105)	Реслизумаб 0,3 мг/кг (N=103)	Реслизумаб 3,0 мг/кг (N=103)
Изменение FEV ₁ (л) на неделе 16	n	84	92	91
	Среднее	0,052	0,188	0,243
	Стандартное отклонение (SD)	0,3944	0,5568	0,4782
	Стандартная ошибка (SE) среднего	0,0430	0,0581	0,0501
	Медиана	0,000	0,105	0,170
	Min, max	-0,760, 1,430	-1,080, 2,670	-0,890, 1,970
	Среднеквадратичное значение (LS-mean)	0,137	0,266	0,302
	Стандартная ошибка (SE) среднеквадратичного значения (LS-mean)	0,0622	0,0624	0,0616
	Разница между методами лечения (лекарственное средство - плацебо)		0,129	0,165
	Стандартная ошибка (SE) разницы		0,0651	0,0651
	95% CI		(0,001, 0,257)	(0,037, 0,293)
	p-значение		0,0481	0,0118

^{a)} n означает число пациентов, которые участвовали в анализе по меньшей мере один раз; FEV₁=объем форсированного выдоха за 1 с; SD=стандартное отклонение; SE=стандартная ошибка; min=минимально; max=максимально; LS=среднеквадратичное значение; CI=доверительный интервал.

Примечание: конечная точка=неделя 16 или досрочное прекращение участия в исследовании.

Изменение FVC от исходного уровня по визитам.

Общее изменение FVC от исходного уровня в течение 16 недель лечения показало улучшение (увеличение) в лечебной группе реслизумаба 3,0 мг/кг по сравнению с плацебо (0,130 л, p=0,0174) (табл. 4). Общий эффект лечения для группы реслизумаба 0,3 мг/кг по сравнению с плацебо составил 0,048 л (p=0,3731). Улучшение FVC во время каждого визита наблюдалось для пациентов в лечебной группе реслизумаба 3,0 мг/кг на неделе 8 после второй дозы реслизумаба (0,153 л, p=0,0190), которое сохранялось на протяжении всего 16-недельного периода лечения. Улучшений для пациентов в лечебной группе реслизумаба 0,3 мг/кг было численно больше, чем в группе плацебо во время каждого визита в клинику (фиг. 2).

Таблица 4

Переменная (ед.изм.)	Статистика	Плацебо (N=105)	Реслизумаб 0,3 мг/кг (N=103)	Реслизумаб 3,0 мг/кг (N=103)
Исходное значение FVC	Среднее	3,288	3,289	3,199
	Стандартное отклонение (SD)	1,0503	1,1232	1,0097
	Стандартная ошибка (SE) среднего	0,1025	0,1107	0,0995
	Медиана	3,200	3,230	3,020
	Min, max	0,880, 6,180	1,290, 6,010	0,660, 5,640
Общее изменение FVC	n ^{a)}	103	101	102
	Среднеквадратичное значение (LS-mean)	0,172	0,220	0,301
	Стандартная ошибка (SE) среднеквадратичного значения (LS-mean)	0,0614	0,0623	0,0613
	Разница между методами лечения (лекарственное средство - плацебо)		0,048	0,130

	Стандартная ошибка (SE) разницы		0,0543	0,0543
	95% CI		(-0,058, 0,155)	(0,023, 0,237)
	p-значение		0,3731	0,0174
Изменение FEV ₁ (л) на неделе 16	n	84	92	90
	Среднеквадратичное значение (LS-mean)	0,201	0,233	0,315
	Стандартная ошибка (SE) среднеквадратичного значения (LS-mean)	0,0678	0,0681	0,0672
	Разница между методами лечения (лекарственное средство - плацебо)		0,032	0,114
	Стандартная ошибка (SE) разницы		0,0675	0,0676
	95% CI		(-0,101, 0,165)	(-0,019, 0,247)
	p-значение		0,6382	0,0930

a) n означает число пациентов, которые участвовали в анализе по меньшей мере один раз; SD=стандартное отклонение; SE=стандартная ошибка; min=минимально; max=максимально; LS=среднеквадратичное значение; CI=доверительный интервал.

Изменение FEV_{25-75%} от исходного уровня по визитам.

Общее изменение среднеквадратичного значения FEV_{25-75%} от исходного уровня в течение 16 недель лечения численно улучшилось для пациентов в лечебной группе реслизумаба 3,0 мг/кг по сравнению с плацебо (0,233 л/с, p=0,0552). Общий эффект лечения для лечебной группы реслизумаба 0,3 мг/кг был незначительным (0,030 л/с, p=0,8020) (табл. 5). Разницы между методами лечения были незначительными для каждой лечебной группы реслизумаба по сравнению с плацебо во время визитов каждые 4 недели после недели 4 (фиг. 3).

Таблица 5

Переменная (л/с)	Статистика	Плацебо (N=105)	Реслизумаб 0,3 мг/кг (N=103)	Реслизумаб 3,0 мг/кг (N=103)
Исходное значение FEV _{25%-75%}	Среднее	1,657	2,337	1,705
	Стандартное отклонение (SD)	0,9201	8,9642	1,5396
	Стандартная ошибка (SE) среднего	0,0898	0,8833	0,1517
	Медиана	1,510	1,250	1,450
	Min, max	0,270, 4,370	0,210, 92,000	0,360, 14,600
Общее изменение FEV _{25%-75%}	n ^{a)}	103	101	102
	Среднеквадратичное значение (LS-mean)	-0,145	-0,114	0,089
	Стандартная ошибка (SE) среднеквадратичного значения (LS-mean)	0,1342	0,1361	0,1342
	Разница между методами лечения (лекарственное средство - плацебо)		0,030	0,233
	Стандартная ошибка (SE) разницы		0,1215	0,1212
	95% CI		(-0,209, 0,270)	(-0,005, 0,472)
	p-значение		0,8020	0,0552

Изменение FEV _{25%-75%} на неделе 16	n	84	92	90
	Среднеквадратичное значение (LS-mean)	-0,147	-0,095	0,069
	Стандартная ошибка (SE) среднеквадратичного значения (LS-mean)	0,1372	0,1384	0,1366
	Разница между методами лечения (лекарственное средство - плацебо)		0,052	0,216
	Стандартная ошибка (SE) разницы		0,1276	0,1276
	95% CI		(-0,199, 0,303)	(-0,035, 0,468)
	p-значение		0,6818	0,0908

a) n означает число пациентов, которые участвовали в анализе по меньшей мере один раз; FEV_{25-75%}=объемная форсированная скорость выдоха в интервале 25-75%; SD=стандартное отклонение; SE=стандартная ошибка; min=минимально; max=максимально; LS=среднеквадратичное значение; CI=доверительный интервал.

Общее изменение FEV₁ от исходного уровня у субпопуляции (FEV₁ ≤85% от ожидаемой нормы).

В данном исследовании отсутствует критерий включения, касающийся какого-либо конкретного исходного значения FEV₁. Таким образом, вторичный анализ данных, полученных в результате оценки MMRM, выполняли для первичной переменной эффективности для пациентов, включенных в FEV₁ FAS с исходным значением FEV₁ ≤ 85% от ожидаемой нормы, чтобы получить представление об эффективности у пациентов с более нарушенной функцией легких (т.е. FEV₁ субпопуляции). Общее изменение FEV₁ от исходного уровня в анализе субпопуляции составило 0,199 л, 0,285 л и 0,364 л для пациентов в лечебных группах плацебо, реслизумаба 0,3 мг/кг и реслизумаба 3,0 мг/кг соответственно. Результаты показали численное улучшение FEV₁ для обеих лечебных групп реслизумаба по сравнению с плацебо (табл. 6); однако значительное улучшение наблюдалось только для лечебной группы реслизумаба 3,0 мг/кг (разница между методами лечения 0,165 л, p=0,0066) (фиг. 4). Следует отметить, что этот анализ проводили на небольшой популяции, для которой исследование не было статистически значимым.

Таблица 6

Переменная (ед.изм.)	Статистика	Плацебо (N=81)	Реслизумаб 0,3 мг/кг (N=86)	Реслизумаб 3,0 мг/кг (N=82)
Общее изменение FEV ₁ (л)	n ¹⁾	79	84	81
	Среднеквадратичное значение (LS-mean)	0,199	0,285	0,364
	Стандартная ошибка (SE) среднеквадратичного значения (LS-mean)	0,0692	0,0661	0,0666
	Разница между методами лечения (лекарственное средство - плацебо)		0,087	0,165
	Стандартная ошибка (SE) разницы		0,0597	0,0603
	95% CI		(-0,031, 0,204)	(0,046, 0,284)
	p-значение		0,1479	0,0066

Изменение от исходного уровня балла вопросника по контролю над астмой (Asthma Control Questionnaire).

Анализ общего среднего изменения балла ACQ от исходного уровня в течение 16 недель лечения показал улучшение (уменьшение) для пациентов в лечебных группах реслизумаба 0,3 и 3,0 мг/кг по сравнению с плацебо (- 0,238 единиц, p=0,0329 и -0,359 единиц, p=0,0014 соответственно) (табл. 7). Также, анализировали эффект лечения в отношении изменения от исходного уровня балла ACQ до 4, 8, 12 и 16 недели для лечебных групп реслизумаба 0,3 и 3,0 мг/кг (фиг. 5). Улучшение по ACQ наблюдалось после первой дозы 3,0 мг/кг реслизумаба во время первой запланированной оценки на 4 неделе (p=0,0153), которое сохранялось на протяжении всего 16-недельного периода лечения. Улучшения для пациентов в лечебной группе реслизумаба 0,3 мг/кг были более изменчивыми, но численно большими, чем для плацебо во время каждого визита в клинику. Улучшение баллов ACQ на 16-й неделе наблюдалось для дозы 3 мг/кг, но не для 0,3 мг/кг (p=0,0129 и p=0,1327 соответственно).

В анализе пациентов, продолжающих принимать участие в исследовании после каждого визита, доля пациентов, достигших минимального клинически значимого различия в балле ACQ (0,5 единиц) была

значительно выше при любой дозе реслизумаба (51-59%) по сравнению с плацебо (37%) на неделе 4 (фиг. 6). Наблюдаемые при последующих визитах численные различия были незначительными по сравнению с плацебо, причем результаты для плацебо улучшились с течением времени, так как несоразмерно большое число пациентов из группы плацебо выбыли из исследования.

Таблица 7

Переменная (ед.изм.)	Статистика	Плацебо (N=105)	Реслизумаб 0,3 мг/кг (N=103)	Реслизумаб 3,0 мг/кг (N=103)
Исходный балл ACQ	Среднее	2,471	2,499	2,591
	Стандартное отклонение (SD)	0,8301	0,8903	0,8861
	Стандартная ошибка (SE) среднего	0,0810	0,0877	0,0873
	Медиана	2,286	2,429	2,429
	Min, max	0,857, 5,286	0,429, 5,000	0,429, 5,286
Общее изменение	n ^{a)}	103	101	101
	Среднеквадратичное значение (LS-mean)	-0,494	-0,732	-0,853
	Стандартная ошибка (SE) среднеквадратичного значения (LS-mean)	0,1231	0,1250	0,1233
	Разница между методами лечения (лекарственное средство - плацебо)		-0,238	-0,359
	Стандартная ошибка (SE) разницы		0,1108	0,1110
	95% CI		(-0,456, -0,019)	(-0,577, -0,140)
	p-значение		0,0329	0,0014
Изменение балла ACQ через 16 недель	n	84	92	91
	Среднеквадратичное значение (LS-mean)	-0,584	-0,795	-0,935
	Стандартная ошибка (SE) среднеквадратичного значения (LS-mean)	0,1377	0,1381	0,1366
	Разница между методами лечения (лекарственное средство - плацебо)		-0,211	-0,351
	Стандартная ошибка (SE) разницы		0,1399	0,1402
	95% CI		(-0,487, 0,064)	(-0,627, -0,075)
	p-значение		0,1327	0,0129

^{a)} n означает число пациентов, которые участвовали в анализе по меньшей мере один раз; SD=стандартное отклонение; SE=стандартная ошибка; min=минимально; max=максимально; LS=среднеквадратичное значение; CI=доверительный интервал.

Изменение от исходного уровня до недели 16 балла вопросника по оценке качества жизни (Asthma Quality of Life Questionnaire).

Вопросник AQLQ оценивает эффект реслизумаба на показатели качества жизни, включая общую активность, симптомы астмы, эмоциональную функцию, а также ответ на стимулы окружающей среды. Балл AQLQ оценивали только один раз во время исследования на неделе 16 или при досрочном выбывании из исследования, если это соответствовало конечному критерию для оценки эффективности: то есть последняя оценка от исходного уровня в период от 3 до 5 недель после приема последней дозы исследуемого лекарственного средства. Разница между методами лечения наблюдалась в общем балле AQLQ по сравнению с плацебо для лечебной группы реслизумаба 3,0 мг/кг (0,359 единиц, p=0,0241); (фиг. 7 и табл. 8). Баллы AQLQ для симптомов астмы и эмоциональной функции также улучшились (увеличились) для лечебных групп реслизумаба 0,3 и 3,0 мг/кг по сравнению с плацебо. Показана доля пациентов, достигших улучшения AQLQ по меньшей мере на 0,5 пунктов от исходного уровня до недели 16 (фиг. 7B).

Таблица 8

Переменная (ед.изм.)	Статистика	Плацебо (N=105)	Реслизумаб 0,3 мг/кг (N=103)	Реслизумаб 3,0 мг/кг (N=103)
Исходный общий балл AQLQ	n	105	102	103
	Среднее	4,374	4,479	4,164
	Стандартное отклонение (SD)	1,2047	1,2266	1,2233
	Стандартная ошибка (SE) среднего	0,1176	0,1215	0,1205
	Медиана	4,531	4,578	4,250
	Min, max	1,375, 6,563	1,438, 6,875	1,156, 6,531
Изменение общего балла AQLQ через 16 недель	n ^{a)}	101	96	99
	Среднеквадратичное значение (LS-mean)	0,779	1,057	1,138
	Стандартная ошибка (SE) среднеквадратичного значения (LS-mean)	0,1817	0,1881	0,1829
	Разница между методами лечения (лекарственное средство - плацебо)		0,278	0,359
	Стандартная ошибка (SE) разницы		0,1591	0,1582
	95% CI		(-0,036, 0,591)	(0,047, 0,670)
	p-значение		0,0822	0,0241

^{a)} n означает число пациентов, которые участвовали в анализе по меньшей мере один раз; SD=стандартное отклонение; SE=стандартная ошибка; min=минимально; max=максимально; LS=среднеквадратичное значение; CI=доверительный интервал.

Изменение от исходного уровня балла вопросника по оценке симптомов астмы (Asthma Symptom Utility Index) по визитам.

Общее изменение среднеквадратичного значения балла ASUI (баллы в диапазоне от 0 [худшие возможные симптомы] до 1 [отсутствие симптомов]) в течение 16 недель лечения улучшилось (увеличилось) по сравнению с плацебо для лечебных групп реслизумаба 0,3 мг/кг (0,051 единиц, $p=0,0094$) и 3,0 мг/кг (0,047 единиц, $p=0,0160$) (табл. 9) (фиг. 8). Это указывает на то, что пациенты в лечебных группах реслизумаба имели менее частые и менее тяжелые симптомы, связанные с астмой, чем пациенты, получавшие плацебо, хотя общая разница не достигла минимальной значимой разницы (MID) по ASUI, которая ранее была определено равной 0,09 (Vime et al 2012).

Улучшение симптомов, связанных с астмой, наблюдалось во время первой запланированной оценки через 4 недели ($p \leq 0,05$) после первой дозы реслизумаба 0,3 и 3,0 мг/кг, которое сохранялось на протяжении всего 16-недельного периода лечения (фиг. 8).

Таблица 9

Переменная (ед.изм.)	Статистика	Плацебо (N=105)	Реслизумаб 0,3 мг/кг (N=103)	Реслизумаб 3,0 мг/кг (N=103)
Исходный балл ASUI	Среднее	0,674	0,675	0,657
	Стандартное отклонение (SD)	0,1897	0,2061	0,1913
	Стандартная ошибка (SE) среднего	0,0185	0,0203	0,0188
	Медиана	0,692	0,694	0,686

	Min, max	0,088, 1,000	0,128, 1,000	0,101, 0,982
Общее изменение балла ASUI	n ^{a)}	103	101	101
	Среднеквадратичное значение (LS-mean)	0,082	0,132	0,129
	Стандартная ошибка (SE) среднеквадратичного значения (LS-mean)	0,0218	0,0221	0,0218
	Разница между методами лечения (лекарственное средство - плацебо)		0,051	0,047
	Стандартная ошибка (SE) разницы		0,0193	0,0193
	95% CI		(0,012, 0,089)	(0,009, 0,085)
	p-значение		0,0094	0,0160
Week 16 change in ASUI score	n ^{a)}	84	93	91
	Среднеквадратичное значение (LS-mean)	0,94	0,134	0,134
	Стандартная ошибка (SE) среднеквадратичного значения (LS-mean)	0,0250	0,0250	0,0247
	Разница между методами лечения (лекарственное средство - плацебо)		0,040	0,040
	Стандартная ошибка (SE) разницы		0,0257	0,0258
	95% CI		(-0,010, 0,091)	(-0,011, 0,091)
	p-значение		0,1177	0,1215

^{a)} n означает число пациентов, которые участвовали в анализе по меньшей мере один раз; SD=стандартное отклонение; SE=стандартная ошибка; min=минимально; max=максимально; LS=среднеквадратичное среднее; CI=доверительный интервал.

Изменение от исходного уровня применения бета-агониста (SABA) по визитам.

Во время каждого запланированного визита пациентов просили вспомнить общее число ингаляций SABA, применяемых в течение 3 дней перед каждым запланированным визитом в клинику. Наблюдалось общее снижение ежедневного применения SABA (количество ингаляций в день) для лечебных групп реслизумаба 0,3 и 3,0 мг/кг по сравнению с группой плацебо в течение 16 недель лечения (1,0 ингаляция/день, $p=0,0119$ и 0,9 ингаляций/день, $p=0,0151$ соответственно) (табл. 10, фиг. 9). При первой оценке на неделе 4 наблюдалось снижение потребности в SABA для пациентов, получавших реслизумаб, по сравнению с пациентами, получавшими плацебо, которое сохранялось до недели 16.

Таблица 10

Переменная (ед.изм.)	Статистика	Плацебо (N=105)	Реслизумаб 0,3 мг/кг (N=103)	Реслизумаб 3,0 мг/кг (N=103)
Исходное среднее суточное применение SABA	n	104	103	103
	Среднее	2,3	1,9	2,3
	Стандартное отклонение (SD)	2,20	2,45	2,58
	Стандартная ошибка (SE) среднего	0,22	0,24	0,25
	Медиана	2,0	1,3	1,7
	Min, max	0,0, 12,0	0,0, 15,0	0,0, 13,7
Общее изменение среднего суточного применения SABA (число ингаляций/сутки)	n ^{a)}	102	101	102
	Среднеквадратичное значение (LS-mean)	-0,3	-1,0	-0,9
	Стандартная ошибка (SE) среднеквадратичного значения (LS-mean)	0,28	0,28	0,27
	Разница между методами лечения (лекарственное средство - плацебо)		-0,648	-0,624
	Стандартная ошибка (SE) разницы		0,2559	0,2551
	95% CI		(-1,152, -0,144)	(-1,126, -0,121)
	p-значение		0,0119	0,0151
Изменение среднего суточного применения SABA на неделе 16 (число ингаляций/сутки)	n ¹⁾	83	93	91
	Среднеквадратичное значение (LS-mean)	-0,3	-0,9	-1,0
	Стандартная ошибка (SE) среднеквадратичного значения (LS-mean)	0,31	0,31	0,30
	Разница между методами лечения (лекарственное средство - плацебо)		-0,648	-0,708
	Стандартная ошибка (SE) разницы		0,3200	0,3201
	95% CI		(-1,278, -0,017)	(-1,339, -0,077)
	p-значение		0,0442	0,0280

^{a)} n означает число пациентов, которые участвовали в анализе по меньшей мере один раз; SD=стандартное отклонение; SE=стандартная ошибка; min=минимально; max=максимально; LS=среднеквадратичное среднее; CI=доверительный интервал.

Изменение от исходного уровня числа эозинофилов в крови.

Общее изменение числа эозинофилов в крови (10 /л) от исходного уровня в течение 16 недель лечения свидетельствует о разнице между методами лечения (снижении числа эозинофилов в крови) для лечебных групп реслизумаба 0,3 мг/кг (p=0,0000) и 3,0 мг/кг (p=0,0000) по сравнению с плацебо, которая были наибольшей для группы 3,0 мг/кг (табл. 11, фиг. 10).

Таблица 11

Переменная (ед.изм.)	Статистика	Плацебо (N=105)	Реслизумаб 0,3 мг/кг (N=103)	Реслизумаб 3,0 мг/кг (N=103)
Исходное число эозинофилов ($10^9/л$)	Среднее	0,601	0,644	0,595
	Стандартное отклонение (SD)	0,4331	0,4926	0,3931
	Стандартная ошибка (SE) среднего	0,0423	0,0485	0,0387
	Медиана	0,504	0,500	0,500
	Min, max	0,100, 3,700	0,100, 3,700	0,100, 2,300
Общее изменение числа эозинофилов ($10^9/л$)	n ^{a)}	103	101	102
	Среднеквадратичное значение (LS-mean)	-0,035	-0,358	-0,529
	Стандартная ошибка (SE) среднеквадратичного значения (LS-mean)	0,0271	0,0277	0,0270
	Разница между методами лечения (лекарственное средство - плацебо)		-0,323	-0,494
	Стандартная ошибка (SE) разницы		0,0243	0,0242
	95% CI		(-0,370, -0,275)	(-0,542, -0,447)
	p-значение		0,0000	0,0000
Изменение числа эозинофилов на неделе 16 ($10^9/л$)	n ^{a)}	81	90	87
	Среднеквадратичное значение (LS-mean)	-0,078	-0,398	-0,538
	Стандартная ошибка (SE) среднеквадратичного значения (LS-mean)	0,0310	0,0313	0,0308
	Разница между методами лечения (лекарственное средство - плацебо)		-0,320	-0,460
	Стандартная ошибка (SE) разницы		0,0320	0,0322
	95% CI		(-0,383, -0,257)	(-0,523, -0,396)
	p-значение		0,0000	0,0000

a) n означает число пациентов, которые участвовали в анализе по меньшей мере один раз; SD=стандартное отклонение; SE=стандартная ошибка; min=минимально; max=максимально; LS=среднеквадратичное среднее; CI=доверительный интервал.

Разница между методами лечения также наблюдалась для обеих лечебных групп реслизумаба 0,3 и 3,0 мг/кг по сравнению с плацебо во время каждого независимого визита (недели 4, 8, 12 и 16) ($p=0,0000$, все сравнения). Поскольку большинство подвергнутых лечению пациентов выбрали продолжение лечения в открытом расширенном исследовании C38072/3085 после завершения лечения на неделе 16 (86%) или по другим причинам не смогли участвовать в последующем наблюдении, данные по уровню эозинофилов в крови на момент контрольного визита через 90 дней были ограниченными (6, 9 и 8 пациентов в группе плацебо, лечебных группах реслизумаба 0,3 и 3 мг/кг соответственно). Средние изменения числа эозинофилов в крови от исходного уровня до контрольного визита составили $-0,197 \times 10^9/л$, $0,119 \times 10^9/л$ и $0,133 \times 10^9/л$ для пациентов в группе плацебо, группе реслизумаба 0,3 мг/кг и группе реслизумаба 3,0 мг/кг соответственно. Эти ограниченные данные свидетельствуют о том, что на момент контрольного визита содержание эозинофилов в крови в обеих группах реслизумаба возвращается к исходному уровню (то есть, примерно через 4 месяца после последней дозы реслизумаба).

Биомаркеры.

Эозинофильный катионный белок (ECP), эозинофильный нейротоксин (EDN) и эозинофильная пероксидаза (EP), присутствующие в сыворотке и плазме крови, рассматриваются в качестве потенциальных биомаркеров. ECP и EDN, индикаторы эозинофильного воспаления, могут содействовать врачам в постановке диагноза, лечении и наблюдении своих пациентов, имеющих астму (Kim 2013). Концентрации ECP и EDN в сыворотке крови показаны в табл. 12. Анализы на EP не выполняли из-за отсутствия

достоверного надежного метода.

Все доступные данные по ECP и EDN включали для оценки, а отсутствующие или недействительные результаты не включали в анализы биомаркеров. Анализы на биомаркеры проводили только у пациентов в FAS (полная популяция для анализа), у которых собирали образцы крови для определения биомаркеров.

Двенадцать измерений биомаркеров, полученных от 5 пациентов (422102, плацебо; 004112 и 181102, реслизумаб 0,3 мг/кг; 019136 и 504113, реслизумаб 3,0 мг/кг), исключали из-за отсутствия данных постскринингового запланированного визита.

Уровни ECP и EDN в сыворотке крови были сходными у пациентов во всех 3 исследуемых группах на исходном уровне. От исходного уровня до недели 16, уровни обоих биомаркеров оставались примерно одинаковыми у пациентов в группе плацебо, незначительно снизились у пациентов, подвергнутых лечению реслизумабом в дозе 0,3 мг/кг, и наиболее значительно снизились у пациентов, подвергнутых лечению реслизумабом в дозе 3,0 мг/кг (табл. 12). Выраженное в процентах снижение уровней ECP в сыворотке крови от исходного уровня до недели 16 составило 8,5, 52,0 и 74,1% в группах плацебо, реслизумаба 0,3 мг/кг и реслизумаба 3,0 мг/кг соответственно. Процентное снижение уровней EDN в сыворотке крови от исходного уровня до недели 16 составило 6,3, 51,4 и 73,9% в группах плацебо, реслизумаба 0,3 мг/кг и реслизумаба 3,0 мг/кг соответственно. Средние изменения содержания ECP и EDN от исходного уровня в сыворотке крови представлены графически на фиг. 11А и 11В соответственно.

Таблица 12

Анализ	Временная точка	Статистика	Плацебо (N=105)	Реслизумаб 0,3 мг/кг (N=103)	Реслизумаб 3,0 мг/кг (N=103)
ECP в сыворотке (нг/мл)	Исходный уровень	n ^{a)}	103	100	100
		Среднее	88,2	92,7	94,6
		Стандартное отклонение (SD)	98,09	93,27	114,87
		Стандартная ошибка (SE) среднего	9,67	9,33	11,49
		Медиана	58,7	64,4	61,6
		Min, max	4,0, 675,1	4,0, 728,3	4,1, 694,3
	Неделя 16	n	93	94	94
		Среднее	80,7	44,5	24,5
		Стандартное отклонение (SD)	68,42	50,28	18,70
		Стандартная ошибка (SE) среднего	7,09	5,19	1,93
		Медиана	60,7	27,3	17,3
		Min, max	8,2, 351,6	1,5, 308,4	2,3, 110,5
EDN в сыворотке (нг/мл)	Исходный уровень	n ^{a)}	103	100	100
		Среднее	89,3	93,9	97,9
		Стандартное отклонение (SD)	59,71	60,17	82,82
		Стандартная ошибка (SE) среднего	5,88	6,02	8,28
		Медиана	73,2	81,9	74,6
		Min, max	22,2, 455,4	26,7, 434,9	22,8, 593,5
	Неделя 16	n	93	94	94
		Среднее	83,7	45,6	25,6
		Стандартное отклонение (SD)	48,31	32,32	12,87
		Стандартная ошибка (SE) среднего	5,01	3,33	1,33
		Медиана	72,3	36,2	21,9
		Min, max	22,2, 288,5	11,4, 205,7	7,5, 78,4

a) n означает число пациентов, которые участвовали в анализе по меньшей мере один раз; SD=стандартное отклонение; SE=стандартная ошибка; min=минимально; max=максимально.

Неблагоприятные события.

Наиболее распространенными неблагоприятными событиями являлись астма, головная боль, назо-

фарингит, инфекция верхних дыхательных путей и синусит (табл. 13). Серьезные неблагоприятные события включали: острый инфаркт миокарда (n=1; плацебо); пневмонию (n=1; реслизумаб 3,0 мг/кг), возникшую через 11 дней после первой дозы реслизумаба, пациент прервал участие в исследовании (во время 90-дневного последующего наблюдения у этого же пациента: дорожно-транспортное происшествие; перелом ребра; обострение астмы); синусит (n=1; реслизумаб 3,0 мг/кг); и астму (n=2; реслизумаб 3,0 мг/кг). Во время исследования смертельные исходы отсутствовали.

Таблица 13

Неблагоприятное событие, n (%)	Плацебо n = 105	Реслизумаб 0,3 мг/кг n = 103	Реслизумаб 3,0 мг/кг n = 103
≥ 1 АЕ, любое	66 (63)	59 (57)	61 (59)
≥ 1 связанного с лечением АЕ	8 (8)	6 (6)	12 (12)
≥ 1 серьезного АЕ	1 (<1)	0	4 (4)
≥ 1 прекращения участия вследствие АЕ	10 (10)	1 (<1)	6 (6)
Неблагоприятные события у > 2% субъектов в любой группе реслизумаба (предпочтительный термин)			
Астма	20 (19)	6 (6)	16 (16)
Головная боль	6 (6)	8 (8)	11 (11)
Назофарингит	4 (4)	6 (6)	6 (6)
Инфекция верхних дыхательных путей	3 (3)	3 (3)	5 (5)
Синусит	3 (3)	3 (3)	4 (4)
Бронхит	5 (5)	5 (5)	2 (2)
Аллергический ринит	4 (4)	4 (4)	1 (<1)
Фарингит	3 (3)	3 (3)	1 (<1)
Одышка	1 (<1)	1 (<1)	4 (4)
Острый синусит	2 (2)	3 (3)	1 (<1)
Тошнота	0	3 (3)	2 (2)
Рвота	0	3 (3)	0
Костно-мышечная и соединительная ткань ¹	4 (4)	3 (3)	7 (7)
Расстройства нервной системы ²	11 (10)	10 (10)	16 (16)

¹ Для группы 3 мг/кг прибавились дополнительные случаи (<1% каждого) артралгии, тугоподвижности суставов, костно-мышечной боли в груди, миалгии и тендинита.

² В первую очередь относится к дополнительным случаям возникновения головной боли: РВО, 0,3 и 3 мг/кг при 6, 8 и 11% соответственно.

Частота всех неблагоприятных событий (АЕ) в основном сбалансирована по SOC (системно-органный класс, System-Organ Class). Связанные с лечением неблагоприятные события (согласно оценкам исследователя): незначительное превышение связанных с лечением неблагоприятных событий, наблюдаемых в группе реслизумаба 3 мг/кг (12%) по сравнению с группой плацебо (8%), в основном связанных с прибавлением единичных неблагоприятных событий (случаи возникновения <1 %) по множеству SOC без выраженной картины. Все серьезные неблагоприятные события для группы реслизумаба возникали при дозе 3 мг/кг; связанные с лечением неблагоприятные события отсутствовали. У того же самого пациента: 1 - пневмония; дорожно-транспортное происшествие/перелом ребра; обострение астмы - не связаны с лечением; 1 синусит - не связан с лечением; 2 обострения астмы - не связаны с лечением. Неблагоприятные события, которые привели к прекращению участия в исследовании, для груп-

пы, получавшей реслизумаб, включали астму (4), миалгию (1) и пневмонию (1). Вывод: специфические проблемы, связанные с безопасностью, отсутствовали. Результаты по безопасности для 3081 согласуются с известным профилем безопасности для реслизумаба.

Выводы.

У пациентов с повышенными уровнями эозинофилов в крови 4 дозы реслизумаба, вводимые один раз в месяц, хорошо переносились и вызывали улучшение функции легких и контроля над астмой согласно сообщениям пациентов на фоне стандартной терапии. Первичная эффективность была достигнута как для 0,3 мг/кг, так и для 3 мг/кг. Однако улучшения были более значительными для дозы 3 мг/кг, и отвечали статистической значимости по всем клинически важным показателям. Реслизумаб оказывал первоначальное действие в течение месяца на функцию легких и ориентированные на пациента показатели. Доза 3 мг/кг вызывала более значительный эффект на снижение уровней эозинофилов в крови по сравнению с дозой 0,3 мг/кг.

Пример 2. Исследования 2 и 3 - лечение с применением плацебо или реслизумаба в дозе 3,0 мг/кг один раз каждые 4 недели в общем количестве 13 доз (52 недели).

Исследуемые лекарственные средства.

Исследуемые лекарственные средства получали в виде стерильных растворов для инфузии. Реслизумаб был представлен в виде 100 мг (10 мл) на флакон, составленный при 10 мг/мл в 20 мМ ацетате натрия, 7% сахарозы и буфере при pH 5,5. Плацебо было представлено в виде 10 мл на флакон, составленное в 20 мМ ацетате натрия, 7% сахарозы и буфере при pH 5,5. Оба лекарственных средства добавляли и смешивали со стерильным солевым раствором для инфузии, а затем вводили посредством внутривенной инфузионной системы, оснащенной стерильным, апиrogenным, одноразовым фильтром с низким связыванием белков (от 0,20 до 1 мкм в диаметре). Перед применением реслизумаб и плацебо хранили в холодильнике при контролируемой температуре (2-8°C).

Критерии включения и исключения, и пациенты.

Проводили два дублирующих рандомизированных двойных слепых, плацебо-контролируемых исследования в параллельных группах (исследования 2 и 3).

Пациенты, включенные в каждое исследование, должны соответствовать следующим критериям включения:

Пациенты мужского или женского пола в возрасте от 12 до 75 лет с поставленным ранее диагнозом бронхиальной астмы;

По меньшей мере одно обострение астмы, требующее перорального, внутримышечного или внутривенного применения кортикостероидов в течение ≥ 3 дней, за последние 12 месяцев до скрининга;

Текущий уровень эозинофилов в крови ≥ 400 на микролитр (при скрининге);

Обратимость поражения дыхательных путей $\geq 12\%$ после введения бета-агониста (обратимость поражения дыхательных путей подтверждали путем прекращения терапии бета-агонистом длительного действия (LABA) за ≥ 12 ч и терапии бета-агонистом короткого действия (SABA) за ≥ 6 ч до измерения объема форсированного выдоха за 1 с (FEV_1), а затем повторного измерения FEV_1 после терапии SABA (до четырех ингаляций). Если показатель FEV_1 у пациента улучшался на $\geq 12\%$ в период между двумя тестами, пациент рассматривался как имеющий обратимость поражения дыхательных путей. Во время скринингового периода допускалось проведение одного повторного тестирования.);

Балл вопросника по контролю над астмой (Asthma Control Questionnaire, ACQ) $\geq 1,5$ при скрининге и на исходном уровне (до приема первой дозы исследуемого лекарственного средства);

Разрешалось применение ингаляционного флутиказона в дозе ≥ 440 мг или эквивалента, ежедневное длительное применение перорального кортикостероида (≤ 10 мг в день преднизолон или эквивалента). Если на момент включения в исследование пациент принимал стабильную дозу (например, лечение пероральным кортикостероидом ≥ 2 недель), пациент должен был оставаться на этой дозе на протяжении всего исследования. Фоновый режим терапии астмы у пациента (включая, но без ограничения, ингаляционные кортикостероиды, пероральные кортикостероиды [до максимальной дозы 10 мг преднизона ежедневно или эквивалента], антагонисты рецепторов лейкотриенов, ингибиторы 5-липоксигеназы или натрия кромогликат) должен оставаться стабильным в течение 30 дней до скрининга и начала исследования, и продолжаться без изменения дозы на протяжении всего исследования.

Все пациентки должны были быть хирургически стерильными, 2 года после менопаузы, или иметь отрицательный результат теста на наличие беременности, основанного на определении бета-человеческого хорионического гонадотропина (β -HCG) при скрининге (сыворотки) и при исходном тестировании (моча);

пациенты женского пола, находящиеся в детородном возрасте (хирургически нестерильные или в состоянии менопаузы в течение 2 лет) должны использовать приемлемый с медицинской точки зрения метод контрацепции и дать согласие на продолжение использования этого метода на протяжении всего исследования и в течение 30 дней после завершения исследования (приемлемые методы контрацепции включают барьерный метод с помощью спермицида, абстиненции, внутриматочные устройства (IUD), а также стероидные контрацептивные средства (пероральные, трансдермальные, имплантированные или

инъекционные). Стерильность только партнера являлась неприемлемой для включения в исследование; предоставление письменного информированного согласия (пациенты в возрасте от 12 до 17 лет должны обеспечить согласие);

приемлемое состояние здоровья (за исключением диагноза астмы) по оценкам исследователя и согласно истории болезни, медицинского осмотра, результата ЭКГ (при скрининге), и химии сыворотки, гематологии и анализа мочи;

желание и способность понимать и соблюдать ограничения, предусмотренные исследованием, требования и процедуры, определенные исследовательским центром, и оставаться в исследовательском центре в течение требуемого периода времени в ходе исследования, и иметь желание вернуться в центр для последующей оценки, как указано в протоколе; а также пациенты, которые испытывали обострение астмы во время периода скрининга, рассматривались как не прошедшие скрининг и не были рандомизированы для лечения в рамках исследования (пациенты могут пройти повторный скрининг только один раз).

Пациенты, отвечающие любому из следующих критериев, были исключены из исследований: любое клинически значимое сопутствующее заболевание, которое может повлиять на график исследования или процедуры, или негативно сказаться на безопасности; известный синдром гиперэозинофилии; иное искажающее основное заболевание легких (например, хроническая обструктивная болезнь легких, фиброз легких или рак легких) (были исключены пациенты с заболеваниями легких с симптомами астмы и эозинофилией крови (например, синдром Черджа-Стросса или аллергический бронхолегочный аспергиллез)); курение сигарет на текущий момент (т.е. курение в течение 6 месяцев перед скринингом); текущий прием системных иммуносупрессивных, иммуномодулирующих или других биологических агентов (включая, но без ограничения, моноклональные антитела против иммуноглобулина E, метотрексат, циклоспорин, интерферон-альфа или моноклональные антитела против фактора некроза опухоли [анти-TNF]) в течение 6 месяцев перед скринингом; предшествующий прием моноклонального антитела против интерлейкина-5 человека (например, реслизумаб, меполизумаб или бенрализумаб); любые недостаточно контролируемые, отягчающие медицинские факторы (например, ринит, гастроэзофагеальная рефлюксная болезнь, или неконтролируемый диабет); участие в исследовании любого лекарственного средства или устройства в течение 30 дней перед скринингом, или любого биопрепарата в течение 6 месяцев перед скринингом; беременные, кормящие пациентки или пациентки, которые в случае репродуктивного потенциала не используют признанный в медицине эффективный метод контрацепции (например, барьерный метод с использованием спермицида, абстиненции, IUD или стероидного контрацептивного средства [перорального, трансдермального, имплантированного или инъекционного]); сопутствующая инфекция или заболевание, которое препятствует оценке активной астмы; история сопутствующего иммунодефицита (вирус иммунодефицита человека [HIV], синдром приобретенного иммунодефицита [AIDS] или врожденный иммунодефицит); текущее злоупотребление наркотиками и алкоголем, как указано в Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders, Fourth Edition, Text Revision (DSM-IV-TR); активная паразитарная инфекция в течение 6 месяцев перед скринингом; получение любой живой ослабленной вакцины в течение 12 недель перед скринингом; история аллергических реакций или повышенной чувствительности к любому компоненту исследуемого лекарственного средства; инфекция в течение 4 недель перед скринингом или во время скринингового периода, требующая госпитализации, в течение ≥ 24 ч, или лечение внутривенными или пероральными антибиотиками; история подвергания воздействию паразитов, передаваемых через воду, в течение 6 недель перед скринингом или во время скринингового периода, или история диарейного заболевания неопределенной этиологии в течение 3 месяцев перед скринингом или во время скринингового периода; и необходимость лечения обострения астмы в течение 4 недель перед скринингом или во время скринингового периода.

Лечение.

При включении в исследование пациентов стратифицировали по регулярному поддерживающему приему пероральных кортикостероидов ("да" против "нет") и по региону ("США" против "Других") и рандомизировали в соотношении 1:1 для получения внутривенной инфузии реслизумаба в дозе 3 мг/кг или подобранного плацебо каждые 4 недели (13 доз; последняя доза на неделе 48). Рандомизацию проводили с использованием интерактивной технологии связи с помощью компьютеризированной центральной рандомизации. Исследуемые лекарственные средства (описанные выше) были предоставлены спонсором. Пациенты должны были продолжать стандартное лечение астмы, включая, но без ограничения, бета-агонисты длительного действия (LABA), ингаляционные кортикостероиды (ICS), OCS (≤ 10 мг в день преднизолона или его эквивалента), модификаторы рецепторов лейкотриенов и кромолина натрия, в постоянных дозах. Терапии должны быть стабильными в течение 30 дней перед скринингом.

Конечные точки исследования и оценки.

Оценивали эффективность, безопасность и иммуногенность лечения реслизумабом у подростков и взрослых пациентов с эозинофильной астмой, симптомы которых недостаточно контролируются ингаляционными кортикостероидами. Первичную эффективность определяли по годовой частоте клинических обострений астмы (CAE), при этом события подтверждались независимым наблюдательным комитетом. Обострение астмы (CAE) определяется как ухудшение астмы, требующее применения системных корти-

костероидов у пациентов, еще не получавших лечение, или двукратного увеличения дозы ICS или системных кортикостероидов в течение ≥ 3 дней, и/или неотложного лечения по поводу астмы (посещения кабинета неотложной помощи, госпитализации или незапланированного визита к терапевту для лечения небулайзером, или другого неотложного лечения). Согласно определению в протоколе, обострения должны быть связаны с более чем одним из следующего: уменьшение FEV₁ на $\geq 20\%$ от исходного уровня; снижение максимальной скорости выдоха на $\geq 30\%$ от исходного уровня в течение 2-х последовательных дней; или ухудшение признаков или симптомов согласно оценкам терапевта. Пациенты, испытывающие обострение, могут продолжать участие в исследовании после получения соответствующего медицинского лечения, если иное решение не будет принято главным исследователем.

Вторичные точки эффективности включали функцию легких (объем форсированного выдоха в 1 с (FEV₁); общий балл вопросника Asthma Quality of Life Questionnaire (AQLQ); балл вопросника Asthma Control Questionnaire (ACQ-7); балл вопросника Asthma Symptom Utility Index (ASUI); время до появления первого САЕ; неотложное применение бета-агониста короткого действия (SABA); число эозинофилов в крови; форсированную жизненную емкость легких (FVC) и объемную форсированную скорость выдоха (FEF_{25-75%}). Применение SABA было основано на повторении лечения пациента, используемого за 3 дня до каждого визита. Число эозинофилов в крови измеряли с использованием стандартного общего анализа крови с дифференциальным анализом крови: результаты дифференциального анализа были отредактированы после начала лечения для гарантирования сохранения целостности двойной анонимности. Дополнительные вторичные конечные точки включали безопасность (на основе оценки неблагоприятных событий, лабораторных анализов, жизненно важных признаков, электрокардиографии, медосмотров и применения сопутствующих лекарственных средств) и иммуногенности.

Каждые 4 недели производили оценку пребронходилатационных показателей при помощи спирометрии, баллы ASUI и ACQ, применение SABA, число эозинофилов в крови и параметры безопасности. Балл AQLQ оценивали на исходном уровне и на неделях 16, 32 и 52/досрочном прекращении участия в исследовании. Антитела против реслизумаба измеряли на неделях 16, 32 и 52/досрочном прекращении участия в исследовании, а также у любого пациента, испытывающего серьезное неблагоприятное событие, неблагоприятное событие, приводящее к прекращению участия в исследовании или обострению клинических симптомов астмы.

Статистический анализ.

Конечные точки эффективности оценивали во всей популяции, рандомизированной для лечения (все рандомизированные пациенты), и конечные точки безопасности оценивали в популяции для оценки безопасности (все пациенты, получавшие ≥ 1 дозы исследуемого лекарственного средства). Частоту обострений (первичная конечная точка) оценивали с использованием модели отрицательной биномиальной регрессии, включая лечебную группу и стратифицирующие факторы рандомизации в качестве модельных факторов, и логарифм периода последующего наблюдения без учета суммарной продолжительности обострений в период лечения в качестве переменного смещения. Отношения частот против с плацебо и 95% доверительные интервалы (CI) оценивали из модели. Критерий хи-квадрат на основе правдоподобия (двусторонний, $\alpha=0,05$) использовали для тестирования различий между группами. Анализ вторичных переменных эффективности был предварительно определен для временной точки 16 недель для анализа FEV₁ и общего эффекта через 16 недель для функции легких, сообщаемых пациентом результатов лечения астмы, приема SABA, числа эозинофилов в крови, времени до появления первых клинических признаков обострения (САЕ), и САЕ, требующих применения системных кортикостероидов. Ошибку I типа контролировали только для этих предварительно заданных вторичных временных точек. Анализ ковариационной модели использовали для сравнения изменений среднеквадратичного значения от исходного уровня до конечной точки окончания лечения для указанных выше конечных точек. Стратифицированный критерий Кохрана-Мантеля-Гензеля использовали для анализа доли пациентов, достигших улучшения на $\geq 0,5$ пунктов от исходного уровня общего балла AQLQ и снижения на 0,5 пунктов балла ACQ. Эти изменения представляют минимальные клинически значимые различия. Объединенные данные использовали для выполнения анализов подгрупп (табл. 19) для анализов САЕ и FEV₁.

Исходные характеристики демографических данных и стадии заболевания в популяции рандомизированных пациентов.

В общей сложности 489 пациентов было рандомизировано для лечения реслизумабом (n=245) или плацебо (n=244) в исследовании 2, и 464 было рандомизировано для лечения реслизумабом (n=232) или плацебо (n=232) в исследовании 3 (популяция, рандомизированная для анализа). Все пациенты, за исключением одного пациента в группе плацебо в исследовании 2, получали назначенное лечение в рамках исследования; этот пациент был исключен из анализов безопасности.

Исходные характеристики демографических данных и стадии заболевания в популяциях рандомизированных пациентов для исследований 2 и 3 приведены в обобщенном виде в табл. 14 ниже.

В каждом исследовании исходные демографические данные были хорошо сбалансированы между реслизумабом и плацебо. Исходные характеристики, также, в целом, были хорошо сбалансированы во всех исследованиях, за исключением численных различий в расе, пероральном приеме кортикостероидов

и FEV₁. Исходное число эозинофилов было одинаковым в обоих исследованиях (660 и 649 клеток/мкл для исследования 2 и 3 соответственно). В исследовании 2 85% всех рандомизированных пациентов (плацебо 84%, реслизумаб 85%) получали все 13 доз исследуемого лекарственного средства; в исследовании 3 83% пациентов (плацебо 83%, реслизумаб 82%) получали все запланированные дозы. Большинство пациентов в обоих исследованиях получали LABA (86% в исследовании 2; 82% в исследовании 3).

Таблица 14

Параметр	Исследование 2		Исследование 3	
	Плацебо (n = 244)	Реслизумаб (n = 245)	Плацебо (n = 232)	Реслизумаб (n = 232)
Средний возраст (диапазон) - лет	49 (12-75)	48 (12-76)	48 (12-73)	48 (12-74)
Подгруппа - кол-во (%)				
Мужчины - кол-во (%)	83 (34)	103 (42)	82 (35)	88 (38)
Раса - кол-во (%)				
Белые	182 (75)	173 (71)	169 (73)	168 (72)
Черные	20 (8)	14 (6)	4 (2)	6 (3)
Азиаты	33 (14)	50 (20)	21 (9)	16 (7)
Другие	9 (4)	8 (3)	38 (16)	42 (18)
Индекс массы тела - кг/м ²	28,0 ± 6,2	27,7 ± 6,3	27,0 ± 5,1	27,0 ± 5,3
Время после постановки диагноза - лет	18,8 ± 14,2	19,7 ± 15,2	18,7 ± 13,3	18,2 ± 14,4
Применение всех (среднее) ICS на момент включения в исследование - мкг†	847,7 ± 442,13	824,1 ± 380,28	756,9 ± 274,23	856,0 ± 588,40
Общее применение кортикостероидов ‡				
Применение на момент включения в исследование - кол-во (%)	46 (19)	46 (19)	27 (12)	27 (12)
Применение LABA на момент включения в исследование - кол-во (%)	207 (85)	214 (87)	192 (83)	190 (82)
FEV ₁				
Пребронходилатация - л	1,93 ± 0,80	1,89 ± 0,73	2,00 ± 0,67	2,13 ± 0,78
Прогнозируемая величина пребронходилатации, выраженная в процентах	65,0 ± 19,8	63,6 ± 18,6	68,0 ± 18,9	70,4 ± 21,0
Обратимость - %	26,3 ± 18,1	26,1 ± 15,5	28,7 ± 23,8	28,1 ± 16,1
FVC - л	3,02 ± 1,13	2,96 ± 0,96	3,00 ± 0,91	3,19 ± 1,05
Общий балл AQLQ §	4,16 ± 1,09	4,30 ± 1,12	4,22 ± 1,08	4,35 ± 1,02
Балл ACQ ¶	2,76 ± 0,88	2,66 ± 0,85	2,61 ± 0,79	2,57 ± 0,89
Балл ASUI **	0,61 ± 0,20	0,63 ± 0,19	0,65 ± 0,19	0,66 ± 0,20
Прием за последние 3 дня				
Кол-во (%)	188 (77)	170 (69)	181 (78)	182 (78)
Число ингаляций в день	2,7 ± 3,2	2,4 ± 2,8	2,7 ± 2,4	2,9 ± 2,8
Среднее число эозинофилов в крови, SD — клеток/мкл	624 ± 590	696 ± 768	688 ± 682	610 ± 412
САЕ за последние 12 месяцев - кол-во пациентов ††	2,1 ± 2,3	1,9 ± 1,6	2,0 ± 1,8	1,9 ± 1,6

Значения * плюс-минус представлены в виде среднего значения ± стандартное отклонение.

† Флутиказона пропионат или эквивалент при скрининговом визите.

‡ Эквивалент преднизона при скрининговом визите.

§ Общие и доменные баллы вопросника по оценке качества жизни изменяются от 1 до 7, при этом более высокие баллы свидетельствуют о лучшем качестве жизни; изменение на 0,5 балла представляет минимальное клинически значимое различие.

¶ Баллы вопросника по контролю над астмой изменяются от 0 до 6, при этом более высокие баллы указывают на худший контроль; изменение на 0,5 балла представляет минимальное клинически значимое различие (Id.).

** Суммарный балл вопросника по оценке симптомов астмы (Asthma Symptom Utility Index) изменяется от 0 до 1, при этом самые низкие баллы указывают на худшие симптомы; изменение на 0,09 пунктов представляет минимальное клинически значимое различие.

†† САЕ идентифицированы как ухудшение астмы, требующее приема системных кортикостероидов (если уже не получающих лечение) или двукратного увеличения дозы ингаляционных или системных кортикостероидов в течение ≥ 3 дней, и/или необходимость в неотложной терапии, связанной с астмой (посещение кабинета оказания срочной помощи, госпитализация или внеплановое посещение офиса врача для лечения небулайзером или другого срочного лечения).

Эффективность.

Реслизумаб вызывает уменьшение на 50% (исследование 2, отношение частот САЕ 0,90 против 1,80; CI 0,37-0,67) и на 59% (исследование 3, 0,86 против 2,11; CI 0,28-0,59) частоты подтвержденных клинических симптомов обострения астмы по сравнению с плацебо в течение 52 недель (оба $P < 0,0001$; первичные конечные точки) (табл. 15). Уменьшение САЕ, вызванное приемом системных кортикостероидов в течение ≥ 3 дней (у большинства подгрупп в обоих исследованиях), согласуется с первичным результатом оценки эффективности (в исследовании 2 уменьшение на 55% [0,72 (CI 0,53-0,99) против 1,60 (CI 1,20-2,15)]; в исследовании 3 уменьшение на 61% [0,65 (CI 0,40-1,05) против 1,66 (CI 1,00-2,74)]). Существенных различий не наблюдалось между группами пациентов, которым требовалась госпитализация или лечение в отделении неотложной помощи.

Период времени до появления первого обострения был значительно более длинным после лечения реслизумабом по сравнению с плацебо (фиг. 12). Вероятность отсутствия обострения до недели 52 составила 44% (CI 38, 51) для плацебо и 61% (CI 55, 67) для реслизумаба, и 52% (CI 45,0, 58) и 73% (CI 66,8, 78,6) в исследованиях 2 и 3 соответственно.

Объединенные субанализы показали, что фоновая (плацебо) частота обострений астмы зависит от тяжести заболевания при применении фоновой терапии (1,63, 1,84 и 2,04 событий на пациента в год для ICS, ICS плюс LABA и OCS-зависимых категорий соответственно); пациенты, получавшие реслизумаб, достигли лучших отношений частот обострений по сравнению с пациентами, получавшими плацебо, независимо от лечения, которое они получали на исходном уровне (фиг. 12С; табл. 16).

В обоих исследованиях улучшение FEV_1 наблюдалось для группы реслизумаба по сравнению с группой плацебо во время первой оценки на неделе 4, при этом значительные улучшения наблюдались на 16 и 52 неделях (табл. 15; фиг. 13). Результаты исследований 2 и 3 подтверждают улучшения функции легких на 16 неделе, наблюдаемые в исследовании 1. Кроме того, исследования 2 и 3 показывают, что улучшения функции легких сохранялись до недели 52.

Лечение реслизумабом также привело к заметным улучшениям по сравнению с плацебо общего балла AQLQ, ACQ и ASUI (табл. 15). Улучшения также наблюдались уже при первой оценке в период лечения (неделя 4 для ACQ и ASUI; неделя 16 для AQLQ), и общий эффект по сравнению с плацебо был продемонстрирован в течение 16-недельного и 52-недельного периодов лечения (табл. 15; фиг. 13; 14; 15). Доля пациентов, достигших улучшения на $\geq 0,5$ пунктов по общему баллу AQLQ за период от исходного уровня до завершения лечения, была выше в группах реслизумаба по сравнению с группами плацебо (исследование 2: 74% против 65%, $p=0,03$; исследование 3: 73% против 62%, $p=0,02$). Аналогично, доля пациентов, достигших уменьшения на $\geq 0,5$ пунктов балла по ACQ от исходного уровня до завершения лечения, была значительно выше в группах реслизумаба (исследование 2: 76% против 63%, $P \leq 0,002$; исследование 3: 77% по сравнению с 61%, $P < 0,002$). Изменение в приеме SABA существенно не различалось между группами (табл. 15; фиг. 13).

Реслизумаб вызывает уменьшение числа эозинофилов в крови по сравнению с плацебо (табл. 15), которое отчетливо наблюдалось во время первой оценки в период лечения на неделе 4, и сохранялось на протяжении всех исследований (фиг. 16).

Объединенные субанализы показали тенденцию к возрастанию улучшения FEV_1 при возрастании тяжести заболевания при применении фоновой терапии, которое стало наиболее очевидным на 52 неделе (0,081, 0,113 и 0,151 л для ICS, ICS/LABA и OCS-зависимых пациентов соответственно) (фигура; табл. 16).

Таблица 15

Первичная конечная точка	Исследование 2			Исследование 3		
	Плацебо	Резлизумаб	Отношение частоты (95% CI)†	Плацебо	Резлизумаб	Отношение частоты (95% CI)†
Число пациентов по меньшей мере с 1 САЕ - n(%)	132 (54,1%)	92 (37,6%)		105 (45,3%)	59 (25,4%)	
Частота подтвержденных САЕ						
Все эпизоды	1,80	0,90	0,50 (0,37, 0,67)***	2,11	0,86	0,41 (0,28, 0,59)***
Эпизоды, требующие приема системных кортикостероидов в течение ≥ 3 дней	1,60	0,72	0,45 (0,33, 0,62)***	1,66	0,65	0,39 (0,26, 0,58)***
Эпизоды, требующие госпитализации или терапии ER	0,21	0,14	0,66 (0,32, 1,36)	0,05	0,03	0,69 (0,29, 1,65)
Вторичные конечные точки‡	Плацебо	Резлизумаб	Δ (95% CI)§	Плацебо	Резлизумаб	Δ (95% CI)§
Изменение FEV ₁ - литры						
Неделя 16	0,110	0,248	0,137 (0,08, 0,198)***	0,094	0,187	0,093 (0,003, 0,155)**
Неделя 52	0,109	0,235	0,126 (0,06, 0,188)***	0,111	0,201	0,090 (0,003, 0,153)**
Изменение общего балла AQLQ						
Неделя 16 ^{список}						
Неделя 52	0,79	1,09	0,30 (0,14, 0,47)***	0,89	1,12	0,23 (0,07, 0,40)**
Изменение балла ACQ						
Неделя 16	-0,68	-0,94	-0,27 (-0,40, -0,13)***	-0,66	-0,86	-0,20 (-0,33, -0,07)**
Неделя 52	-0,76	-1,02	-0,26 (-0,39, -0,12)***	-0,80	-1,04	-0,24 (-0,37, -0,11)***
Изменение балла ASUI						
Неделя 16	0,11	0,17	0,06 (0,03, 0,08)***	0,08	0,12	0,04 (0,01, 0,06)**
Неделя 52	0,13	0,19	0,06 (0,04, 0,08)***	0,11	0,15	0,04 (0,01, 0,06)**
Изменение приема SABA – ингаляций в день						
Неделя 16	-0,36	-0,64	-0,28 (-0,60, 0,05)	-0,44	-0,50	-0,06 (-0,41, 0,29)
Неделя 52	-0,42	-0,58	-0,15 (-0,47, 0,16)	-0,55	-0,73	-0,18 (-0,50, 0,14)
Изменение числа эозинофилов в крови – клеток на микролитр						
Неделя 16	-118	-584	-466 (-514, -418)***	-76	-555	-479 (-519, -439)***
Неделя 52	-127	-582	-455 (-491, -419)***	-76	-565	-489 (-525, -453)***

* P < 0,05, ** P < 0,01, *** P < 0,001.

†† Отношение частот представляет отношение частот подтвержденных САЕ между группами резлизумаба и плацебо.

‡ Показанные значения представляют собой изменения среднеквадратичного значения в течение указанного периода от исходного уровня, за исключением недели 16 AQLQ, представляющей изменение до недели 16. Неделя 16 являлась первой временной точкой, когда производилась оценка AQLQ.

§ Различия между группами представляет собой абсолютное снижение в группе резлизумаба по сравнению с группой плацебо.

Таблица 16

Частота подтвержденных САЕ	Анализ субпопуляции (объединенные результаты исследования 2 и исследования 3)				Отношение частот (95% CI)†
	Плацебо (n)		Резлизумаб		
	n	результат	n	результат	
ВСЕ пациенты	476	1,8118	477	0,8359	0,4613 (0,37, 0,58) ***
LABA ДА	383	1,84	397	0,83	0,45(0,35, 0,58)
LABA НЕТ	93	1,63	80	0,84	0,51(0,29, 0,89)
OCS-зависимые ДА	73	2,04	404	0,69	0,32(0,18, 0,55)
FEV ₁ ‡					Δ (95% CI)§
Общее изменение FEV ₁ ВСЕХ пациентов (л)					
Неделя 16	468	0,109	473	0,226	0,117 (0,073, 0,160)***
Неделя 52		0,115		0,224	
LABA НЕТ пациенты					
Неделя 16	92	0,148	78	0,241	0,093(-0,001, 0,188)
Неделя 52		0,140		0,221	
LABA ДА пациенты					
Неделя 16	376	0,109	395	0,230	0,120 (0,071, 0,169)
Неделя 52		0,114		0,227	
OCS ДА пациенты					
Неделя 16	70	0,246	72	0,375	0,129(-0,005, 0,263)
Неделя 52		0,255		0,406	

* P ≤ 0,05, ** P ≤ 0,01, *** P ≤ 0,001. P - значение рассчитывали только для всей популяции:

его не рассчитывали для анализов подгрупп.

† Отношение частот представляет собой отношение частот подтвержденных САЕ между группами резлизумаба и плацебо.

‡ Показанные значения представляют собой изменения среднеквадратичного значения от исходного уровня.

§ Различие между группами представляет собой абсолютное снижение в группе резлизумаба по сравнению с группой плацебо.

Таблица 17

Исследование	ΔFEV ₁ : Резлизумаб 3 мг/кг – Плацебо (л)			
	Общее изменение		Изменение до временной точки	
	16 недель	52 недели	16 недель	52 недели
Исследование 2	0,137 (p < 0,0001)	0,126 (p < 0,0001)	0,072 (p = 0,0483)	0,145 (p = 0,0004)
Исследование 3	0,093 (p = 0,0037)	0,090 (p = 0,0057)	0,101 (p = 0,0109)	0,123 (p = 0,0016)
Исследование 1*	0,160 (p = 0,0018)	–	0,165 (p = 0,018)	–

Общее изменение учитывает все временные точки до 16 или 52 недель.

Влияние тяжести заболевания (на основе фонового контролирующего лекарственного средства) на эффективность резлизумаба.

Как показано на фиг. 21А и 21В, пациенты, которые начинали лечение резлизумабом на фоне приема высокой дозы ингаляционных кортикостероидов (пациенты, которым требуется более высокая доза стероидов для поддержания контроля перед лечением резлизумабом), получали более благоприятный эффект после лечения резлизумабом по сравнению с пациентами, которые принимали среднюю дозу ингаляционных кортикостероидов. "ICS" "средняя доза ICS" и "высокая доза ICS", используемые на фиг. 21А и 21В, включают все шесть ICS, представленных в табл. 18. Определение средней и высокой дозы ICS представлено в табл. 18.

Таблица 18

	Общая суточная доза (мкг)		
	Низкая/Средняя доза ICS	Высокая доза ICS (GINA/NAEPP)	Высокая ^e (Тяжелая астма согласно руководству ATS/ERS)
Флутиказон ^a	≤ 500	> 500	≥ 1000
Мометазон ^b	≤ 440	> 440	> 800
Будесонид ^c	≤ 800	> 800	≥ 1600
Циклесонид	≤ 320	> 320	≥ 320
Беклометазон ^d	≤ 400	> 400	≥ 1000
Триамцинолон	≤ 2000	>2000	≥2000

ICS (ингаляционные кортикостероиды); ATS/ERS (American Thoracic Society/European Respiratory Society); GINA/NAEPP программа "Глобальная инициатива по бронхиальной астме" (Global Initiative on Asthma/Национальная программа по обучению пациентов с астмой и профилактике заболевания (National Asthma Education and Prevention Program).

^a Хотя флутиказон в форме HFA-MDI имеет максимальную суточную дозу 440 мкг, а флутиказон в форме DPI имеет максимальную суточную дозу 500 мкг, была выбрана более высокая доза 500 мкг для того, чтобы не учитывать средние дозы в группе, получавшей высокую дозу.

^b Мометазон имеет максимальную суточную дозу 400 мкг согласно NAEPP и 440 мкг согласно GINA. Асманекс содержит 110 мкг или 220 мкг мометазона в одной дозе, поэтому целесообразной является максимальная суточная доза 440 мкг.

^c Будесонид, следует отметить: Низкая доза препарата Симбикорт составляет 80 мкг, по 2 ингаляции два раза в сутки (BID)=320 мкг, и высокая доза составляет 160 мкг, по 2 ингаляции 2 раза в сутки (BID)=640 мкг, но максимальная суточная доза составляет 800 мкг согласно GINA и NAEPP, поэтому ее оставили в таблице.

^d Беклометазон-CFC по-видимому устранен с рынка. Максимальная суточная доза беклометазона-HFA составляет 480 мкг согласно NAEPP и 400 мкг согласно GINA. Изихейлер и кленил, как правило, содержат 200 мкг беклометазона в одной дозе и высокая начальная доза Qvar составляет 160 мкг BID, поэтому целесообразной является максимальная суточная доза 400 мкг.

^e Последняя таблица из руководств ERS/ATS по определению, оценке и лечению тяжелой астмы 2014 года (Chung, K.F., et al. "International ERS/ATS guidelines on definition, evaluation and treatment of severe asthma." Eur Respir J. (2014) 43:343-373; табл. 4 приводится ниже).

Определение высокой суточной дозы различных ингаляционных кортикостероидов в зависимости от возраста пациента		
Ингаляционный кортикостероид	Максимальная суточная доза в мг, рассматриваемая как высокая	
	Возраст 6–12 лет	Возраст >12 лет
Беклометазона дипропионат	≥800 (DPI или CFC MDI) ≥320 (HFA MDI)	≥2000 (DPI или CFC MDI) ≥1000 (HFA MDI)
Будесонид	≥800 (MDI или DPI)	≥1600 (MDI или DPI)
Циклесонид	≥160 (HFA MDI)	≥320 (HFA MDI)
Флутиказона пропионат	≥500 (HFA MDI или DPI)	≥1000 (HFA MDI или DPI)
Мометазона фуоат	≥500 (DPI)	≥800 (DPI)
Триамцинолона ацетонид	≥1200	≥2000

Примечание: 1) Обозначение высоких доз взято из рекомендаций производителей, где это возможно. 2) Так как препараты, содержащие хлорфторуглерод (CFC) устранены с рынка, инструкции по применению препарата, содержащего гидрофторалкан (HFA), должна быть тщательно пересмотрены клиницистом в отношении эквивалентной правильной дозировки. DPI: сухопорошковый ингалятор; MDI: дозированный ингалятор

Профиль безопасности.

Наиболее частыми сообщаемыми неблагоприятными событиями (>5%) в обоих исследованиях являлись астма, назофарингит, инфекции верхних дыхательных путей, синусит, грипп и головная боль. Следует отметить, что обострения астмы представляли особый интерес и сообщались как неблагоприятные события согласно протоколу. В исследованиях 2 и 3 частота серьезных неблагоприятных событий в группах, получавших плацебо, по сравнению с группами, получавшими реслизумаб, составила 14% против 10% и 10% против 8% соответственно. Наиболее распространенным серьезным неблагоприятным

событием являлось обострение астмы. В исследованиях 2 и 3 частота неблагоприятных событий, приводящих к прекращению участия в исследовании, для групп, получавших плацебо, по сравнению с группами, получавшими реслизумаб, составила 3% против 2% и 4% против 3% соответственно. Инфекции были равномерно распределены между пациентами, получавшими плацебо или реслизумаб, и сообщения о заражении гельминтами отсутствовали.

Два пациента в группе, получавшей реслизумаб, в исследовании 3 испытывали анафилактические реакции в ответ на стандартную терапию в центре проведения клинического исследования. Серьезные инфузионные реакции отсутствовали. Злокачественные новообразования были редкими в группе плацебо (исследование 2: рак толстой кишки (n=1) и рак мочевого пузыря (n=1); исследование 3: ни одного), и в группе, получавшей реслизумаб (исследование 2: рак легких (n=2) и рак предстательной железы (n=1); исследование 3: плазмоцитома (n=1)). Один пациент из группы плацебо в исследовании 2 умер от множественной лекарственной интоксикации.

Таблица 19

	Исследование 2		Исследование 3	
	Плацебо (n = 243)	Реслизумаб (n = 245)	Плацебо (n = 232)	Реслизумаб (n = 232)
АЕ (неблагоприятное событие) - кол-во (%)				
Неблагоприятные события (АЕ) всех степеней	206 (85)	197 (80)	201 (87)	177 (76)
Астма	127 (52)	97 (40)	119 (51)	67 (29)
Инфекция верхних дыхательных путей	32 (13)	39 (16)	16 (7)	8 (3)
Назофарингит	33 (14)	28 (11)	56 (24)	45 (19)
Синусит	29 (12)	21 (9)	10 (4)	9 (4)
Головная боль	30 (12)	19 (8)	17 (7)	33 (14)
Грипп	23 (9)	18 (7)	7 (3)	6 (3)
Тошнота	10 (4)	12 (5)	3 (1)	2 (<1)
Бронхит	24 (10)	13 (5)	14 (6)	2 (<1)
Инфекция мочевых путей	11 (5)	13 (5)	1 (<1)	0
Аллергический ринит	6 (2)	13 (5)	10 (4)	6 (3)
Боль в ротоглотке	8 (3)	13 (5)	3 (1)	5 (2)
Боль в спине	13 (5)	13 (5)	8 (3)	12 (5)
Фарингит	13 (5)	10 (4)	8 (3)	7 (3)
Кашель	13 (5)	11 (4)	7 (3)	3 (1)
Затрудненное дыхание	12 (5)	10 (4)	5 (2)	2 (<1)
Инфекция дыхательных путей	5 (2)	6 (2)	8 (3)	9 (4)
Головокружение	13 (5)	5 (2)	4 (2)	6 (3)
Серьезные неблагоприятные события (АЕ)	34 (14)	24 (10)	23 (10)	18 (8)
Астма	13 (5)	11 (4)	6 (3)	3 (1)
Пневмония	0	2 (<1)	6 (3)	2 (<1)
Дорожно-транспортное происшествие	0	0	3 (1)	1 (<1)
Неблагоприятные события (АЕ), являющиеся причиной прекращения участия в исследовании	8 (3)	4 (2)	9 (4)	8 (3)
Смерть	1 (<1)	0	0	0

* Выборка для оценки безопасности включала всех рандомизированных пациентов, которые получали хотя бы одну дозу любого исследуемого лекарственного средства. Перечислены АЕ, которые возникали у $\geq 5\%$ пациентов в любой группе во время периода исследования, а также серьезные АЕ, которые возникали у $\geq 1\%$ пациентов в любой группе. Частота возникновения основана на количестве пациентов, испытывающих по меньшей мере одно АЕ.

Ниже представлены неблагоприятные события (АЕ), представляющие особый интерес.

Гиперчувствительность/анафилаксия остается известным фактором риска: частота возникновения $<1\%$. В исследовании 3 сообщается о 2 событиях как серьезных и приводящих к д/с.

Злокачественные заболевания: в исследовании 2 наблюдался 1 случай рака предстательной железы и 2 случая рака легких. Короткий латентный период в большинстве случаев противоречит связи с исследуемым препаратом. В исследовании 3 наблюдался 1 случай плазмоцитомы.

Инфекция: особые проблемы отсутствуют, нет сообщений о заражении гельминтами.

Неблагоприятное событие (АЕ) в участке введения: аналогично плацебо.

Инфузионные реакции: отсутствие выраженных серьезных событий. Рассмотрение исследователем

CRF на предмет связи с инфузией.

Иммуногенность.

Частота возникновения положительного ответа в отношении выработки антител на лекарственное средство в группах, получавших реслизумаб, для исследования 2 и исследования 3 составила 2 и 5% на исходном уровне (до введения реслизумаба), при этом ≥ 1 положительного ответа наблюдалось во время периода лечения у 3% и 7% соответственно. Большинство положительных ADA-ответов имели низкий титр и были кратковременными (большинство представляли собой единичные наблюдения, которые самостоятельно устранялись). Профиль безопасности пациентов, положительных в отношении выработки антител к лекарственному средству (ADA), не отличался от профиля, наблюдаемого в общей популяции.

Выводы.

Эти два исследования ясно указывают на то, что реслизумаб значительно улучшил результаты лечения у пациентов с недостаточно контролируемой астмой и уровнем в крови эозинофилов ≥ 400 /мкл. Эти результаты были достигнуты на фоне продолжающегося применения предшествующих терапий на протяжении всего периода исследования. В первичном анализе реслизумаб значительно снизил годовую частоту возникновения клинических симптомов обострения на 50-59% по сравнению с плацебо. Период времени до появления первого клинического симптома обострения астмы также увеличился для реслизумаба по сравнению с плацебо.

Оба исследования 2 и 3 отвечали первичным и ключевым вторичным конечным точкам, которыми служили уменьшение годовой частоты САЕ и улучшение функции легких (FEV_1). Профиль безопасности реслизумаба согласуется с данными о пользе и риске у пациентов с эозинофильной астмой со степенью тяжести от умеренной до тяжелой, симптомы у которых недостаточно контролируются с помощью ICS \pm другое контролирующее лекарственное средство.

Распространенные неблагоприятные события согласуются с ожидаемыми неблагоприятными событиями для популяции пациентов, имеющих астму со степенью тяжести от умеренной до тяжелой, и в основном схожи с плацебо. Как правило, серьезные неблагоприятные события, а также неблагоприятные события, приводящие к прекращению участия в исследовании, имеют профиль, схожий с плацебо. Результаты лабораторных анализов, ЭКГ, основные показатели состояния организма и результаты медицинского осмотра, в целом, схожи с плацебо в исследовании 1 (эти данные ожидаются для исследований 2 и 3). Представляющие особый интерес неблагоприятные события включают: гиперчувствительность/анафилаксию, которая остается известным фактором риска - частота возникновения $< 1\%$; злокачественные новообразования, которые более характерны для реслизумаба, чем плацебо (различное происхождение/обычно возникающие; статистически не отличаются от всех видов рака, указанных в базах данных Surveillance, Epidemiology, and End Result (SEER) data base June 2014); профиль инфекции схож с плацебо, особых проблем не обнаружено; профиль реакций в участке введения/инфузионных реакций аналогичен плацебо в исследовании 1 (полный анализ данных, полученных в исследовании 2 и 3).

Пример 3. Исследование 4 - характеризует эффективность реслизумаба (3,0 мг/кг) в отношении показателей контроля астмы в зависимости от исходного уровня эозинофилов в крови.

Цель.

Целью исследования 4 является характеристика эффективности реслизумаба (3,0 мг/кг ежемесячно) в отношении показателей контроля астмы в зависимости от исходного уровня эозинофилов крови у пациентов с астмой со степенью тяжести от умеренной до тяжелой. Первичной конечной точкой является изменение FEV_1 от исходного уровня до недели 16. Вторичные конечные точки включают: ACQ-7, применение ингалятора скорой помощи (SABA), FVC и показатели безопасности.

Критерии включения/исключения.

Исследование проводили на взрослых людях в возрасте от 18 до 65 лет с неконтролируемой астмой со степенью тяжести от умеренной до тяжелой (балл ACQ $\geq 1,5$; по меньшей мере ICS (≥ 440 мкг флутиказона или эквивалента) \pm другой контролирующей препарат (например, LABA); и обратимость поражения дыхательных путей ($\geq 12\%$ для бета-агониста)). Требование в отношении повышенных уровней EOS в крови отсутствовало. Какие-либо исключения в отношении конкретного FEV_1 или обострения астмы отсутствовали.

Схема исследования и исходные демографические данные.

Исследование представляло собой двойное слепое, 16-недельное, рандомизированное, плацебо-контролируемое исследование фазы 3, в котором пациенты получали реслизумаб в дозе 3,0 мг/кг или плацебо каждые 4 недели в течение 16 недель. Исходные демографические данные пациентов приведены в табл. 20. Исходные характеристики астмы показаны в табл. 21.

Таблица 20

Характеристика	Плацебо (n=98)	Реслизумаб 3,0 мг/кг (n=398)	Всего (N=496)
Возраст, средний, лет	45,1	44,9	44,9
Мужчины, %	45	34	36
Женщины, %	55	66	64
Раса, %			
Европеоидная	74	65	67
Африканское происхождение	21	28	27
Азиатское происхождение	2	3	2
Этничность, %			
Не испанское, не латинское происхождение	92	89	90
Испанское	8	11	10
ВМІ, средний, кг/м ²	31,6	32,3	32,2

Таблица 21

Характеристика*	Плацебо (n=98)	Реслизумаб 3,0 мг/кг (n=398)	Всего (N=496)
Среднее кол-во лет после постановки диагноза	25,8	26,2	26,1
Обострение в течение 12 предшествующих месяцев, %	38	42	41
Средний балл ACQ	2,6	2,6	2,6
Обратимость поражения дыхательных путей, %	24,2	26,0	25,6
Среднее значение FEV ₁ , л	2,2	2,1	2,1
FEV ₁ , % прогнозируемого	66,5	66,8	66,7
Препарат скорой помощи включает: Среднее число ингаляций/за предшествующие 3 дня	2,0	1,9	1,9
Среднее число EOS (диапазон), x10 ⁹ клеток/л	0,3 (0-1,3)	0,3 (0-1,6)	0,3 (0-1,6)
Лечение LABA, %	82	77	78

ACQ=Asthma Control Questionnaire (вопросник по контролю над астмой);
EOS, эозинофилы; FEV₁=объем форсированного выдоха за 1 с;
LABA=бета-агонист длительного действия.

Результаты.

Результаты исследования 4 приведены в обобщенном виде в табл. 22 и на фиг. 18. Первичный анализ эффективности (линейная регрессия) не показал значительной связи между исходным числом эозинофилов в крови и изменением FEV₁ на неделе 16 (p=0,2407; фиг. 1). Общее изменение FEV₁ и анализы качественных данных на основе различных предельных уровней содержания эозинофилов в крови были предварительно заданы. Через 16 недель терапии наблюдались небольшие, незначительные улучшения контроля над астмой в общей популяции. Пациенты с исходным числом эозинофилов <400/мкл, как группа, показали небольшие улучшения после добавления реслизумаба, которые не рассматриваются как клинически значимые. Напротив, значительные эффекты лечения, как правило, наблюдались у пациентов с числом эозинофилов крови ≥ 400/мкл; незначительное число пациентов в группе плацебо, которые от-

вечали этому критерию, ограничивает толкование (табл. 22 и фиг. 18).

Таблица 22

	Общая популяция		Исходный уровень эозинофилов (<400 x 10 ⁹ /л)		Исходный уровень эозинофилов (≥400 x 10 ⁹ /л)	
	Плацебо N=97	3 мг/кг N=395	Плацебо	3 мг/кг	Плацебо	3 мг/кг
Переменная эффективности Рандомизир-ные пациенты						
FEV ₁ (л)	(n=97)	(n=394)	(n=76)	(n=316)	(n=19)	(n=77)
Исх. среднее (SE)	2,172 (0,0643)	2,098 (0,0350)	2,182 (0,0746)	2,068 (0,0372)	2,153 (0,1392)	2,224 (0,0928)
Диапазон	(0,620 - 3,800)	(0,470 - 4,940)	(0,620 - 3,800)	(0,470 - 4,940)	(1,060-3,550)	(0,660-4,130)
Изменение среднеквадратич. знач. от исходн. уровня (SE)	0,175 (0,0377)	0,251 (0,0200)	0,215 (0,0484)	0,247 (0,0255)	0,002 (0,1216)	0,272 (0,0557)
Эффект лечения	0,076 (0,0417)		0,033 (0,0539)		0,270 (0,1320)	
Изменение (SE)	[-0,006, 0,158 (0,0697)]		[-0,073, 0,139 (0,5422)]		[0,008, 0,532 (0,0436)]	
95% CI, P-значение						
FVC (л)	(n=97)	(n=394)	(n=76)	(n=316)	(n=19)	(n=77)
Исх. среднее (SE)	3,209 (0,0924)	3,041 (0,0481)	3,217 (0,1095)	2,973 (0,0513)	3,206 (0,1757)	3,321 (0,1234)
Диапазон	(1,320 - 6,170)	(0,560 - 5,920)	(1,320 - 6,170)	(0,560 - 5,770)	(1,810- 4,780)	(1,250- 5,920)
Изменение среднеквадратич. значения от исходного уровня (SE)	0,190 (0,0438)	0,253 (0,0232)	0,256 (0,0537)	0,248 (0,0283)	0,055 (0,1449)	0,230 (0,0681)
Эффект лечения	0,064 (0,0438)		-0,009 (0,0598)		0,175 (0,1571)	
Изменение (SE)	[-0,031, 0,159 (0,1895)]		[-0,126, 0,109 (0,8853)]		[-0,137, 0,487 (0,2675)]	
95% CI, P-значение						
ACQ	(n=97)	(n=394)	(n=76)	(n=316)	(n=19)	(n=77)
Исх. среднее (SE)	2,574 (0,0698)	2,559 (0,0353)	2,564 (0,0778)	2,574 (0,0390)	2,677 (0,1692)	2,501 (0,0839)
Диапазон	(1,286 - 4,857)	(1,286 - 5,286)	(1,286 - 4,857)	(1,286 - 5,286)	(1,571 - 4,143)	(1,571 - 4,143)
Изменение среднеквадратич. значения от исходного уровня (SE)	-0,614 (0,0689)	-0,737 (0,0364)	-0,714 (0,0954)	-0,836 (0,0499)	-0,368 (0,2407)	-0,858 (0,1105)
Эффект лечения	-0,123 (0,0762)		-0,122 (0,1065)		-0,490 (0,2616)	
Изменение (SE)	[-0,273, 0,027 (0,1072)]		[-0,332, 0,087 (0,2511)]		[-1,010, 0,030 (0,0643)]	
95% CI, P-значение						
Применение SABA (инг/день)	(n=96)	(n=392)	(n=76)	(n=315)	(n=18)	(n=76)
Исх. среднее (SE)	2,0 (0,19)	1,9 (0,09)	2,0 (0,21)	1,9 (0,10)	2,2 (0,44)	1,9 (0,21)
Диапазон	(0,0 - 8,7)	(0,0 - 8,0)	(0,0 - 8,7)	(0,0 - 8,0)	0,0 - 6,7	0,0 - 8,0
Изменение среднеквадратич. значения от исходного уровня (SE)	-0,2 (0,15)	-0,3 (0,08)	-0,4 (0,21)	-0,2 (0,11)	-0,1 (0,43)	0,8 (0,19)
Эффект лечения	-0,054 (0,1661)		0,216 (0,2300)		-0,708 (0,4587)	
Изменение (SE)	[-0,380, 0,273 (0,7468)]		[-0,236, 0,668 (0,3484)]		[-1,619, 0,204, (0,1264)]	
95% CI, P-значение						

Неблагоприятные события.

Неблагоприятные события приведены в табл. 23. Серьезные АЕ, возникающие при лечении реслизумабом: 16 событий (4%), охватывающих несколько SOC без выраженной картины. Представляет интерес: анафилаксия (× 2) (1 связанная (ниже); 1 иммунотерапия); и рак толстой кишки (не связанный). Прекращение участия в исследовании вследствие АЕ: охватывает множество SOC без выраженной картины.

Таблица 23

Неблагоприятное событие, n (%)	Плацебо n=97	Реслизумаб (3 мг/кг) n=395
≥1 АЕ, ЛЮБОЕ	72 (74)	218 (55)
≥1 связанное с лечением АЕ	16 (16)	28 (7)
≥1 серьезное АЕ	4 (4)	16 (4)
≥1 прекращение участия вследствие АЕ	12 (12)	29 (7)

В табл. 23 показаны наиболее часто возникающие неблагоприятные события (АЕ) по частоте предпочтительного термина ≥ 2% для реслизумаба.

Таблица 24

n (%)	Плацебо	Реслизумаб (3 мг/кг)
Астма	19 (20)	50 (13)
URTI	11 (11)	42 (11)
Синусит	7 (7)	22 (6)
Бронхит	6 (6)	14 (4)
Назофарингит	5 (5)	13 (3)
Головная боль	4 (4)	13 (3)
UTI	0	10 (3)
Острый синусит	3 (3)	6 (2)
Грипп	3 (3)	8 (2)
Боль в спине	3 (3)	6 (2)
Аллергический ринит	3 (3)	9 (2)
Кашель	1 (1)	6 (2)

Вывод.

Взаимосвязь между лечением и исходным числом EOS в крови не была значительной на основе простой линейной регрессии. Эффекты лечения реслизумабом были незначительными в общей популяции (не выбрано для исходного уровня EOS). Эффекты лечения были незначительными у пациентов с исходным уровнем EOS ≤ 400/мкл как группы. Наибольшие улучшения функции легких и контроля над астмой наблюдались у пациентов с исходным уровнем EOS ≥ 400/мкл (небольшое количество пациентов (n=13 на неделе 16) с EOS ≥ 400/мкл в группе плацебо ограничивает интерпретацию; 30% исключения из исследования в группе плацебо с исходным уровнем EOS ≥ 400/мкл и 10% для группы реслизумаба с исходными уровнем ≥ 400/мкл). Четыре ежемесячные дозы реслизумаба хорошо переносились у пациентов с астмой со степенью тяжести от умеренной до тяжелой.

Пример 4. Сравнение реслизумаба и меполизумаба.

Сравнение критериев включения и дизайна исследования для реслизумаба и меполизумаба показано в табл. 25.

Таблица 25

Критерии включения для реслизумаба <i>Астма от умеренной до тяжелой</i>	Критерии включения для меполизумаба <i>Тяжелая, неконтролируемая рефракторная астма</i>
Возраст пациентов с астмой 12 -75 лет	Пациенты с астмой в возрасте ≥ 12 лет
Физиология • Обратимость после приема	Физиология • Обратимость после приема

SABA (12%) во время скрининга • Нет верхнего предела FEV ₁	SABA, AHR, PEF или FEV ₁ вариабельность • Присутствие персистирующей бронхиальной обструкции (FEV ₁ < 80% от ожидаемой нормы для возраста 18 лет или старше, <90 % для возраста от 12 до 17 лет, или отношение FEV ₁ /FVC < 0,8
Уровень эозинофилов в крови ≥ 400/мкл	EOS ≥ 300 за предшествующие 12 месяцев или 150 при V1
По меньшей мере средние дозы ICS (≥ 440 мкг флутиказона или эквивалента) ± другой контролирующий препарат	Высокая доза ICS + другой контролирующий препарат
≥ 1 обострение астмы за предшествующие 12 месяцев	≥ 2 обострения за предшествующие 12 месяцев
Недостаточно контролируемая (ACQ ≥ 1,5)	Отсутствие очевидного включения для текущего контроля
OCS зависимая астма допускается	OCS зависимая астма допускается
Внутривенное дозирование основано на массе 3 мг/кг	Фиксированная доза iv 75 мг или sc 100 мг • минимальный вес 45 кг
Схема введения реслизумаба	Схема введения меполизумаба
реслизумаб 3,0 мг/кг iv или плацебо каждые 4 недели x 13 доз • EOT 52 недели	меполизумаб 75 мг iv, 100 мг sc или PBO каждые 4 недели x 8 доз • EOT 32 недели

Сравнение первичной эффективности в отношении признаков САЕ в исследованиях с использованием реслизумаба и меполизумаба показаны в табл. 26.

Таблица 26

Реслизумаб	Меполизумаб
Медицинское вмешательство	
1. применение системной терапии или увеличение применения ингаляционного кортикостероида и/или 2. связанное с астмой неотложное лечение , включая по меньшей мере 1 из следующего: <ul style="list-style-type: none"> • незапланированный визит в офис терапевта для лечения небулайзером или другой терапии скорой помощи для предотвращения ухудшения симптомов астмы • визит в кабинет скорой помощи для лечения по поводу астмы 	Применение системного кортикостероида и/или госпитализация или визит в кабинет скорой помощи
<ul style="list-style-type: none"> • госпитализация по поводу астмы 	
ПЛЮС признаки ухудшения астмы	
<ul style="list-style-type: none"> • снижение FEV₁ на 20% или более от исходного уровня • снижение максимальной объемной скорости выдоха (peak expiratory flow rate, PEF) на 30% или более от исходного уровня в течение последовательных 2 дней • ухудшение симптомов или других клинических признаков согласно оценке события терапевтом 	На основании электронного дневника пациента (E-Diary) <ul style="list-style-type: none"> • снижение максимальной скорости выдоха • увеличение применения препарат скорой помощи • увеличенная частота ночного пробуждения из-за астмы • ↑ симптомов астмы
Жирный шрифт – Независимо подтверждено	

Сравнение первичной и вторичной ключевой эффективности реслизумаба и меполизумаба в исследованиях показано в табл. 27.

Таблица 27

	Первичные САЕ	САЕ, требующие сист. кортикостероидов	Изменение FEV ₁ от исходного уровня <i>на</i> момент времени t (мл)*		
			Неделя 16	Неделя 32	Неделя 52
Иссл. 3082 Реслизумаб 3 мг/кг	50% p <.0001	55% p <.0001	72 p = 0,0483	56 ns	145 p=0,0004
Иссл. 3083 Реслизумаб 3 мг/кг	60% p <.0001	61% p <.0001	101 p=0,0109	76 ns	123 p=0,0016
Иссл. 115588 МЕРО 100 мг, подкожно (sc)		53% p <.001	-	98	-
МЕРО 75 мг, внутривенно (iv)		47% p <.001	-	100	-
DREAM МЕРО 75 мг, внутривенно (iv)		48% p <.0001	-	-	61 ns
Иссл. 3081 Реслизумаб 3 мг/кг	-	-	165 p= 0,018	-	-

* МЕРО отсутствие эффекта в отношении общего улучшения FEV₁:
"на" момент времени, указанный выше.

Оказалось, что подкожное введение МЕРО 100 мг (исследование 115588) и 75 мг (DREAM) уменьшают САЕ, требующие госпитализации и посещения ЕР. Субанализы реслизумаба, требующие госпитализации и ЕР.

Краткое описание

Устойчивое улучшение FEV₁ на неделе 4, которое сохранялось до недели 16, наблюдалось при лечении реслизумабом у пациентов с астмой с повышенным уровнем эозинофилов >400/мкл (эозинофильная астма), уже получавших лечение ICS/LABA или ICS ± другой контролирующей препарат (например, LTRA). Реслизумаб также однозначно улучшал FEF_{25-75%} и, в частности, форсированную жизненную емкость легких (FVC), согласующуюся с улучшениями обструкции малых дыхательных путей (FEF_{25-75%}) и снижением гиперинфляции (общее улучшение FVC) вероятно за счет улучшений ремоделирования, которое было самым заметным при дозе 3 мг/кг. Кроме того, исследования 2 и 3 показали, что улучшение функции легких в отношении FEV₁ сохранялось до недели 52.

Дифференциальные эффекты у пациентов с уровнем эозинофилов >400 против <400, наблюдаемые в исследовании 4 по ряду показателей функции легких и контролю астмы, дают основание предполагать, что эти эффекты являются уникальными для популяции пациентов с эозинофильной астмой. На показатели контроля (ACQ, использование препаратов скорой помощи) и функции легких, включая FVC и FEF_{25-75%}, влиял реслизумаб у пациентов с астмой с повышенным уровнем эозинофилов >400/мкл (эозинофильная астма).

Результаты исследования 1 продемонстрировали значительное и важное влияние на FEV₁ уже на неделе 4, которое сохранялось до недели 16 у пациентов с астмой, имеющих повышенные уровни эозинофилов >400/мкл. Это обнаружение примечательно тем, что оно отмечалось у пациентов, получавших ICS/LABA (примерно 80%) или ICS с контролирующим препаратом(ами) или без него(них) (например, LTRA - приблизительно 16% или LAMA приблизительно 4%). Кроме того, описанные исследования показали, что реслизумаб однозначно улучшал FEF_{25-75%} и, в частности, FVC, в соответствии с улучшениями обструкции малых дыхательных путей (FEF_{25-75%}) и снижением гиперинфляции/улучшением ремоделирования (общее улучшение FVC), которое было наиболее значительным при дозе 3 мг/кг.

Многие клинические исследования, проводимые на других агентах, показали уменьшение величины ответа у более тяжелых/скомпрометированных пациентов с отсутствием ответа у пациентов такой тяжести (например, LTRA). Напротив, как показано в исследовании 1, улучшения FEV₁, наблюдаемые у пациентов с эозинофильной астмой, получавших реслизумаб внутривенно (IV) в дозе 3 мг/кг, наблюдались даже у пациентов с ослабленной функцией легких; это подтверждалось результатами, наблюдаемым у пациентов, получавших дозу 3 мг/кг, с исходным значением FEV₁ <85% от ожидаемой нормы.

Как видно из исследования 1, реслизумаб вызывал значительные улучшения от исходного уровня других контрольных показателей, включая вопросник Asthma Control Questionnaire (ACQ) и вопросник качества жизни (AQLQ), что является уникальным результатом для указанной популяции тяжелых пациентов.

Пример 5. Лечение пациентов с эозинофильной астмой с поздним началом.

Цели исследования.

Астма с поздним началом с повышенным содержанием эозинофилов в крови представляет собой отдельный и трудно поддающийся лечению фенотип астмы. Целью примера 5 является определение того, уменьшает ли лечение реслизумабом обострения и улучшает ли функцию легких у пациентов (pts), имеющих астму с поздним началом, недостаточно контролируемую ингаляционными кортикостероидами (ICS), и с повышенным содержанием эозинофилов крови.

Методы.

Данные объединяли из двух 52-недельных плацебо-контролируемых исследований реслизумаба IV 3 мг/кг (каждые 4 недели) у пациентов (12-75 лет) с недостаточно контролируемой астмой (ACQ7 $\geq 1,5$ и ≥ 1 обострений астмы за 12 месяцев) и уровнем эозинофилов в крови ≥ 400 /мкл. Все события были независимо подтверждены. Годовая частота обострений (определенная как ухудшение событий, требующих дополнительного лечения кортикостероидами и/или неотложного лечения астмы) (фиг. 19A) и общее изменение функции легких (FEV₁) (фиг. 19B) стратифицировали по возрасту на момент постановки диагноза астмы (< 40 или ≥ 40 лет).

Результаты.

Всего 476 и 477 пациентов рандомизировали для получения плацебо и реслизумаба соответственно. У 273 пациентов имелась астма с поздним началом (возраст ≥ 40 лет на момент постановки диагноза); исходные характеристики для этой группы включали: средний возраст 58,2 лет, 59% женщин, средний BMI: 27,9, балл ACQ6: 2,5 и FEV₁: 1,84 л (67% от ожидаемой нормы). Результаты оценки эффективности по лечению и возрасту на начало заболевания показаны на фиг. 19.

Вывод.

Реслизумаб заметно уменьшал обострения астмы и улучшал функции легких у пациентов, имеющих астму с поздним началом и повышенный уровень эозинофилов в крови.

Пример 6. Влияние исходного уровня эозинофилов, составляющего более 400/мкл.

Методы.

Апостериорный анализ (Post hoc analysis) объединенных данных из исследований 3082 и 3083. Отношения частот САЕ и эффекта лечения на FEV₁ (реслизумаб-плацебо) стратифицировали по возрастающей исключительной категории эозинофилов (≥ 400 , ≥ 500 , ≥ 600 , ≥ 700 , ≥ 800).

Результаты.

Как показано на фиг. 20A, не наблюдалось дополнительного влияния увеличения исходных уровней эозинофилов в крови выше 400/мкл на САЕ. Однако, как показано на фиг. 20B, наблюдалось умеренное возрастание улучшения FEV₁ при увеличении исходного уровня эозинофилов в крови выше 400/мкл (~30-50 мл).

Специалистам в данной области будет очевидно, что многочисленные изменения и модификации могут быть сделаны для предпочтительных вариантов осуществления настоящего изобретения, и что такие изменения и модификации могут быть сделаны без отступления от сущности настоящего изобретения. Таким образом, предполагается, что прилагаемая формула изобретения охватывает все такие эквивалентные варианты, которые подпадают в пределы истинной сущности и объема настоящего изобретения.

Полное содержание каждого патента, патентной заявки и публикации, цитируемой или описанной в настоящем документе, включено в настоящее описание посредством ссылки.

Варианты осуществления.

Следующий перечень вариантов осуществления предназначен в большей степени для дополнения, а не замены или отмены предшествующего описания.

Вариант осуществления 1. Способ лечения эозинофильной астмы со степенью тяжести от умеренной до тяжелой у пациента, включающий

идентификацию пациента, имеющего эозинофильную астму со степенью тяжести от умеренной до тяжелой, при этом симптомы пациента недостаточно контролируются текущим лекарственным средством против астмы, и при этом уровни эозинофилов в крови у пациента составляют 400/мкл или более; и введение указанному пациенту терапевтически эффективной дозы реслизумаба.

Вариант осуществления 2. Способ согласно варианту осуществления 1, отличающийся тем, что уровни эозинофилов в крови у пациента составляют 500/мкл, 600/мкл, 700/мкл или 800/мкл или более.

Вариант осуществления 3. Способ согласно варианту осуществления 1 или 2, отличающийся тем, что терапевтически эффективная доза реслизумаба составляет примерно от 0,3 до 3 мг/кг.

Вариант осуществления 4. Способ согласно варианту осуществления 3, отличающийся тем, что терапевтически эффективную дозу реслизумаба вводят внутривенно или подкожно.

Вариант осуществления 5. Способ по любому из предшествующих вариантов осуществления, отличающийся тем, что терапевтически эффективную дозу реслизумаба вводят один раз примерно каждые 4 недели.

Вариант осуществления 6. Способ по любому из предшествующих вариантов осуществления, отли-

чающийся тем, что текущее лекарственное средство против астмы представляет собой ингаляционный кортикостероид.

Вариант осуществления 7. Способ согласно варианту осуществления 6, отличающийся тем, что текущее лекарственное средство против астмы представляет собой среднюю дозу ингаляционного кортикостероида.

Вариант осуществления 8. Способ согласно варианту осуществления 7, отличающийся тем, что ингаляционный кортикостероид является по меньшей мере эквивалентным примерно 440 мкг флутиказона.

Вариант осуществления 9. Способ согласно варианту осуществления 6, отличающийся тем, что ингаляционный кортикостероид представляет собой высокую дозу ингаляционного кортикостероида.

Вариант осуществления 10. Способ согласно любому из вариантов осуществления 6-9, отличающийся тем, что лекарственное средство, кроме того, представляет собой агонист бета-2-адренорецепторов длительного действия.

Вариант осуществления 11. Способ согласно любому из предшествующих вариантов осуществления, отличающийся тем, что введение терапевтически эффективной дозы реслизумаба приводит к улучшению функции легких, оцениваемой по объему форсированного выдоха за 1 с, форсированной жизненной емкости легких, объемной скорости выдоха или любой их комбинации.

Вариант осуществления 12. Способ согласно варианту осуществления 11, отличающийся тем, что улучшение функции легких составляет 5% или более по сравнению с пациентом, не получавшим реслизумаб.

Вариант осуществления 13. Способ согласно любому из предшествующих вариантов осуществления, отличающийся тем, что введение терапевтически эффективной дозы реслизумаба приводит к уменьшению клинических признаков обострений астмы, уменьшению применения системных кортикостероидов, улучшенному баллу вопросника по контролю над астмой, улучшенному баллу вопросника по оценке качества жизни или любой их комбинации.

Вариант осуществления 14. Способ согласно варианту осуществления 13, отличающийся тем, что клинические признаки обострения астмы уменьшились примерно на 50% по сравнению с пациентом, не получавшим реслизумаб.

Вариант осуществления 15. Способ согласно варианту осуществления 13, отличающийся тем, что применение системных кортикостероидов уменьшилось примерно на 50% по сравнению с пациентом, не получавшим реслизумаб.

Вариант осуществления 16. Способ согласно любому из предшествующих вариантов осуществления, отличающийся тем, что пациент имеет астму с поздним началом.

Вариант осуществления 17. Способ согласно варианту осуществления 16, отличающийся тем, что введение терапевтически эффективной дозы реслизумаба приводит к изменению показателя объема форсированного выдоха за 1 с примерно на 90 мл по сравнению с пациентом, не получавшим реслизумаб.

Вариант осуществления 18. Способ согласно варианту осуществления 16 или 17, отличающийся тем, что введение терапевтически эффективной дозы реслизумаба приводит к уменьшению клинических признаков обострения астмы примерно на 50% по сравнению с пациентом, не получавшим реслизумаб.

ФОРМУЛА ИЗОБРЕТЕНИЯ

1. Способ лечения эозинофильной астмы со степенью тяжести от умеренной до тяжелой у пациента, включающий

внутривенное или подкожное введение пациенту примерно от 0,3 до 3 мг/кг реслизумаба, причем у пациента за 12 месяцев до введения имело место по крайней мере одно усиление астмы, требующее перорального, внутримышечного или внутривенного назначения кортикостероида, но до указанного введения симптомы астмы у пациента недостаточно контролируются текущим лекарственным средством против астмы, и уровни эозинофилов в крови составляют 400/мкл или более.

2. Способ по п.1, в котором уровни эозинофилов в крови у пациента составляют 500/мкл, 600/мкл, 700/мкл или 800/мкл или более.

3. Способ по любому из предшествующих пунктов, в котором реслизумаб вводят один раз примерно каждые 4 недели.

4. Способ по любому из предшествующих пунктов, в котором лекарственное средство против астмы представляет собой ингаляционный кортикостероид.

5. Способ по п.4, в котором лекарственное средство против астмы представляет собой среднюю дозу ингаляционного кортикостероида.

6. Способ по п.5, в котором ингаляционный кортикостероид является по меньшей мере эквивалентным примерно 440 мкг флутиказона.

7. Способ по п.4, в котором ингаляционный кортикостероид представляет собой высокую дозу ингаляционного кортикостероида.

8. Способ по любому из пп.4-7, в котором лекарственное средство дополнительно включает агонист бета-2-адренорецепторов длительного действия.

9. Способ по любому из предшествующих пунктов, в котором введение реслизумаба приводит к улучшению функции легких, оцениваемой по объему форсированного выдоха за 1 с (FEV_1), форсированной жизненной емкости легких, объемной скорости выдоха или любой их комбинации.

10. Способ по п.9, в котором улучшение функции легких включает значительно улучшенный FEV_1 эффект лечения.

11. Способ по п.9, в котором улучшение функции легких составляет 5% или более по сравнению с пациентом, не получавшим реслизумаб.

12. Способ по любому из предшествующих пунктов, в котором введение реслизумаба приводит к уменьшению клинических признаков обострений астмы, уменьшению применения системных кортикостероидов, улучшенному баллу вопросника по контролю над астмой, улучшенному баллу вопросника по оценке качества жизни или любой их комбинации.

13. Способ по п.12, в котором клинические признаки обострения астмы уменьшились примерно на 50% по сравнению с пациентом, не получавшим реслизумаб.

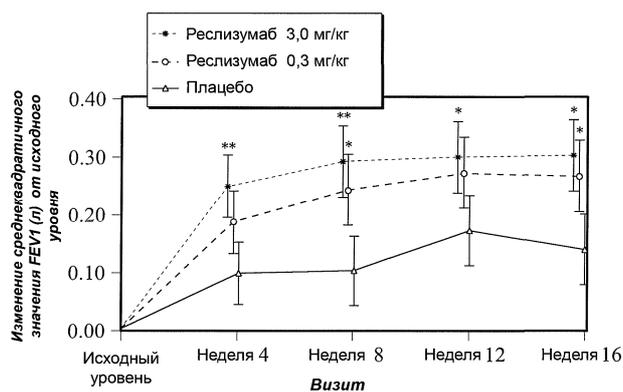
14. Способ по п.12, в котором применение системных кортикостероидов уменьшилось примерно на 50% по сравнению с пациентом, не получавшим реслизумаб.

15. Способ по любому из предшествующих пунктов, в котором пациент имеет астму с поздним началом.

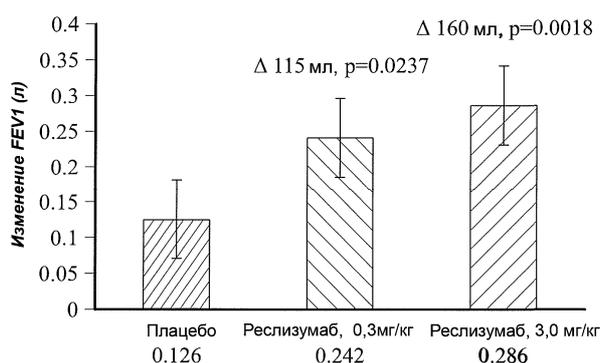
16. Способ по п.15, в котором введение реслизумаба приводит к изменению показателя FEV_1 примерно на 90 мл по сравнению с пациентом, не получавшим реслизумаб.

17. Способ по п.15 или 16, в котором введение реслизумаба приводит к уменьшению клинических признаков обострения астмы примерно на 50% по сравнению с пациентом, не получавшим реслизумаб.

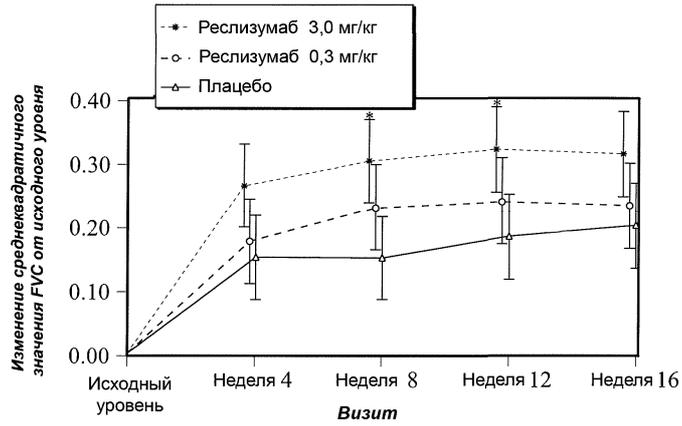
18. Способ по любому из предшествующих пунктов, в котором пероральное, внутримышечное или внутривенное применение кортикостероида проводили более чем или ровно 3 дня.



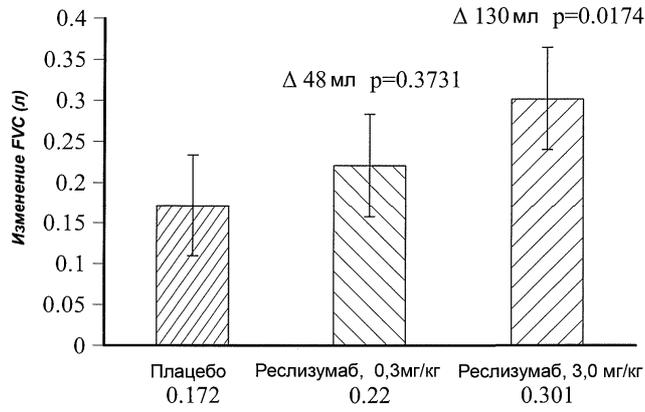
Фиг. 1А



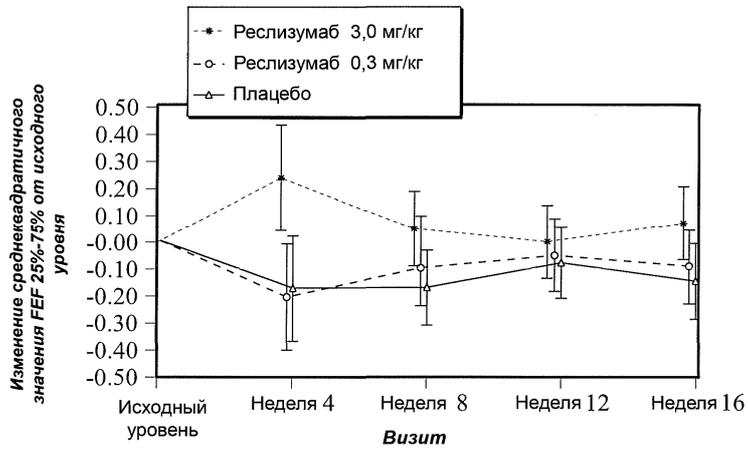
Фиг. 1В



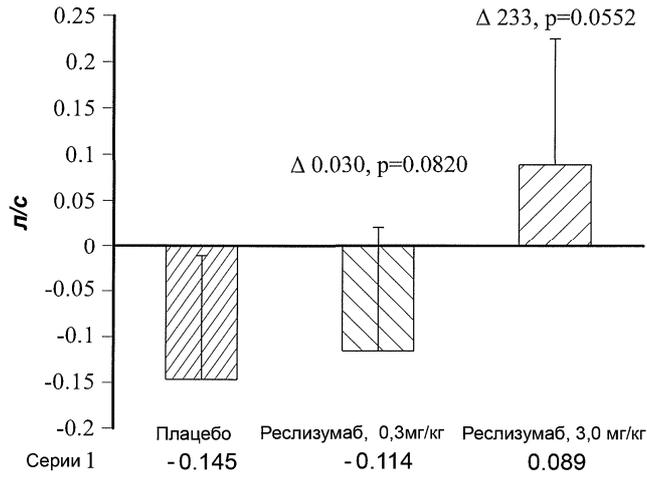
Фиг. 2А



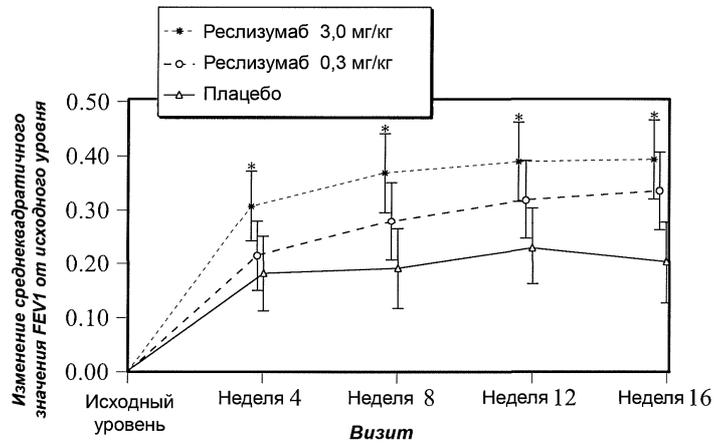
Фиг. 2В



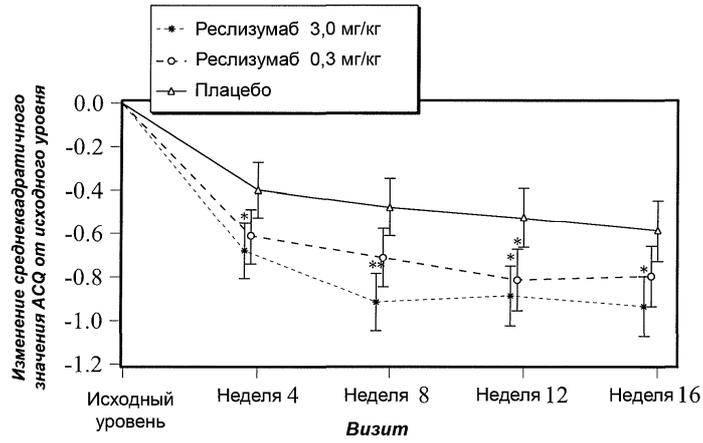
Фиг. 3А



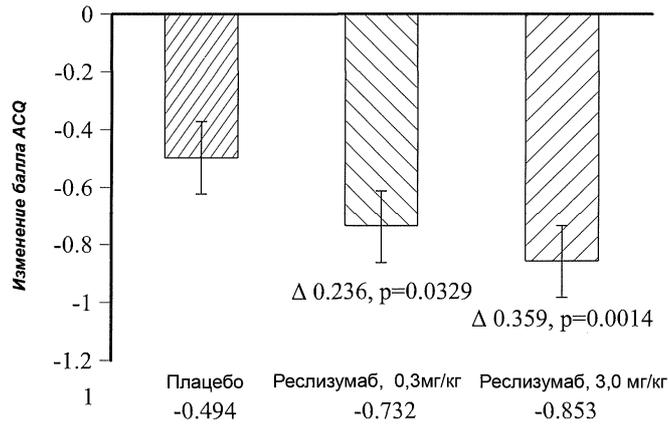
Фиг. 3В



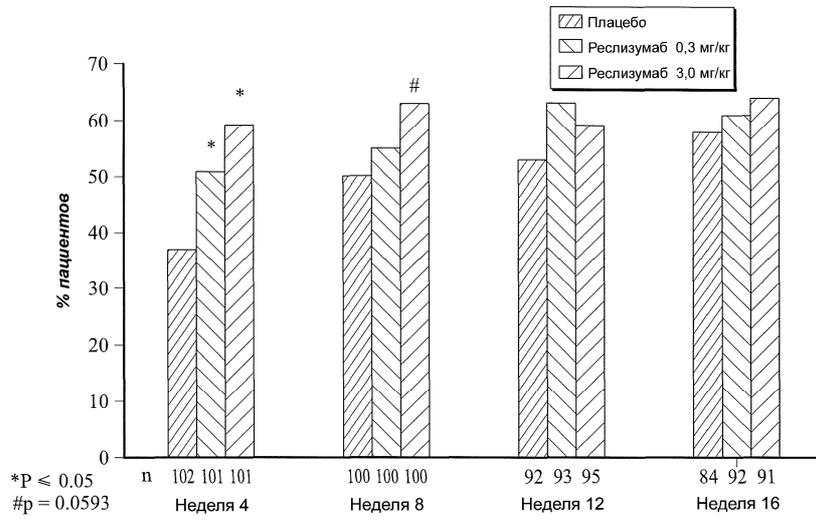
Фиг. 4



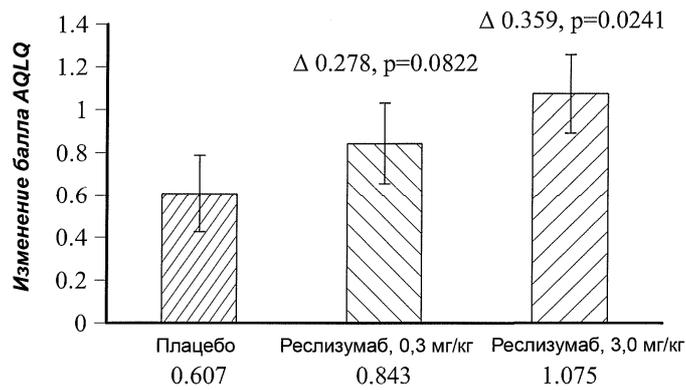
Фиг. 5А



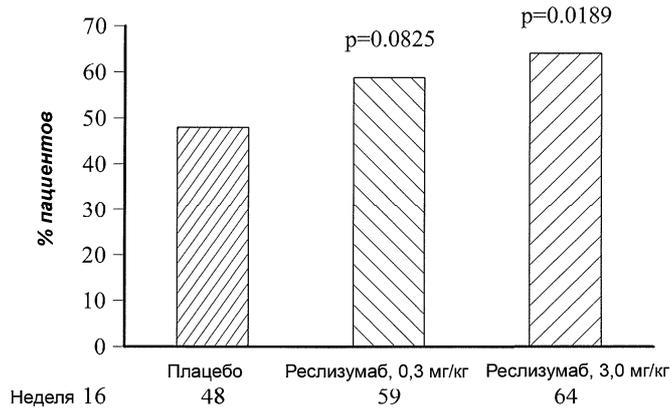
Фиг. 5В



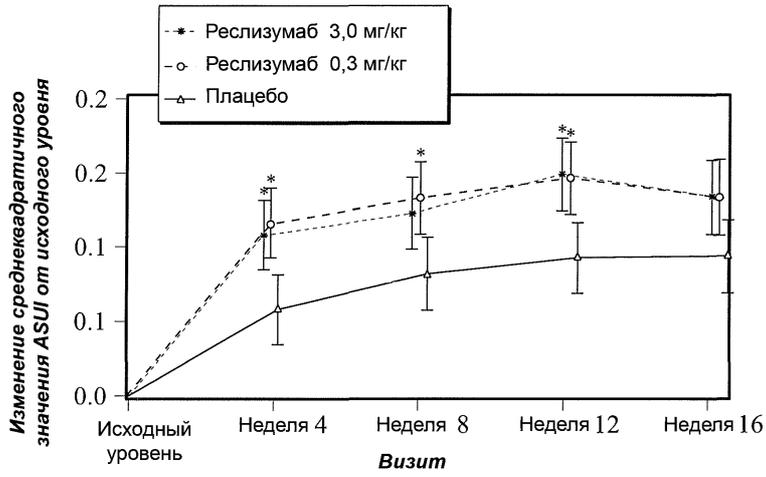
Фиг. 6



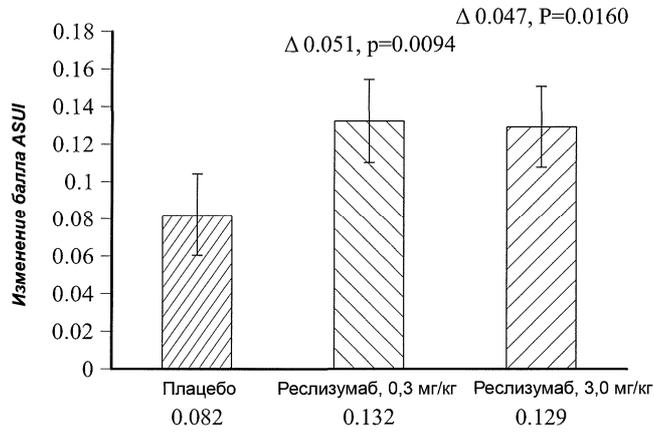
Фиг. 7А



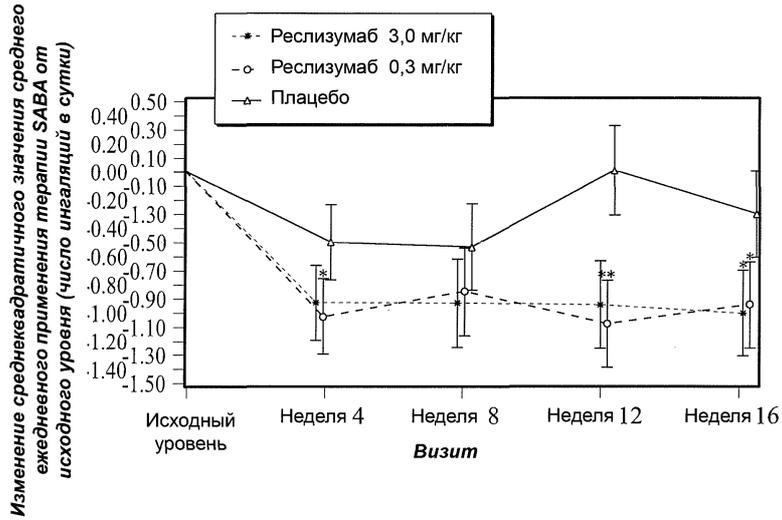
Фиг. 7В



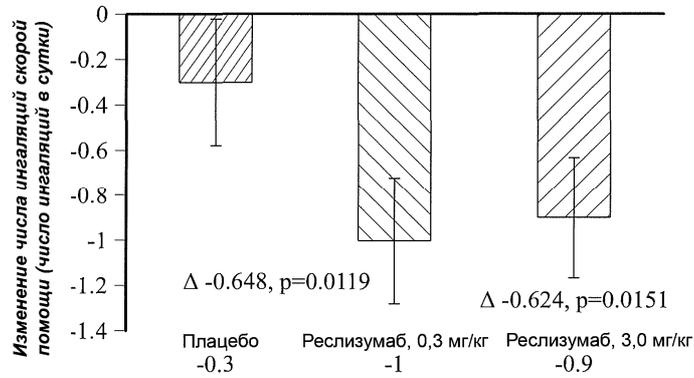
Фиг. 8А



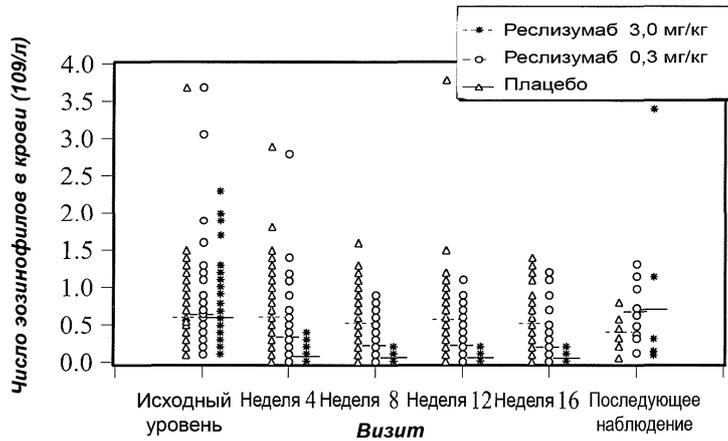
Фиг. 8В



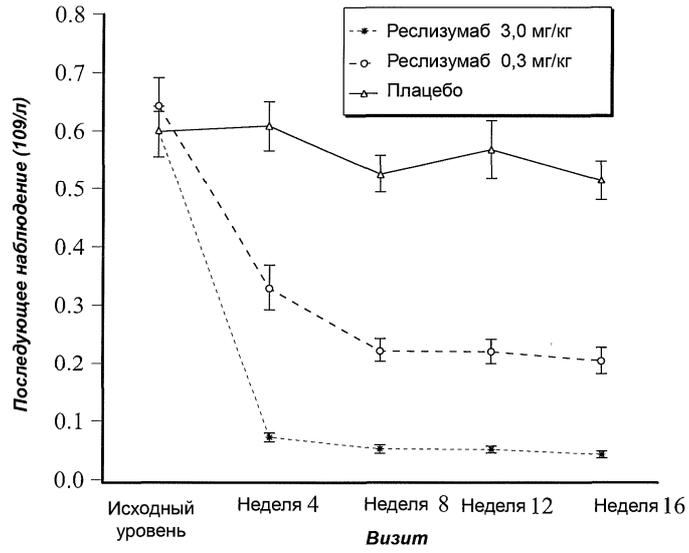
Фиг. 9А



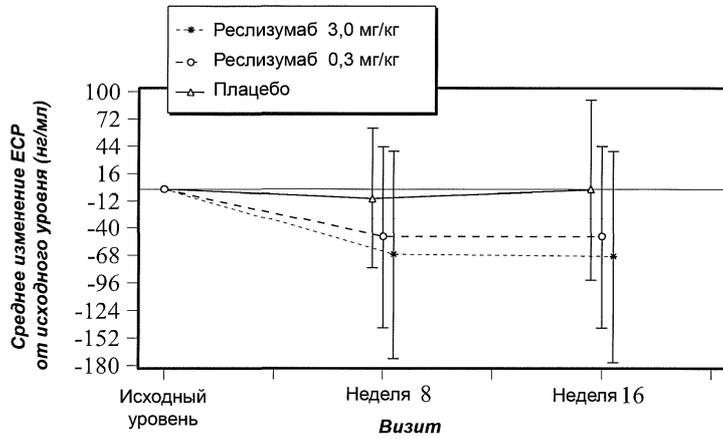
Фиг. 9В



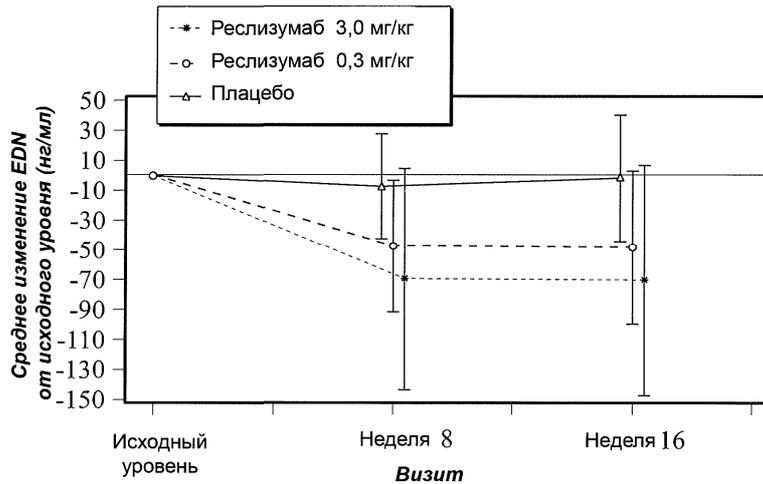
Фиг. 10А



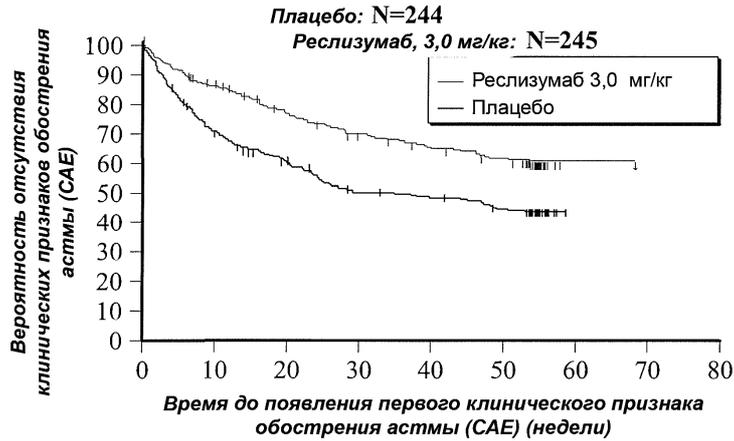
Фиг. 10В



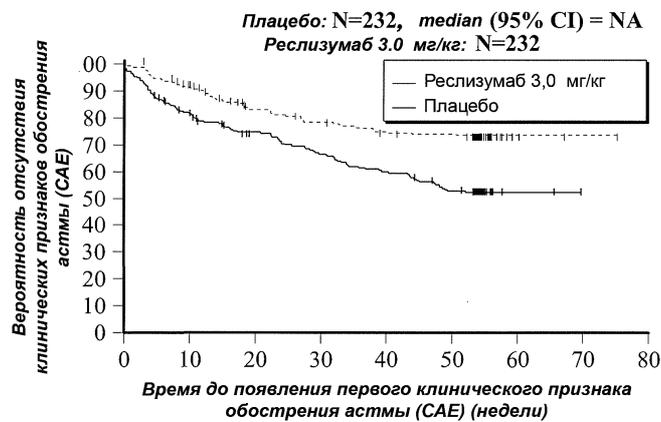
Фиг. 11А



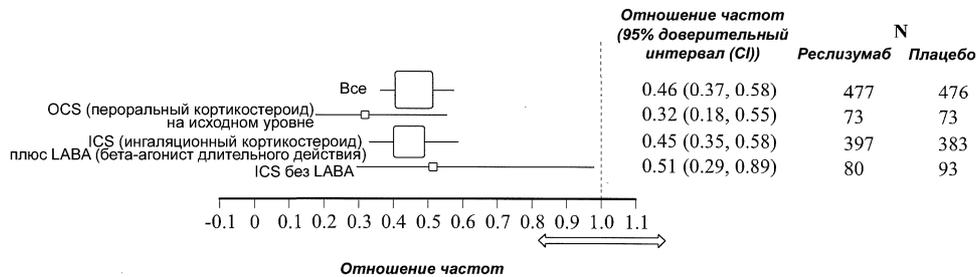
Фиг. 11В



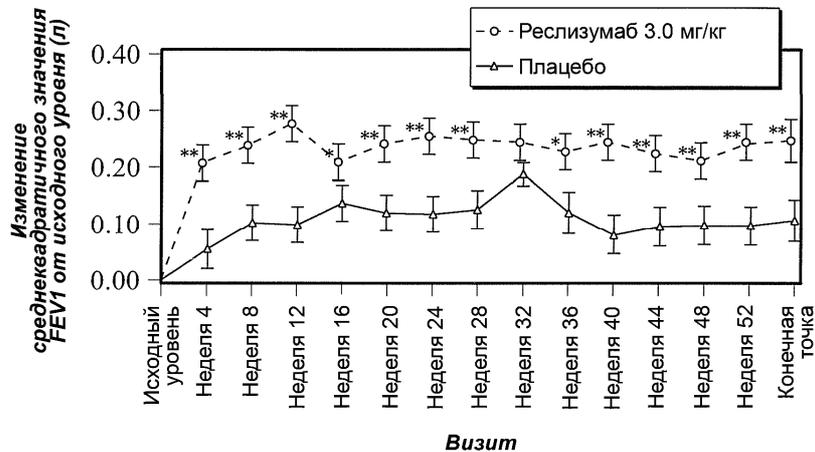
Фиг. 12А



Фиг. 12В

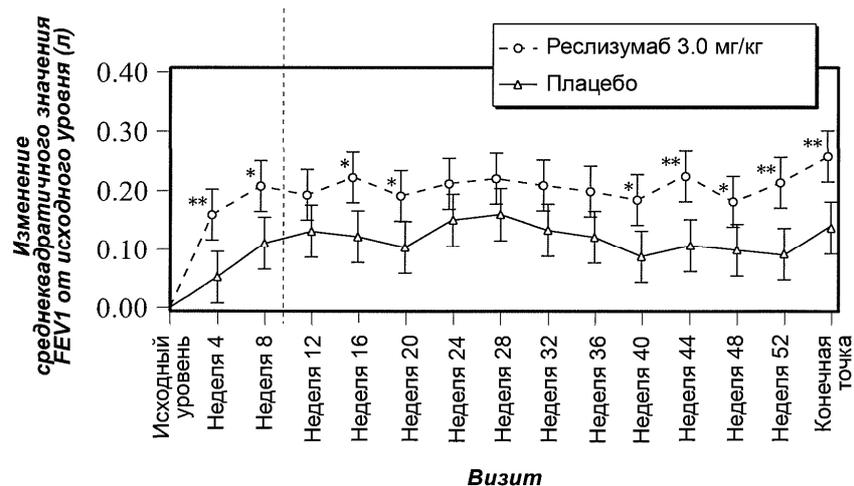


Фиг. 12С



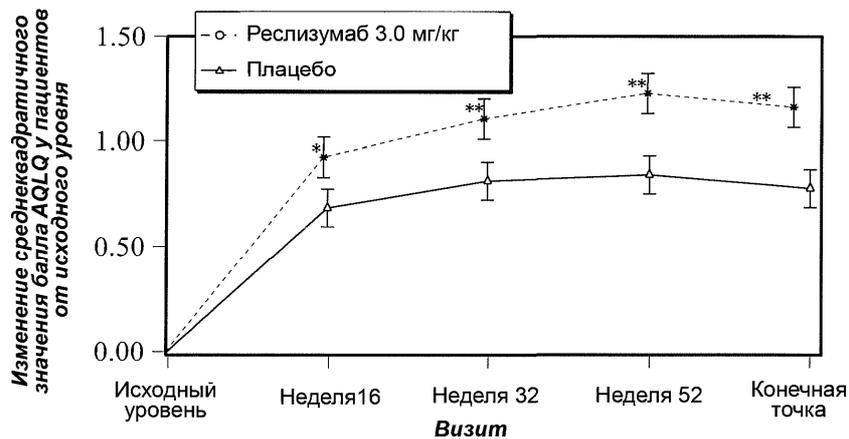
Визит

Фиг. 13А



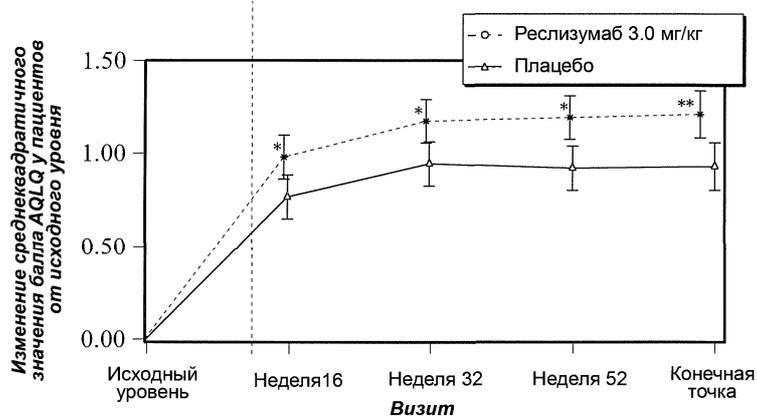
Фиг. 13В

Среднеквадратичное значение \pm SE (стандартная ошибка) изменения от исходного уровня до недель 16, 32, 52 и конечной точки результатов вопросника по оценке качества жизни Asthma Quality of Life Questionnaire (AQLQ) по лечебным группам. Рандомизированные пациенты

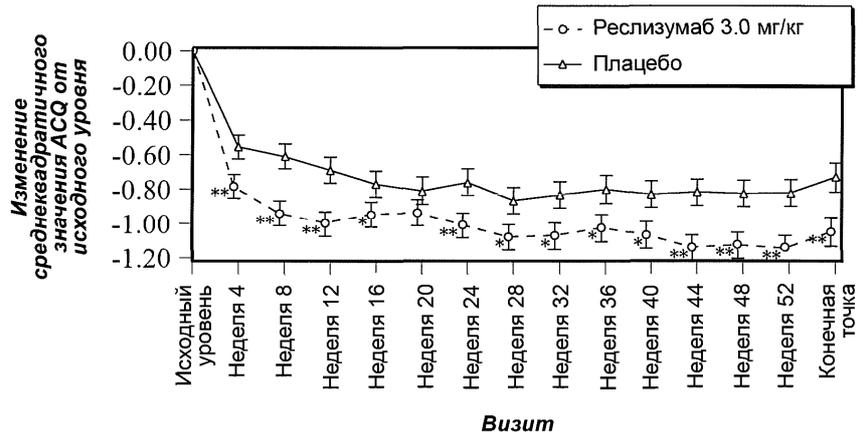


Фиг. 13С

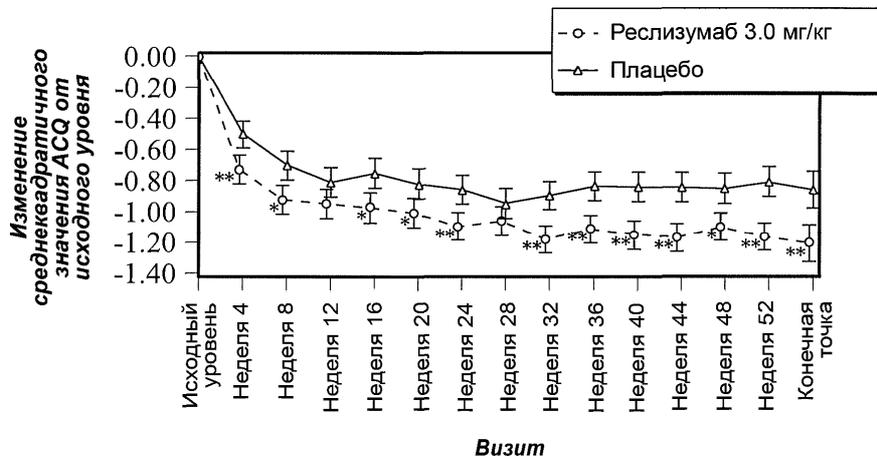
Среднеквадратичное значение \pm SE (стандартная ошибка) изменения от исходного уровня до недель 16, 32, 52 и конечной точки результатов вопросника по оценке качества жизни Asthma Quality of Life Questionnaire (AQLQ) по лечебным группам. Рандомизированные пациенты



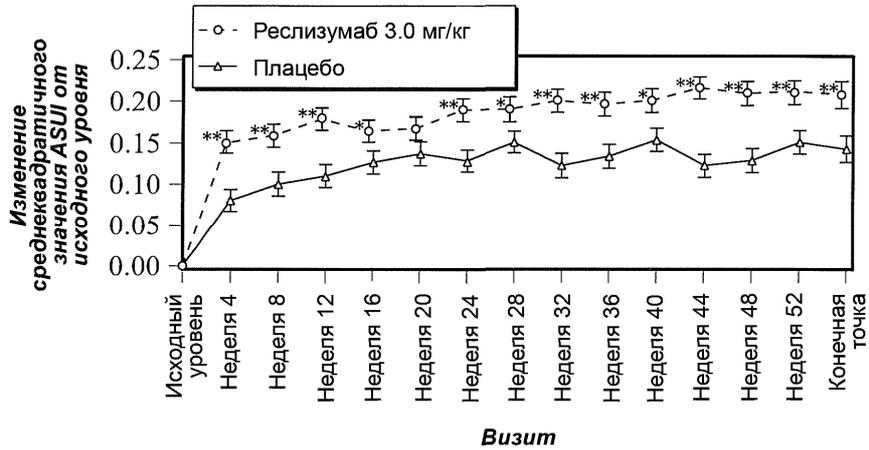
Фиг. 13D



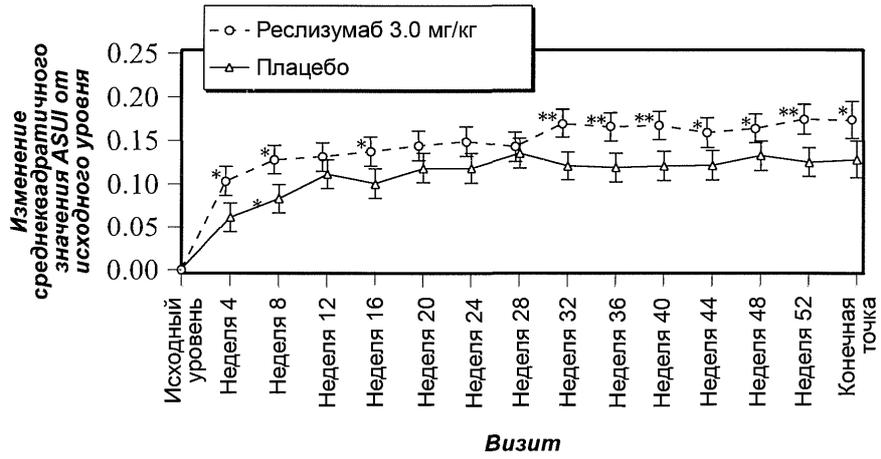
Фиг. 14А



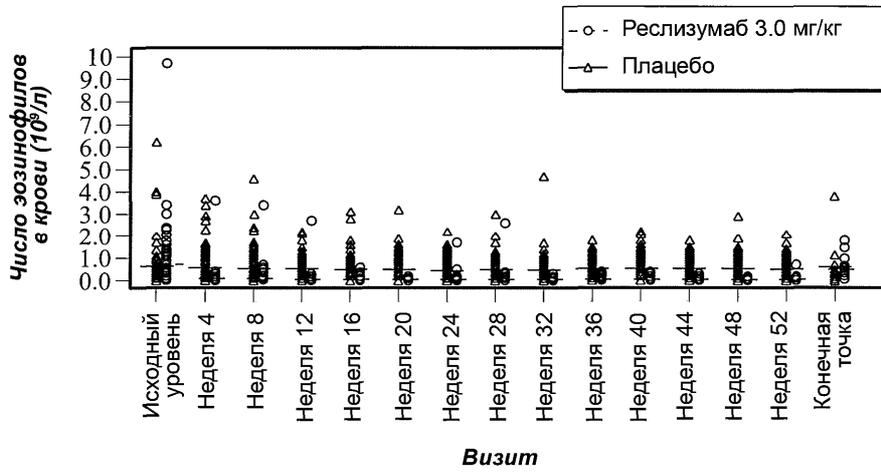
Фиг. 14В



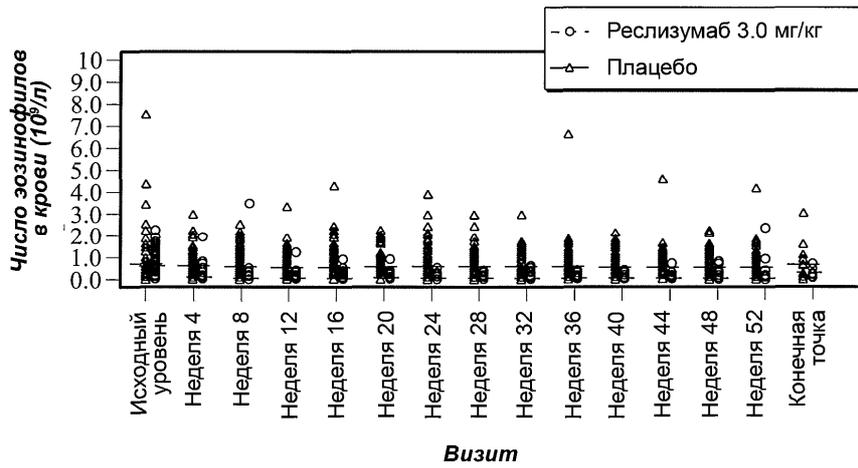
Фиг. 15А



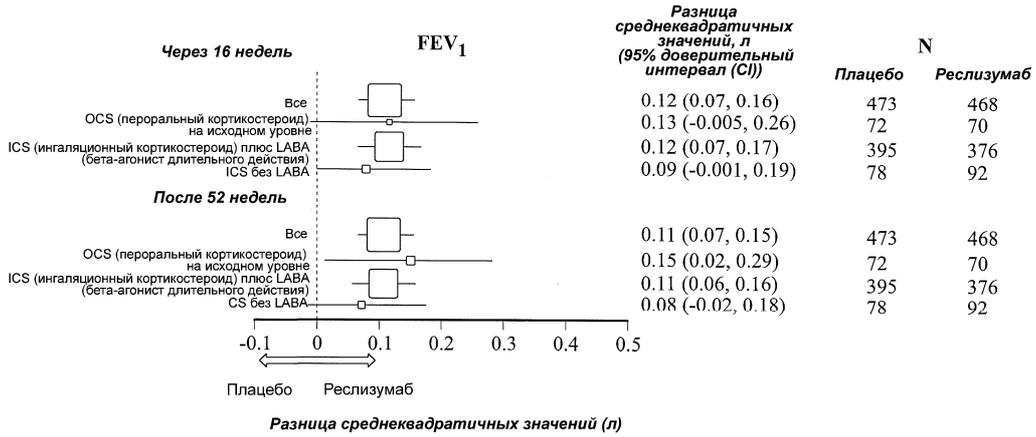
Фиг. 15В



Фиг. 16А

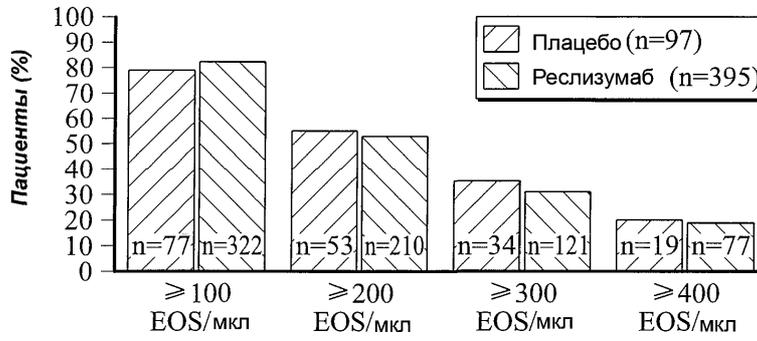


Фиг. 16В

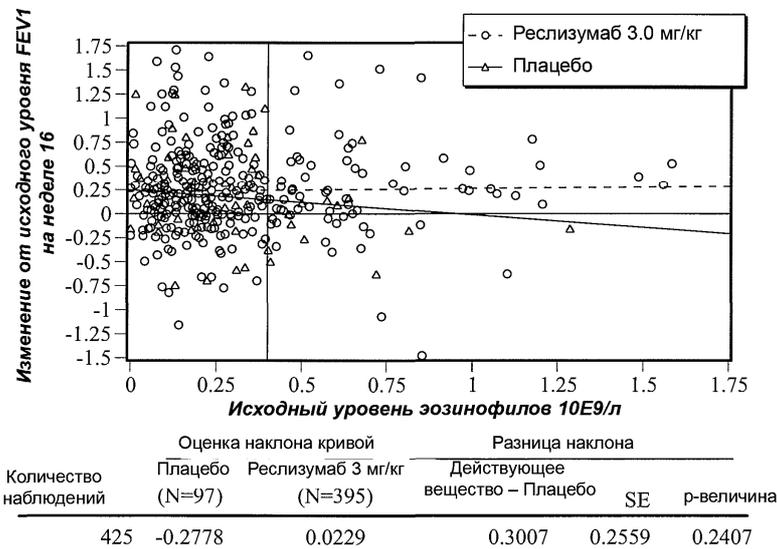


LS, наименьшие квадраты; FEV1, объем форсированного выдоха за 1 секунду; OCS, пероральные кортикостероиды; ICS, ингаляционные кортикостероиды; LABA, бета-агонист длительного действия

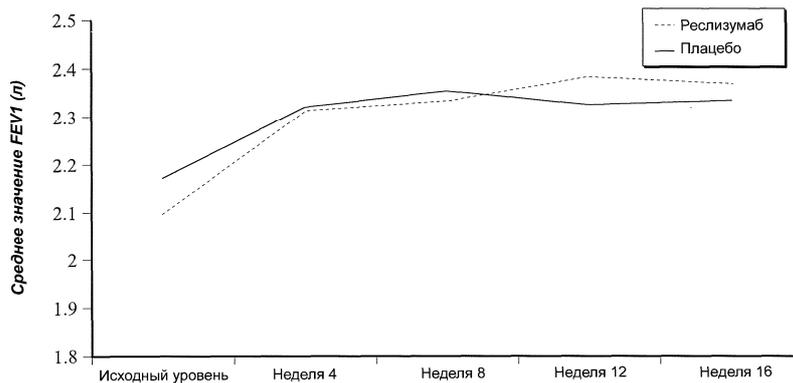
Фиг. 17



Фиг. 18А

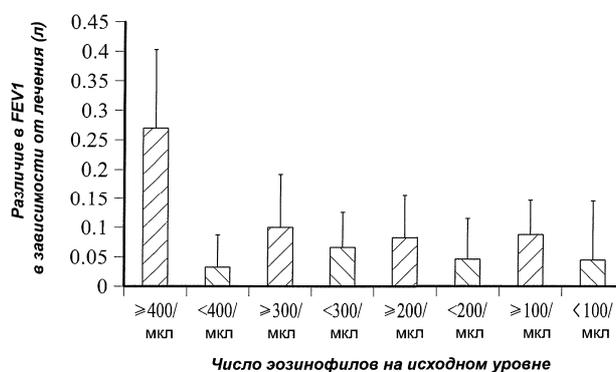


Фиг. 18В

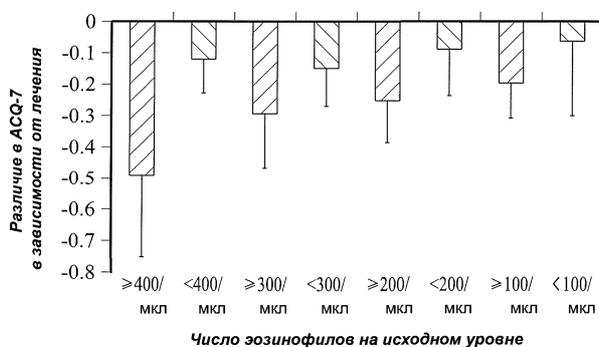


Плацебо	n=97	n=96	n=93	n=90	n=83
Реслизумаб	n=394	n=386	n=378	n=358	n=345

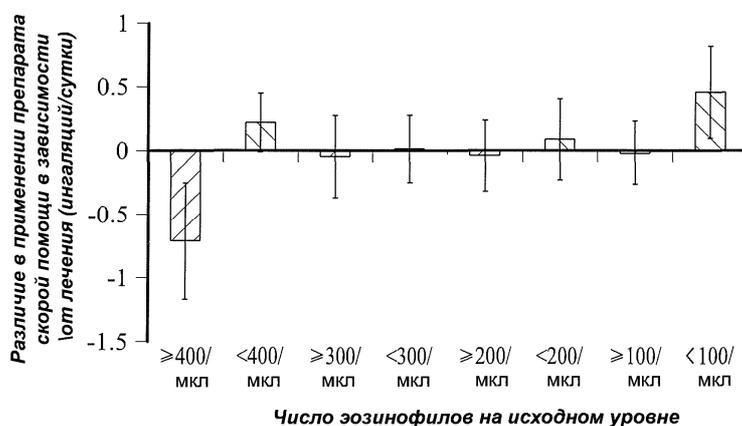
Фиг. 18С



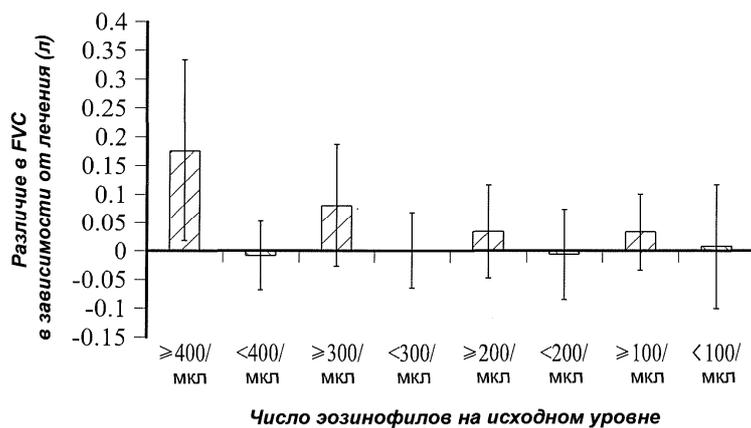
Фиг. 18D



Фиг. 18Е



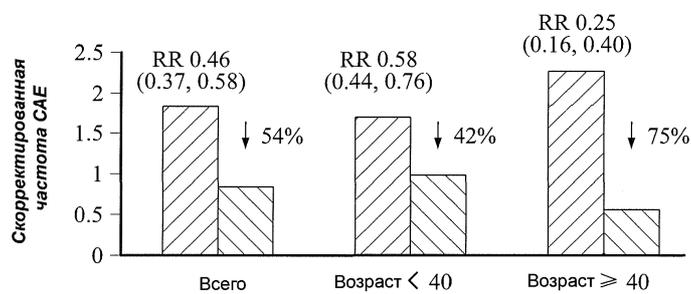
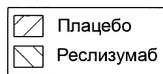
Фиг. 18F



Число эозинофилов на исходном уровне

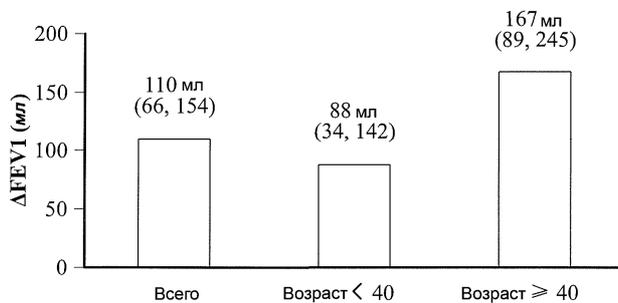
Фиг. 18G

Клинические признаки обострения астмы (CAE),
RR = отношение частот (95% доверительный интервал (CI))



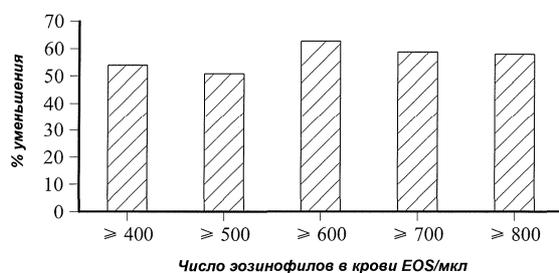
Фиг. 19А

FEV1: Реслизумаб – Плацебо свыше 52 недель, мл



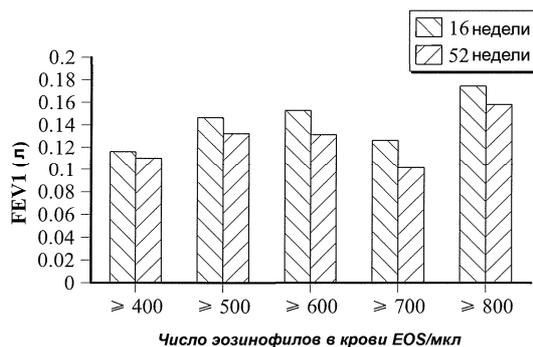
Фиг. 19В

Процентное уменьшение CAE при исходном уровне EOS >400

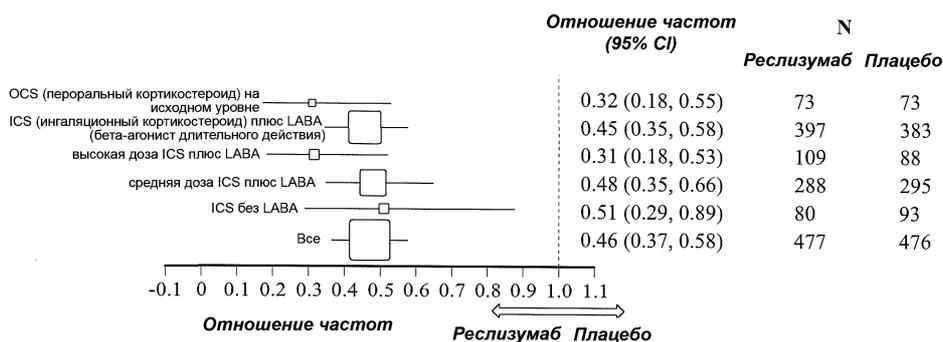


Фиг. 20А

Эффект лечения на FEV1 при исходном уровне EOS в крови >400

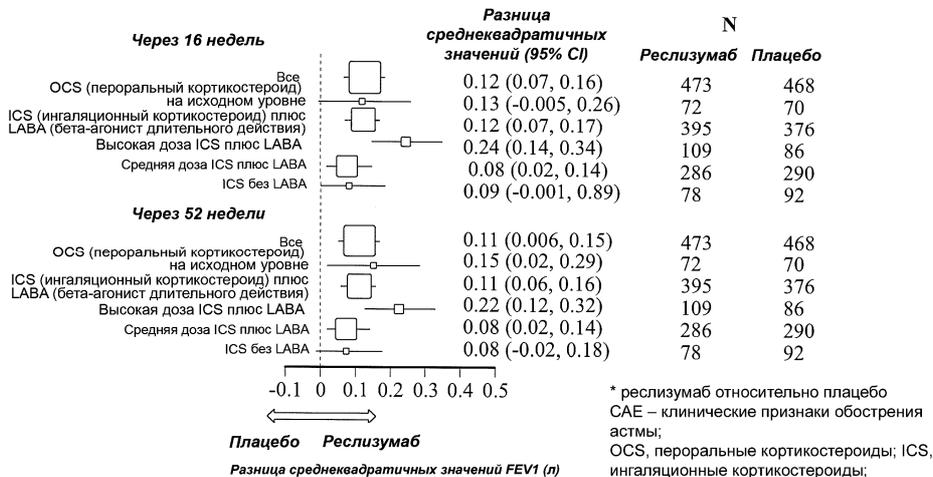


Фиг. 20B



*реслизумаб относительно плацебо
CAE – клинические признаки обострения астмы; OCS, пероральные кортикостероиды;
ICS, ингаляционные кортикостероиды; LABA, бета-агонист длительного действия

Фиг. 21А



* реслизумаб относительно плацебо
CAE – клинические признаки обострения астмы;
OCS, пероральные кортикостероиды; ICS, ингаляционные кортикостероиды;
LABA, бета-агонист длительного действия

Фиг. 21B



Евразийская патентная организация, ЕАПВ

Россия, 109012, Москва, Малый Черкасский пер., 2