

(19)



Евразийское
патентное
ведомство

(21) 202190162 (13) A2

(12) ОПИСАНИЕ ИЗОБРЕТЕНИЯ К ЕВРАЗИЙСКОЙ ЗАЯВКЕ

(43) Дата публикации заявки
2021.04.30

(22) Дата подачи заявки
2017.04.27

(51) Int. Cl. *A61K 31/56* (2006.01)
A61K 39/395 (2006.01)
A61K 45/06 (2006.01)
C07K 16/28 (2006.01)

(54) СПОСОБЫ ЛЕЧЕНИЯ ЗАБОЛЕВАНИЙ, ПРИ КОТОРЫХ АКТИВНОСТЬ IL-13
ОКАЗЫВАЕТ НЕГАТИВНОЕ ВЛИЯНИЕ, С ПРИМЕНЕНИЕМ АНТИТЕЛ ПРОТИВ
IL-13

(31) 62/328,539

(32) 2016.04.27

(33) US

(62) 201892409; 2017.04.27

(71) Заявитель:
ЭББВИ ИНК. (US)

(72) Изобретатель:

Тимони Грегг, Гуджратхи Шейла, Пич
Роберт, Олсон Аллан (US)

(74) Представитель:

Медведев В.Н. (RU)

(57) Настоящее изобретение направлено на способы лечения заболеваний, при которых активность IL-13 оказывает негативное влияние, включающих эозинофильный эзофагит (ЭоЭ) и бронхиальную астму, путем введения субъекту, нуждающемуся в таком лечении, композиции, содержащей антитело к интерлейкину-13 (IL-13) или его антигенсвязывающий фрагмент.

202190162

A2

A2

202190162

**СПОСОБЫ ЛЕЧЕНИЯ ЗАБОЛЕВАНИЙ, ПРИ КОТОРЫХ АКТИВНОСТЬ IL-13
ОКАЗЫВАЕТ НЕГАТИВНОЕ ВЛИЯНИЕ, С ПРИМЕНЕНИЕМ АНТИТЕЛ ПРОТИВ IL-13
РОДСТВЕННЫЕ ЗАЯВКИ**

Настоящая заявка испрашивает приоритет предварительной заявки на патент США 62/328,539, поданной 27 апреля 2016 года, все содержание которой прямо включено в настоящий документ посредством отсылки.

УРОВЕНЬ ТЕХНИКИ

Эозинофильные нарушения составляют разнородную группу нарушений, которые часто характеризуются отклонением от нормы количества и/или активности эозинофилов (называемым гиперэозинофилией). Такое отклонение от нормы часто наблюдается в сочетании с, и иногда составляет патологический базис для многих аллергических состояний, вовлекающих желудочно-кишечный тракт. Примеры таких эозинофильных нарушений со стороны желудочно-кишечного тракта (EGID), которые недавно были описаны в медицинской литературе, включают эозинофильный эзофагит (ЭоЭ), эозинофильный гастрит (ЭоГ), эозинофильный дуоденит (ЭоД), эозинофильный еюнит (ЭоЕ), эозинофильный илеит (ЭоИ) и эозинофильный колит (ЭоК). См., например, Rothenberg et al., *Allergy Clin. Immunol.*, 113:11-28 (2004); Furata et al., *Gastroenterology* 133:1342-63 (2007); и Talley et al. *Gut* 31:54-8 (1990).

Наиболее изученным EGID является ЭоЭ, отчасти потому, что такой диагноз ставят с возрастающей частотой (Furata et al., *Gastroenterology* 133:1342-63 (2007)). Наиболее часто ЭоЭ характеризуется проявлениями и симптомами, связанными с дисфункцией пищевода (Liacouras et al., *J. Allergy Clin. Immunol.* 128:3-20 (2011)). У взрослых они включают дисфагию, боль в груди, затрудненное прохождение пищи, рвоту и боль в верхней области живота (Croese et al., *Gastrointest. Endosc.*, 58:516-522 (2003)). Клинические проявления у детей изменяются в зависимости от возраста. У младенцев часто наблюдают затруднения при питании и замедление прибавки в весе, тогда как у детей школьного возраста может наблюдаться увеличение рвоты и боль в

груди (Liacouras et al., 2011; выше).

Считается, что ЭоЭ имеет аллергическую этиологию, при этом 70% пациентов имеют текущее или перенесенное аллергическое заболевание или положительные инъекционные кожные пробы на пищевые или другие аллергены (Blanchard et al., *Gastrointest. Endosc. Clin. N. Am.*, 18:133-43 (2008)). Симптомы ЭоЭ обычно устойчивы к терапии ингибиторами протонного насоса (ИПП), хотя небольшая подгруппа пациентов действительно демонстрирует клинико-патологическую реакцию на ИПП (Molina-Infante et al., *Clin. Gastroenterol. Hepatol.*, 9:110-117 (2011)). Местные кортикостероиды, применяемые не по утвержденным показаниям при ЭоЭ, могут быть эффективными при снижении эозинофильной нагрузки пищевода. Например, клинические исследования показали, что флутиказон и будесонид могут быть эффективными в качестве индукционной терапии для снижения эозинофильной нагрузки и симптомов как у детей, так и у взрослых с ЭоЭ (Schaefer et al., *Clin. Gastroenterol. Hepatol.*, 6:165-173 (2008); Konikoff et al., *Gastroenterology*, 131:1381-1391 (2006); Dohil et al., *Gastroenterology*, 139:418-429 (2010); Straumann et al., *Gastroenterology*, 139:1526-1537 (2010)). Однако вследствие хронической природы ЭоЭ и многих побочных эффектов стероидных препаратов, подавляющее большинство пациентов, особенно детей, вынуждено продолжать применение ингибиторов протонного насоса, несмотря на среднюю или даже низкую эффективность, связанную с такими средствами.

Интерлейкин-13 (IL-13) был вовлечен в вышеуказанные желудочно-кишечные нарушения. Кроме того, воспалительные цитокины, такие как IL-13, также важны при других аллергических/воспалительных заболеваниях. Например, IL-13, как предполагают, играют центральную роль в патогенезе астмы у человека, поскольку повышенные уровни IL-13 присутствуют в легких у больных астмой, причем эти уровни коррелируют с тяжестью заболевания. Аналогичным образом, повышенный IL-13 присутствует в мокроте и биоптатах легких больных с астмой средней тяжести или тяжелой астмой, которые проходят лечение ингаляционными кортикостероидами (ICS) или системными

кортикостероидами, но при этом продолжают демонстрировать клиническую симптоматику. Кроме того, у человека генетические полиморфизмы IL-13 ассоциированы с астмой и атопией (аллергической гиперчувствительностью).

Вследствие роли человеческого IL-13 в ряде заболеваний человека, были разработаны терапевтические стратегии для ингибирования или противодействия активности IL-13. Однако в уровне техники существует потребность в улучшенных ингибиторах IL-13, которые полезны и эффективны при лечении и уменьшении тяжести таких заболеваний, как EGID и астма. Кроме того, определение оптимальной дозы и пути введения терапевтических средств является сложным процессом, который включает изобретательский вклад, анализ больших объемов данных и клинические исследования с сотнями пациентов; процесс, который не является рутинным. Таким образом, сохраняется неудовлетворенная потребность в идентификации терапевтических средств и оптимальных схем применения, которые обеспечивают эффективное лечение эозинофильных нарушений, таких как ЭоЭ, и воспалительных заболеваний, таких как астма.

СУЩНОСТЬ ИЗОБРЕТЕНИЯ

В настоящем описании предложено решение проблемы эффективного лечения заболеваний, при которых активность IL-13 оказывает негативное влияние, таких как астма и эозинофильные нарушения, например, эозинофильный эзофагит (ЭоЭ), с применением антитела против IL-13 или его антигенсвязывающего фрагмента. В частности, в настоящем описании предложены схемы применения с улучшенной терапевтической эффективностью. Например, заявленные способы лечения с применением антител против IL-13, как было показано, неожиданно и значительно снижают количество эозинофилов в образцах биопсии пищевода больных ЭоЭ.

В одном аспекте настоящего изобретения предложен способ лечения эозинофильного эзофагита (ЭоЭ) у субъекта, включающий подкожное введение субъекту от приблизительно 180 мг до приблизительно 360 мг антитела к IL-13 или его антигенсвязывающего фрагмента раз в неделю, осуществляя, таким образом, лечение ЭоЭ у субъекта.

В одном варианте осуществления антитело к IL-13 или его антигенсвязывающий фрагмент связываются с IL-13 и предотвращают взаимодействие между IL-13 и рецептором IL-13. В одном варианте осуществления антитело к IL-13 или его антигенсвязывающий фрагмент являются моноклональным антителом или его антигенсвязывающим фрагментом. В одном варианте осуществления антитело к IL-13 или его антигенсвязывающий фрагмент являются гуманизированным антителом или его антигенсвязывающим фрагментом. В одном варианте осуществления антитело к IL-13 или его антигенсвязывающий фрагмент являются человеческим антителом или его антигенсвязывающим фрагментом.

В одном варианте осуществления антитело к IL-13 или его антигенсвязывающий фрагмент являются антителом 13C5.5 или его антигенсвязывающим фрагментом. В одном варианте осуществления 13C5.5 антитело или его антигенсвязывающий фрагмент включают переменную область тяжелой цепи, включающую SEQ ID NO: 2, и переменную область легкой цепи, включающую SEQ ID NO:3.

В другом варианте осуществления антителом против IL-13 является 6A1, 3G4, тралокинумаб, лебрикизумаб, QAZ-576, IMA-638 или IMA-026, или их антигенсвязывающий фрагмент.

В одном варианте осуществления способ включает подкожное введение субъекту приблизительно 180 мг антитела к IL-13 или его антигенсвязывающего фрагмента раз в неделю. В другом варианте осуществления способ включает подкожное введение субъекту приблизительно 360 мг антитела к IL-13 или его антигенсвязывающего фрагмента раз в неделю.

В одном варианте осуществления способ дополнительно включает этап отбора субъекта, который демонстрирует по меньшей мере один симптом, связанный с ЭоЭ. В одном варианте осуществления симптом, связанный с ЭоЭ, выбран из группы, состоящей из эозинофильной инфильтрации пищевода, утолщения стенок пищевода, отказ от еды, рвоту, боль в животе, изжогу, регургитацию, дисфагию и затрудненное прохождение пищи.

В одном варианте осуществления способ дополнительно включает отбор субъекта, который также имеет заболевание или нарушение, выбранное из группы, состоящей из атопического

дерматита, астмы, аллергического ринита, аллергического конъюнктивита и их комбинации.

В одном варианте осуществления этап отбора включает отбор субъекта на основе повышенного уровня биомаркера, связанного с эозинофильным эзофагитом (ЭоЭ). В одном варианте осуществления биомаркер выбирают из группы, состоящей из эозинофилов пищевода, эотаксина-3, периостина, IgE сыворотки, IL-13, IL-5, регулируемого тимусом и активацией хемокина сыворотки (TARC; CCL17), тимусного стромального лимфопоэтина (TSLP), ECP сыворотки и эозинофильного нейротоксина (EDN) или их комбинации.

В одном варианте осуществления этап отбора включает отбор субъекта на основе среднего количества эозинофилов в пищеводе в образце биопсии, полученном у субъекта при эндоскопии пищевода. В одном варианте осуществления этап отбора включает отбор субъекта на основе пикового количества эозинофилов ≥ 15 в поле зрения под большим увеличением (ПЗБУ) в пищеводе.

В одном варианте осуществления субъект демонстрирует по меньшей мере 50% снижение количества эозинофилов в ПЗБУ относительно пикового уровня по меньшей мере через 16 недель после введения антитела к IL-13 или его антигенсвязывающего фрагмента.

В одном варианте осуществления субъект является стероид-наивным субъектом, который ранее не проходил терапии стероидами. В другом варианте осуществления субъект является пациентом, который ранее проходил терапию стероидами. В одном варианте осуществления субъект является пациентом, который ранее проходил терапию стероидами и не является стероид-рефрактерным. В другом варианте осуществления субъект является пациентом, который ранее проходил терапию стероидами и является стероид-рефрактерным.

В одном варианте осуществления антитело или его антигенсвязывающую часть вводят субъекту в течение по меньшей мере приблизительно 16 недель. В другом варианте осуществления антитело или его антигенсвязывающую часть вводят субъекту в течение всей продолжительности заболевания ЭоЭ.

В одном варианте осуществления способ включает определение

среднего количества эозинофилов в пищеводе, измеренного в 5 наиболее воспаленных участках в поле зрения при большом увеличении (ПЗБУ) в пищеводе перед введением антитела или его антигенсвязывающего фрагмента субъекту. В другом варианте осуществления способ включает определение среднего количества эозинофилов в пищеводе, измеренного в 5 наиболее воспаленных участках в поле зрения при большом увеличении (ПЗБУ) в пищеводе после введения антитела или его антигенсвязывающего фрагмента субъекту. В одном варианте осуществления снижение среднего количества эозинофилов в пищеводе после введения антитела или его антигенсвязывающего фрагмента субъекту по сравнению со средним количеством эозинофилов в пищеводе до введения указывает, что антитело или его антигенсвязывающий фрагмент являются эффективными при лечении субъекта.

В одном варианте осуществления способ включает определение клинических симптомов дисфагии перед введением субъекту антитела или его антигенсвязывающего фрагмента. В одном варианте осуществления способ включает определение клинических симптомов дисфагии после введения субъекту антитела или его антигенсвязывающего фрагмента, где уменьшение клинических симптомов дисфагии после введения субъекту антитела или его антигенсвязывающего фрагмента по сравнению с клиническими симптомами дисфагии до введения указывает, что антитело или его антигенсвязывающий фрагмент являются эффективными при лечении субъекта.

В одном варианте осуществления способ включает определение индекса активности эозинофильного эзофагита (EESAI) и регистрацию в журнале ежедневных симптомов (DSD) перед введением антитела или его антигенсвязывающего фрагмента субъекту. В одном варианте осуществления способ включает определение индекса активности эозинофильного эзофагита (EESAI) и регистрацию в журнале ежедневных симптомов (DSD) после введения антитела или его антигенсвязывающего фрагмента субъекту, где уменьшение EESAI после введения субъекту антитела или его антигенсвязывающего фрагмента по сравнению с EESAI до введения указывает, что антитело или его антигенсвязывающий фрагмент являются

эффективными при лечении субъекта.

В одном варианте осуществления способ включает определение оценки по опроснику симптомов дисфагии (DSQ) перед введением антитела или его антигенсвязывающего фрагмента субъекту. В одном варианте осуществления способ включает определение оценки DSQ после введения антитела или его антигенсвязывающего фрагмента субъекту; где уменьшение оценки DSQ после введения субъекту антитела или его антигенсвязывающего фрагмента по сравнению с оценкой DSQ перед введением указывает, что антитело или его антигенсвязывающий фрагмент являются эффективными при лечении субъекта.

В одном варианте осуществления способ включает определение эндоскопической референсной оценки (EREF) перед введением антитела или его антигенсвязывающего фрагмента субъекту. В одном варианте осуществления способ включает определение оценки EREF после введения антитела или его антигенсвязывающего фрагмента субъекту; где уменьшение оценки EREF после введения субъекту антитела или его антигенсвязывающего фрагмента по сравнению с оценкой EREF перед введением указывает, что антитело или его антигенсвязывающий фрагмент являются эффективными при лечении субъекта.

В одном варианте осуществления EREF определяют по присутствию воспалительных маркеров в пищеводе, по присутствию маркеров ремоделирования в пищеводе или их комбинации. В одном варианте осуществления EREF определяют по присутствию или отсутствию множества признаков, выбранных из группы, состоящей из отека, фиксированных колец, экссудатов, борозд и стриктуры или их комбинации.

В одном варианте осуществления способ включает определение общей оценки субъектом тяжести заболевания перед введением антитела или его антигенсвязывающего фрагмента субъекту. В одном варианте осуществления способ включает определение общей оценки субъектом тяжести заболевания после введения антитела или его антигенсвязывающего фрагмента субъекту; где уменьшение общей оценки субъектом тяжести заболевания после введения антитела или его антигенсвязывающего фрагмента субъекту по сравнению с общей

оценкой субъектом тяжести заболевания перед введением указывает, что антитело или его антигенсвязывающий фрагмент являются эффективными при лечении субъекта.

В одном варианте осуществления способ включает определение общей оценки медработником тяжести заболевания перед введением антитела или его антигенсвязывающего фрагмента субъекту. В одном варианте осуществления способ включает определение общей оценки медработником тяжести заболевания после введения антитела или его антигенсвязывающего фрагмента субъекту; где уменьшение общей оценки медработником тяжести заболевания после введения антитела или его антигенсвязывающего фрагмента субъекту по сравнению с общей оценкой медработником тяжести заболевания перед введением указывает, что антитело или его антигенсвязывающий фрагмент являются эффективными при лечении субъекта.

В одном варианте осуществления способ включает определение гистологической степени и средней оценки с коррекцией по стадии (HGMSAS) перед введением антитела или его антигенсвязывающего фрагмента субъекту. В одном варианте осуществления способ включает определение HGMSAS после введения антитела или его антигенсвязывающего фрагмента субъекту; где уменьшение HGMSAS после введения антитела или его антигенсвязывающего фрагмента по сравнению с HGMSAS перед введением указывает, что антитело или его антигенсвязывающий фрагмент являются эффективными при лечении субъекта.

В одном варианте осуществления способ дополнительно включает введение дополнительного средства. В одном варианте осуществления дополнительным средством является стероид. В одном варианте осуществления дополнительным средством является стероидное соединение будесонид. В одном варианте осуществления дополнительное средство выбрано из группы, состоящей из: терапевтического средства, визуализационного средства, цитотоксического средства, ингибитора ангиогенеза, ингибитора киназ, блокатора костимулирующей молекулы, блокатора молекулы адгезии, антитела против цитокина или его функционального фрагмента; метотрексата, циклоспорина, рапамицина, FK506, детектируемой метки или репортера, антагониста ФНО,

противоревматического средства, миорелаксанта, наркотического средства, нестероидного противовоспалительного средства (НПВС), анальгетика, анестетика, седативного средства, местного анестетика, нервно-мышечного блокатора, противомикробного средства, противопсориатического средства, кортикостероида, анаболического стероида, эритропоэтина, иммунизации, иммуноглобулина, иммунодепрессанта, гормона роста, гормонозаместительного средства, радиофармацевтического средства, антидепрессанта, нейролептика, стимулятора, средства для лечения астмы, бета-агониста, ингаляционного стероида, перорального стероида, эпинефрина или аналога, цитокина и антагониста цитокина.

В одном аспекте настоящего описания предложены композиции и способы лечения астмы. В одном аспекте настоящего описания предложен способ лечения астмы у субъекта, включающий подкожное введение от приблизительно 180 мг до приблизительно 360 мг антитела к IL-13 или его антигенсвязывающего фрагмента субъекту раз в неделю, осуществляя, таким образом, лечение астмы у субъекта.

В одном варианте осуществления антитело к IL-13 или его антигенсвязывающий фрагмент связываются с IL-13 и предотвращают взаимодействие между IL-13 и рецептором IL-13. В одном варианте осуществления антитело или его антигенсвязывающий фрагмент являются моноклональным антителом. В одном варианте осуществления антитело или его антигенсвязывающий фрагмент являются гуманизированным антителом. В одном варианте осуществления антитело или его антигенсвязывающий фрагмент являются человеческим антителом.

В одном варианте осуществления антитело или его антигенсвязывающий фрагмент являются антителом 13C5.5. В одном варианте осуществления антитело 13C5.5 или его антигенсвязывающий фрагмент включают переменную область тяжелой цепи, включающую SEQ ID NO: 2, и переменную область легкой цепи, включающую SEQ ID NO:3.

В другом варианте осуществления антителом против IL-13 является 6A1, 3G4, тралокинумаб, лебрикизумаб, QAZ-576, IMA-638

или IMA-026 или его антигенсвязывающий фрагмент.

В одном варианте осуществления способ включает подкожное введение приблизительно 180 мг антитела к IL-13 или его антигенсвязывающего фрагмента субъекту раз в неделю. В одном варианте осуществления способ включает подкожное введение приблизительно 360 мг антитела к IL-13 или его антигенсвязывающего фрагмента субъекту раз в неделю.

В одном варианте осуществления астма является легкой астмой или астмой средней тяжести.

В другом аспекте способ дополнительно включает отбор субъекта, который демонстрирует по меньшей мере один симптом, связанный с бронхиальной астмой. В подобном варианте осуществления по меньшей мере один симптом, связанный с астмой, выбран из группы, состоящей из секреции или накопления вязкой слизи или мокроты, кашля, свистящих хрипов, одышки, стеснения в груди, боли в груди и сдавленности в груди.

В одном варианте осуществления субъект является пациентом. В другом варианте осуществления субъект является стероид-наивным субъектом, который ранее не проходил терапию стероидами. В одном варианте осуществления субъект ранее проходил терапию стероидами. В одном варианте осуществления субъект является субъектом, который ранее проходил терапию стероидами, при этом субъект не является стероид-рефрактерным. В другом варианте осуществления субъект является субъектом, который ранее проходил терапию стероидами, при этом субъект является стероид-рефрактерным.

В одном варианте осуществления антитело или его антигенсвязывающий фрагмент вводят субъекту раз в неделю в течение по меньшей мере приблизительно 16 недель. В другом варианте осуществления антитело или его антигенсвязывающую часть вводят субъекту раз в неделю в течение всей продолжительности заболевания ЭоЭ.

В одном варианте осуществления способ дополнительно включает определение биомаркера, ассоциированного с астмой, до и после введения субъекту антитела к IL-13 или его антигенсвязывающего фрагмента, где изменение уровня биомаркера

указывает на эффективность антитела к IL-13 или его антигенсвязывающего фрагмента при лечении субъекта.

В одном варианте осуществления способ дополнительно включает введение дополнительного средства. В одном варианте осуществления дополнительным средством является стероид. В другом варианте осуществления дополнительным средством является будесонид. В еще одном варианте осуществления дополнительное средство выбрано из группы, состоящей из: терапевтического средства, визуализационного средства, цитотоксического средства, ингибитора ангиогенеза, ингибитора киназ, блокатора костимулирующей молекулы, блокатора молекулы адгезии, антитела против цитокина или его функционального фрагмента; метотрексата, циклоспорина, рапамицина, FK506, детектируемой метки или репортера, антагониста ФНО, противоревматического средства, миорелаксанта, наркотического средства, нестероидного противовоспалительного средства (НПВС), анальгетика, анестетика, седативного средства, местного анестетика, нервно-мышечного блокатора, противомикробного средства, противопсориатического средства, кортикостероида, анаболического стероида, эритропоэтина, иммунизации, иммуноглобулина, иммунодепрессанта, гормона роста, гормонозаместительного средства, радиофармацевтического средства, антидепрессанта, нейролептика, стимулятора, средства для лечения астмы, бета-агониста, ингаляционного стероида, перорального стероида, эпинефрина или аналога, цитокина и антагониста цитокина.

Другие признаки и преимущества настоящего изобретения будут очевидны из следующего описания предпочтительных вариантов осуществления и из формулы изобретения. Цитируемые источники настоящим включены посредством отсылки.

КРАТКОЕ ОПИСАНИЕ ЧЕРТЕЖЕЙ

Различные признаки и преимущества описанных в настоящем документе вариантов осуществления могут быть полностью оценены, поскольку они становятся более понятными при рассмотрении с учетом прилагаемых чертежей:

На **фиг. 1** показано среднее количество эозинофилов в пищеводе (клетки/пз) на начало лечения и в неделю 16 в группе

плацебо, группе лечения низкой дозой (180 мг) и группе лечения высокой дозой (360 мг). Статистическую значимость вычисляли путем измерения р-значений в модели анализа ковариации с учетом стероид-рефрактерного статуса и исходного среднего количества эозинофилов в пищеводе.

На **фиг. 2 (а)** показано количество эозинофилов в пищеводе (клетки/пз) в неделю 16 в группе плацебо в сравнении с субъектами, получавшими низкую дозу (180 мг) RPC4046.

На **фиг. 2 (b)** показано количество эозинофилов в пищеводе (клетки/пз) в неделю 16 в группе плацебо в сравнении с субъектами, получавшими высокую дозу (360 мг) RPC4046.

На **фиг. 3** показана средняя комплексная оценка по журналу симптомов дисфагии (ключевой вторичный конечный показатель) в неделю 16 у субъектов, распределенных в группу ИТТ (группе рандомизированных субъектов, которые получили по меньшей мере одну дозу RPC4046), которые получали низкую дозу (180 мг) или высокую дозу (360 мг) RPC4046. Статистическую значимость вычисляли путем измерения р-значений в модели анализа ковариации с учетом стероид-рефрактерного статуса и исходной комплексной оценки по журналу. Результаты приведены в **Таблице 4**.

На **фиг. 4** показана средняя комплексная оценка по журналу симптомов дисфагии (ключевой вторичный конечный показатель) в неделю 16 у субъектов, распределенных в группу ИТТ (распределенных в подгруппы в соответствии со стероид-рефрактерным статусом), которые получали низкую дозу (180 мг) или высокую дозу (360 мг) RPC4046. Результаты приведены в **Таблице 5**.

На **фиг. 5** показана средняя комплексная оценка по журналу симптомов дисфагии (в динамике) у субъектов, распределенных в группу ИТТ, которые получали низкую дозу (180 мг) или высокую дозу (360 мг) RPC4046. Статистическую значимость определяли с помощью р-значений из модели анализа ковариации с учетом стероид-рефрактерного статуса и исходной комплексной оценки по журналу. р-значения не корректировали в соответствии с множественными сравнениями.

На **фиг. 6** показана средняя комплексная оценка по журналу

симптомов дисфагии (в динамике) у субъектов, распределенных в стероид-нерефрактерную подгруппу, которые получали низкую дозу (180 мг) или высокую дозу (360 мг) RPC4046. Статистическую значимость определяли с помощью р-значений из модели анализа ковариации с учетом стероид-рефрактерного статуса и исходной комплексной оценки по журналу. р-значения не корректировали в соответствии с множественными сравнениями.

На **фиг. 7** показана (в динамике) у субъектов, распределенных в стероид-рефрактерную подгруппу, которые получали низкую дозу (180 мг) или высокую дозу (360 мг) RPC4046. Статистическую значимость определяли с помощью р-значений из модели анализа ковариации с учетом стероид-рефрактерного статуса и исходной комплексной оценки по журналу. р-значения не корректировали в соответствии с множественными сравнениями.

На **фиг. 8** показано среднее изменение оценок по опроснику симптомов дисфагии (DSQ) относительно исходной оценки у субъектов, получавших пероральную суспензию будесонида (ODS) в сравнении с плацебо. Планки указывают стандартные отклонения (SD). В **Таблице 6** показаны итоговые результаты.

На **фиг. 9** показана средняя эндоскопическая референсная оценка эозинофильного эзофагита (ЭоЭ) (дополнительный вторичный конечный показатель) у субъектов в неделю 16. Общую оценку EREF вычисляли из анализа (показателей EREFS) у субъектов на начало лечения и в неделю 16. Статистическую значимость определяли при р-значении $<0,05$.

На **фиг. 10** показана средняя эндоскопическая референсная оценка эозинофильного эзофагита (ЭоЭ) у субъектов в неделю 16 при оценке на присутствие воспалительных маркеров (положительный на отек, экссудаты и/или борозды) или маркеры ремоделирования (например, положительный на фиксированные кольца и/или стриктуры). Статистическую значимость определяли при р-значении $<0,05$.

На **фиг. 11** показано среднее количество эозинофилов в пищеводе (клетки/пз) на начало лечения и в неделю 16 в группе плацебо, группе лечения низкой дозой (180 мг) и группе лечения высокой дозой (360 мг). Статистическую значимость оценивали при

определении p -значений из модели анализа ковариации с учетом стероид-рефрактерного статуса и исходного пикового количества в пз эозинофилов в пищеводе. В **Таблице 7** показаны итоговые результаты.

На **фиг. 12** показаны средние оценки EESAI PRO на начало лечения и в неделю 16 в группе плацебо в сравнении с субъектами, которые получали низкую дозу (180 мг) или высокую дозу (360 мг) RPC4046. Статистическую значимость определяли с помощью p -значений из модели анализа ковариации с учетом стероид-рефрактерного статуса и исходной оценки EESAI PRO. В **Таблице 8** показаны итоговые результаты.

На **фиг. 13** показаны средние оценки EESAI PRO на начало лечения и в неделю 16 у субъектов, которых распределяли в подгруппы в зависимости от стероид-рефрактерного статуса. Каждая подгруппа получала плацебо или низкую (180 мг) или высокую (360 мг) дозу RPC4046. Статистическую значимость определяли при $p < 0,05$. *указывает $p < 0,05$. Результаты представлены в **Таблице 9**.

На **фиг. 14** показана средняя общая оценка субъектами тяжести заболевания на начало лечения и в неделю 16 у субъектов, получавших плацебо или низкую (180 мг) или высокую (360 мг) дозу RPC4046. Статистическую значимость (при $p < 0,05$) определяли путем вычисления p -значений из модели анализа ковариации, учитывающей стероид-рефрактерный статус и исходную общую оценку тяжести заболевания. Результаты представлены в **Таблице 10**.

На **фиг. 15** показана средняя общая оценка медработником тяжести заболевания на начало лечения и в неделю 16 у субъектов, получавших плацебо или низкую (180 мг) или высокую (360 мг) дозу RPC4046. Статистическую значимость (при $p < 0,05$) определяли путем вычисления p -значений из модели анализа ковариации, учитывающей стероид-рефрактерный статус и исходную общую оценку тяжести заболевания. Результаты представлены в **Таблице 11**.

На **фиг. 16** показана оценка общего впечатления субъекта на начало лечения и в неделю 16 у субъектов, получавших плацебо или низкую (180 мг) или высокую (360 мг) дозу RPC4046. Статистическую значимость определяли при $p < 0,05$.

На **фиг. 17** показаны оценки гистологической степени и

средние оценки с коррекцией по стадии на начало лечения и в неделю 16 у субъектов, получавших плацебо или низкую (180 мг) или высокую (360 мг) дозу RPC4046. Статистическую значимость определяли при $p < 0,05$. * указывает $p < 0,0001$.

КРАТКОЕ ОПИСАНИЕ ТАБЛИЦ

В **Таблице 1** представлены демографические показатели субъектов, зарегистрированных в исследовании.

В **Таблице 2** представлен образец опросника журнала ежедневных симптомов (DSD) и способ, используемый для вычисления оценки DSD.

В **Таблице 3** показано среднее изменение от начала лечения до Недели 16 частоты и тяжести клинических симптомов дисфагии при оценке с помощью DSD, заполняемого в течение 2 недель.

В **Таблице 4** представлены результаты исследования по анализу общей оценки по журналу симптомов дисфагии в неделю 16 у субъектов, распределенных в группу ИТТ, которые получали низкую дозу (180 мг) или высокую дозу (360 мг) RPC4046.

В **Таблице 5** представлены результаты исследования общей оценки по журналу симптомов дисфагии в неделю 16 у субъектов, распределенных в группу ИТТ (распределенных в подгруппы в зависимости от стероид-рефрактерного статуса), которые получали низкую дозу (180 мг) или высокую дозу (360 мг) RPC4046.

В **Таблице 6** представлены результаты оценки эффективности плацебо, перорального будесонида, RPC4046 и QAX576 в трех различных исследованиях.

В **Таблице 7** представлены результаты исследования по анализу среднего изменения пикового количества эозинофилов в пищеводе (клетки/пз) в неделю 16 в группе плацебо в сравнении с субъектами, которые получали низкую дозу (180 мг) или высокую дозу (360 мг) RPC4046.

В **Таблице 8** представлены результаты исследования по анализу средних оценок EEsAI PRO на начало лечения и в неделю 16 в группе плацебо в сравнении с субъектами, которые получали низкую дозу (180 мг) или высокую дозу (360 мг) RPC4046.

В **Таблице 9** представлены результаты исследования по анализу средних оценок EEsAI PRO на начало лечения и в неделю 16 у

стероид-рефрактерных в сравнении с стероид-нерефрактерными субъектами, которые получали плацебо или низкую (180 мг) или высокую (360 мг) дозу RPC4046.

В **Таблице 10** представлены результаты исследования по анализу общей оценки субъектом тяжести заболевания на начало лечения и в неделю 16 у субъектов, которые получали плацебо или низкую (180 мг) или высокую (360 мг) дозу RPC4046.

В **Таблице 11** представлены результаты исследования по анализу общей оценки медработником тяжести заболевания на начало лечения и в неделю 16 у субъектов, которые получали плацебо или низкую (180 мг) или высокую (360 мг) дозу RPC4046.

В **Таблице 12** представлена сводка связанных с лечением нежелательных явлений у субъектов, получавших RPC4046.

ПОДРОБНОЕ ОПИСАНИЕ

В настоящем описании неожиданно представлены способы лечения или уменьшения тяжести по меньшей мере одного симптома эозинофильного нарушения, например ЭоЭ, у субъекта с применением антитела против IL-13 или его антигенсвязывающего фрагмента. Неожиданно, после проведения клинических исследований фазы II с участием сотен пациентов, настоящее изобретение неожиданно продемонстрировало, что подкожные дозы антитела против IL-13, вводимые раз в неделю в дозах от 180 мг до 360 мг, как было установлено, являлись эффективными при лечении ЭоЭ, например, уменьшая дисфагические клинические симптомы. Определенные варианты осуществления изобретения описаны более подробно в подразделах, ниже.

I. Антитела к IL-13 и их антигенсвязывающие фрагменты

Термины "IL-13" и "IL-13 дикого типа" (сокращенно обозначенные в настоящем описании как IL-13, IL-13 wt) при использовании в настоящей заявке включают цитокин, который секретируется, прежде всего, T2 хелперными клетками. Термины "IL-13" и "IL-13 дикого типа" (сокращенно обозначенные в настоящем описании как IL-13, IL-13 wt) включают мономерный белок, который представляет собой полипептид размером 13 кДа. Структура IL-13 описана также, например, в Moy, Diblasio et al., J Mol Biol 310 219-30 (2001). Предполагается, что термин IL-13

включает рекомбинантный человеческий IL-13 (rh IL-13), который может быть получен стандартными методами рекомбинантной экспрессии. Кроме того, термин может включать ортологи/гомологи IL-13 из других видов, например, собак, кошек, коров, лошадей, свиней, куриц и т.д.

Предпочтительно мишени полипептида IL-13 согласно настоящему описанию включают человеческие белки IL-13, в том числе их варианты, фрагменты, изоформы и аналоги. Аминокислотная последовательность человеческого IL-13 известна в уровне техники и представлена в SEQ ID NO: 1 (рег. номер в NCBI AF043334.1 (ver. 1, обновление от 10 марта 2010 года); рег. номер в UNIPROT P35225 (ver. 170; пересмотр от 16 марта 2016 года)).

Последовательность человеческого IL-13 дикого типа:

MALLLTTVIALTCLGGFASPGVPVPSTALRELIEELVNITQNQKAPLCNGSMVWSINLT
AGMYCAALES LINVSGCSAIEKTQRM LSGFCPHKVSAGQFSSLHVRDTKIEVAQFVKDLLHLK
KLFREGRFN (SEQ ID NO: 1).

Термин "вариант IL-13" (сокращенно указанный в настоящем описании как IL-13v) при использовании в настоящей заявке включает любой вариант IL-13. Примером варианта человеческого IL-13 является IL-13, в котором аминокислотный остаток 130 в SEQ ID NO: 1 изменен с аргинина на глутамин (R130Q). Эта конкретная последовательность варианта человеческого IL-13 известна в уровне техники (рег. номер в NCBI AAN96141.2 (ver. 2, обновление от 23 сентября 2014 года)).

Рецепторная часть системы лиганда/рецептора IL-13 включает мультимерный трансмембранный рецептор, который включает альфа-цепь рецептора IL-4 (IL-4R α) и по меньшей мере одну из двух известных IL-13-специфичных связывающих цепей (Wynn et al., Annu. Rev. Immunol. 21: 425-56 (2003)). Эффекты опосредованы, прежде всего, через фактор транскрипции, переносчик сигнала и активатор транскрипции 6 (STAT6).

В частности, антитело или его антигенсвязывающий фрагмент специфично связываются с полипептидом IL-13, уменьшая или нейтрализуя таким образом связывание лиганда IL-13 с его когнатным рецептором. Наряду с этим, антитело к IL-13 или его

антигенсвязывающий фрагмент могут вызывать ингибирование и/или нейтрализацию биологической активности системы лиганда/рецептора IL-13.

"Биологическая активность" при использовании в настоящей заявке относится ко всем биологическим свойствам, характерным для цитокина. Биологические свойства IL-13 включают, без ограничения перечисленными, связывание рецептора IL-13, индукцию воспаления, усиление секреции хемокинов, увеличение миграции аллергических эффекторных клеток, метаплазии и т.д. в эпителиальной ткани, окружающей слизистую оболочку ЖКТ. Кроме того, IL-13, как было показано, индуцировал 20% транскрипта ЭЭ и, в частности, индуцировал экспрессию эотаксина-3 в первичных эпителиальных клетках пищевода (Blanchard et al., J Allergy Clin Immunol., 120:1292, 2007).

Термины "специфичное связывание" или "специфично связывающий" при использовании в настоящей заявке в отношении взаимодействия антитела, белка или пептида с другим химическим соединением означают, что взаимодействие зависит от присутствия конкретной структуры (например, антигенной детерминанты или эпитопа) на химических соединениях; например, антитело распознает и связывается с определенной белковой структурой, а не с белками в целом. Если антитело является специфичным в отношении эпитопа "А", присутствие молекулы, содержащей эпитоп А (или свободного, немеченого А), в реакции, содержащей меченый "А" и антитело, приведет к уменьшению количества меченого "А", связанного с антителом.

Термин "антитело" при использовании в настоящей заявке относится в широком смысле к молекуле любого иммуноглобулина (Ig), состоящей из четырех полипептидных цепей, двух тяжелых (H) цепей и двух легких (L) цепей, или к его любому функциональному фрагменту, мутанту, варианту или производному, которые сохраняют существенные эпитопсвязывающие свойства молекулы Ig. Такие форматы мутанта, варианта или производного антител известны в уровне техники. Их неограничивающие варианты осуществления обсуждаются в настоящем документе. В одном варианте осуществления антитело, применяемое в композициях и способах

согласно настоящему описанию, является антителом против IL-13 13C5.5, описанным в патенте США 7,915,388, включенном в настоящую заявку посредством отсылки. В другом варианте осуществления антителом, применяемым в композициях и способах настоящего описания, является антитело 6A1, 3G4, тралокинумаб, лебрикизумаб, дектрекумаб (QAX-576), IMA-638 или IMA-026.

В полноразмерном антителе каждая тяжелая цепь состоит из вариабельной области тяжелой цепи (сокращенно обозначенной в настоящем описании как HCVR или VH) и константной области тяжелой цепи. Константная область тяжелой цепи состоит из трех доменов, CH1, CH2 и CH3. Каждая легкая цепь состоит из вариабельной области легкой цепи (сокращенно обозначенной в настоящем описании как LCVR или VL) и константной области легкой цепи. Константная область легкой цепи состоит из одного домена, CL. Области VH и VL можно дополнительно подразделить на области гипервариабельности, называемые определяющими комплементарность областями (CDR), чередующиеся с областями, которые являются более консервативными, называемыми каркасными областями (FR). Каждая VH и VL состоит из трех CDR и четырех FR, расположенных от N-конца к C-концу в следующем порядке: FR1, CDR1, FR2, CDR2, FR3, CDR3, FR4. Молекулы иммуноглобулинов могут относиться к любому типу (например, IgG, IgE, IgM, IgD, IgA и IgY), классу (например, IgG1, IgG2, IgG3, IgG4, IgA1 и IgA2) или субклассу.

Термин "антигенсвязывающий фрагмент" антитела (или просто "часть антитела") при использовании в настоящей заявке относится к одному или более фрагментам антитела, которые сохраняют способность специфично связываться с антигеном (например, IL-13). Было показано, что антигенсвязывающую функцию антитела могут выполнять фрагменты полноразмерного антитела. Такие варианты осуществления антитела могут также быть биспецифичными, двойной специфичности или мультиспецифичными форматами; специфично связывающимися с двумя или более разными антигенами. Примеры связывающих фрагментов, охваченных термином "антигенсвязывающий фрагмент" антитела, включают: (i) Fab-фрагмент, моновалентный фрагмент, состоящий из VL, VH, CL и CH1

доменов; (ii) $F(ab')_2$ -фрагмент, бивалентный фрагмент, включающий два Fab-фрагмента, связанных дисульфидным мостиком в шарнирной области; (iii) Fd-фрагмент, состоящий из VH и CH1 доменов; (iv) Fv-фрагмент, состоящий из VL и VH доменов одного плеча антитела, (v) dAb-фрагмент (Ward et al., (1989) Nature 341:544-546, Winter et al., публикация PCT WO 90/05144 A1, включенная в настоящую заявку посредством отсылки), который включает один переменный домен; и (vi) выделенная определяющая комплементарность область (CDR). Кроме того, хотя два домена Fv-фрагмента, VL и VH, кодируются отдельными генами, их можно соединить при использовании рекомбинантных методов, синтетического линкера, что позволяет получать их в виде одной белковой цепи, в которой области VL и VH спарены с образованием моновалентных молекул (известных как одноцепочечный Fv (scFv); см., например, Bird et al. (1988) Science 242:423-426; и Huston et al. (1988) Proc. Natl. Acad. Sci. USA 85:5879-5883). Такие одноцепочечные антитела также должны быть охвачены термином "антигенсвязывающий фрагмент" антитела. Также включены другие формы одноцепочечных антител, такие как диатела. Диатела представляют собой бивалентные, биспецифичные антитела, в которых домены VH и VL экспрессируются на одной полипептидной цепи, но с использованием линкера, который слишком короткий, чтобы допускать спаривание между этими двумя доменами на одной цепи, что вынуждает домены спариваться с комплементарными доменами другой цепи и образовывать два антигенсвязывающих участка (см., например, Holliger et al., Proc. Natl. Acad. Sci. USA 90:6444-6448 (1993); Poljak et al., Structure 2:1121-1123 (1994)). Такие связывающие части антител известны в данной области (Kontermann and Dubel eds., Antibody Engineering (2001) Springer-Verlag. New York. 790 pp. (ISBN 3-540-41354-5)).

Термин "конструкция антитела" при использовании в настоящей заявке относится к полипептиду, включающему одну или более антигенсвязывающих частей настоящего описания, связанных с линкерным полипептидом или константным доменом иммуноглобулина. Линкерные полипептиды включают два или более аминокислотных

остатков, соединенных пептидными связями, и используются для соединения одной или более антигенсвязывающих частей. Такие линкерные полипептиды известны в данной области (см., например, Holliger et al., Proc. Natl. Acad. Sci. USA 90:6444-6448 (1993); Poljak et al., Structure 2:1121-1123 (1994)). Константный домен иммуноглобулина относится к константному домену тяжелой или легкой цепи. Аминокислотные последовательности константных доменов тяжелой цепи и легкой цепи человеческого IgG известны в данной области и раскрыты в Таблице 2 патента США 7,915,388, полное содержание которого включено в настоящую заявку посредством отсылки.

Кроме того, антитело или его антигенсвязывающий фрагмент могут быть частью более крупных молекул иммуноадгезии, образованных при ковалентном или нековалентном связывании антитела или части антитела с одним или более другими белками или пептидами. Примеры таких молекул иммуноадгезии включают применение коровой области стрептавидина для получения тетрамерной молекулы scFv (Kipriyanov et al., Human Antibodies and Hybridomas 6:93-101 (1995)) и применение остатка цистеина, маркерного пептида и С-концевой полигистидиновой метки для получения бивалентных и биотинилированных молекул scFv (Kipriyanov et al., Mol. Immunol. 31:1047-1058 (1994)). Части антител, такие как Fab и F(ab')₂ фрагменты, могут быть получены из полных антител с применением стандартных методов, таких как расщепление папаином или пепсином, соответственно, полных антител. Более того, антитела, части антител и молекулы иммуноадгезии могут быть получены с применением стандартных технологий рекомбинантных ДНК, как описано в настоящей заявке.

"Выделенное антитело" при использовании в настоящей заявке должно относиться к антителу, которое по существу не содержит других антител, обладающих другими антигенными специфичностями (например, выделенное антитело, которое специфично связывает IL-13, по существу не содержит антител, которые специфично связывают другие антигены кроме IL-13). Выделенное антитело, которое специфично связывает IL-13, может обладать, тем не менее, перекрестной реактивностью в отношении других антигенов,

таких как молекулы IL-13 из других биологических видов. Кроме того, выделенное антитело может по существу не содержать другой клеточный материал и/или химические соединения.

Термин "человеческое антитело" при использовании в настоящей заявке должен включать антитела, переменные и константные области которых получены из последовательностей иммуноглобулинов зародышевой линии человека. Человеческие антитела согласно настоящему описанию могут включать аминокислотные остатки, не кодируемые последовательностями иммуноглобулинов зародышевой линии человека (например, мутации, введенные с помощью случайного или сайт-специфического мутагенеза *in vitro* или в результате соматической мутации *in vivo*), например, в CDR-областях, в частности в CDR3. Впрочем, термин "человеческое антитело" при использовании в настоящей заявке не должен включать антитела, в которых CDR-последовательности, полученные из зародышевой линии млекопитающего другого вида, такого как мышь, были перевиты на человеческие каркасные последовательности.

Термин "рекомбинантное человеческое антитело" при использовании в настоящей заявке должен включать все человеческие антитела, которые получены, экспрессированы, созданы или выделены рекомбинантными способами, такие как антитела, экспрессированные с применением рекомбинантного вектора экспрессии, трансфицированного в клетку-хозяина (описанного также в патенте США 7,915,388, содержание которого включено в настоящее описание посредством отсылки), антитела, выделенные из рекомбинантной комбинаторной библиотеки человеческих антител (Hoogenboom et al., TIB Tech. 15:62-70 (1994); Azzazy et al., Clin. Biochem. 35:425-445 (2002); Gavilondo et al., BioTechniques 29:128-145 (2002); Hoogenboom et al., Immunology Today 21:371-378 (2000)), антитела, выделенные у животного (например, мыши), которое является трансгенным по генам иммуноглобулинов человека (см., например, Taylor et al., Nucl. Acids Res. 20:6287-6295 (1992); Kellermann et al., Current Opinion in Biotechnology 13:593-597 (2002); Little et al., Immunology Today 21:364-370 (2002)), или антитела, полученные,

экспрессированные, созданные или выделенные любыми другими способами, которые включают соединение человеческих последовательностей генов иммуноглобулинов с другими последовательностями ДНК. Такие рекомбинантные человеческие антитела имеют переменные и константные области, полученные из последовательностей иммуноглобулинов зародышевой линии человека. В некоторых вариантах осуществления, тем не менее, такие рекомбинантные человеческие антитела подвергнуты мутагенезу *in vitro* (или, в том случае, когда используется животное, трансгенное по человеческим последовательностям Ig, соматическому мутагенезу *in vivo*), и, таким образом, аминокислотные последовательности VH и VL областей рекомбинантных антител являются последовательностями, которые, хотя и получены из и являются родственными с человеческими последовательностями VH и VL зародышевой линии, могут не существовать в природе в репертуаре антител зародышевой линии человека *in vivo*. В одном варианте осуществления предложены полностью человеческие антитела, способные связывать человеческий IL-13, которые могут быть получены с применением способов, известных в уровне техники, таких как, без ограничения, использование фаговых библиотек Ig человека, таких как раскрытые в Jermutus et al., публикации PCT WO 2005/007699 A2.

Термин "химерное антитело" относится к антителам, которые включают последовательности переменной области тяжелой и легкой цепи из одного биологического вида и последовательности константной области из другого биологического вида, такие как антитела, имеющие мышиные переменные области тяжелой и легкой цепи, соединенные с человеческими константными областями. Способы получения химерных антител известны в данной области и подробно обсуждаются в Примере 2.1. См., например, Morrison, Science 229:1202 (1985); Oi et al., BioTechniques 4:214 (1986); Gillies et al., (1989) J. Immunol. Methods 125:191-202; патенты США 5,807,715; 4,816,567; и 4,816,397, которые полностью включены в настоящее описание посредством отсылки. Кроме того, "химерные антитела" могут быть получены с помощью известных в

данной области способов. См. публикации Morrison et al., 1984, Proc. Natl. Acad. Sci. 81:851-855; Neuberger et al., 1984, Nature 312:604-608; Takeda et al., 1985, Nature 314:452-454, которые полностью включены в настоящее описание посредством отсылки.

В одном варианте осуществления химерные антитела для применения в композициях и/или способах согласно настоящему описанию получены путем замены константной области тяжелой цепи мышиных моноклональных антител против человеческого IL-13, описанных в разделе 1, константной областью человеческого IgG1. В определенном варианте осуществления химерное антитело согласно настоящему описанию включает переменную область тяжелой цепи (VH), включающую аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 34; SEQ ID NO: 36; SEQ ID NO: 41; SEQ ID NO: 42; или SEQ ID NO: 46, и переменную область легкой цепи (VL), включающую аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 35; SEQ ID NO: 37; SEQ ID NO: 40; SEQ ID NO: 43; или SEQ ID NO: 47, раскрытые в патенте США 7,195,388. Может использоваться любая комбинация вышеуказанных последовательностей VH и VL.

Термин "CDR-привитое антитело" относится к антителам, которые включают последовательности переменной области тяжелой и легкой цепи из одного биологического вида, но в котором последовательности одной или более CDR-областей VH и/или VL заменены CDR-последовательностями другого биологического вида, таким как антитела, имеющие мышиные переменные области тяжелой и легкой цепи, в которых одна или более мышиных CDR-областей (например, CDR3) были заменены человеческими CDR-последовательностями.

Термин "гуманизированное антитело" относится к антителам, которые включают последовательности переменной области тяжелой и легкой цепи из не относящегося к человеку вида (например, мыши), но в которых, по меньшей мере, часть последовательности VH и/или VL была изменена так, чтобы быть более "подобной человеческой", т.е. более подобной переменным последовательностям зародышевой линии человека. Одним из типов гуманизированного антитела является CDR-привитое антитело, в

котором человеческие CDR-последовательности введены в нечеловеческие последовательности VH и VL для замены соответствующих нечеловеческих CDR-последовательностей. В одном варианте осуществления предложены гуманизированные антитела против человеческого IL-13 и антигенсвязывающие фрагменты. Такие антитела были созданы при получении мышинных моноклональных антител против IL-13 с применением традиционной технологии гибридом, с последующей гуманизацией с применением методов генной инженерии *in vitro*, как раскрыто в Kasaiian et al., публикации PCT WO 2005/123126 A2. Человеческие последовательности Ig известны в уровне техники. См., например, публикацию Kabat et al., *Sequences of Proteins of Immunological Interest*, U.S. Dept. Health (1983), полностью включенную в настоящее описание посредством отсылки. Такие импортированные последовательности могут применяться для снижения иммуногенности или уменьшения, увеличения или изменения связывания, аффинности, скорости ассоциации, скорости диссоциации, avidности, специфичности, периода полувыведения или любого другого подходящего свойства, как известно в уровне техники.

Каркасные остатки в человеческих каркасных областях можно заменить соответствующим остатком из CDR донорного антитела с целью изменения, предпочтительно улучшения, связывания антигена. Такие замены в каркасной области определяют с помощью способов, известных в данной области, например, при моделировании взаимодействий CDR и каркасных остатков, чтобы определить остатки в каркасной области, важные для связывания антигена, и сравнении последовательностей, чтобы определить необычные каркасные остатки в определенных положениях. См., например, Queen et al., патент США 5,585,089; Riechmann et al., *Nature* 332:323 (1988), которые полностью включены в настоящее описание посредством отсылки. Трехмерные модели иммуноглобулинов обычно доступны и известны специалистам в данной области. Доступны компьютерные программы, которые иллюстрируют и отображают вероятные трехмерные конформационные структуры выбранных последовательностей кандидатных иммуноглобулинов. Изучение этих изображений позволяет провести анализ вероятной роли остатков в

функции последовательности кандидатного иммуноглобулина, т.е. анализ остатков, которые влияют на способность кандидатного иммуноглобулина связывать свой антиген. Таким образом, остатки FR могут быть выбраны и комбинированы из консенсусных и импортированных последовательностей таким образом, чтобы была достигнута требуемая характеристика антитела, такая как увеличенная аффинность в отношении антигена-мишени (антигенов-мишеней). Как правило, остатки в CDR-областях оказывают непосредственное и наиболее существенное влияние на связывание антигена. Антитела могут быть гуманизированы при использовании различных способов, известных в уровне техники, таких как, без ограничения, способы, описанные в Jones et al., Nature 321:522 (1986); Verhoeven et al., Science 239:1534 (1988)), Sims et al., J. Immunol. 151: 2296 (1993); Chothia and Lesk, J. Mol. Biol. 196:901 (1987), Carter et al., Proc. Natl. Acad. Sci. U.S.A. 89:4285 (1992); Presta et al., J. Immunol. 151:2623 (1993), Padlan, Molecular Immunology 28(4/5):489-498 (1991); Studnicka et al., Protein Engineering 7(6):805-814 (1994), Roguska et al., PNAS 91:969-973 (1994); PCT publication WO 91/09967, PCT/: US98/16280, US96/18978, US91/09630, US91/05939, US94/01234, GB89/01334, GB91/01134, GB92/01755; WO90/14443, WO90/14424, WO90/14430, EP 229246, EP 592,106; EP 519,596, EP 239,400, патенты США 5,565,332, 5,723,323, 5,976,862, 5,824,514, 5,817,483, 5,814,476, 5,763,192, 5,723,323, 5,766886, 5,714,352, 6,204,023, 6,180,370, 5,693,762, 5,530,101, 5,585,089, 5,225,539; 4,816,567, каждый из которых полностью включен в настоящее описание посредством отсылки, включая источники, цитируемые в них.

Другие типы библиотек могут состоять из фрагментов антител из источника генов, который неявным образом смещен в сторону клонов, которые связываются с антигеном. Таким образом, библиотеки "наивных антител" или "природных антител" получают из природных, неиммунизированных, перестроенных V-генов. Библиотеки "синтетических антител" конструируют полностью с применением *in vitro* методов, вводя области полной или специально подобранной вырожденности в CDR-области одного или более V-генов.

"Полусинтетические библиотеки" объединяют природное и синтетическое разнообразие и часто создаются с целью увеличить природное разнообразие с сохранением нужного уровня функционального разнообразия. Таким образом, такие библиотеки могут быть, например, созданы путем перетасовки природных CDR-областей (Soderlind et al., Nat. Biotechnol. 18:852-856 (2000)), или комбинирования перестроенных естественным образом CDR-последовательностей из человеческих В-клеток с разнообразием синтетических CDR1 и CDR2 (Hoet et al., Nat. Biotechnol. 23:455-38 (2005)). Настоящее описание охватывает применение библиотек наивных/природных, синтетических и полусинтетических антител или их любую комбинацию.

Термины "нумерация Кэбата", "определения Кэбата" и "обозначение Кэбата" в настоящем описании используются попеременно. Эти термины, которые известны в данной области техники, относятся к системе нумерации аминокислотных остатков, которые являются более вариабельными (т.е. гипервариабельными), чем другие аминокислотные остатки в вариабельных областях тяжелой и легкой цепей антитела или его антигенсвязывающего фрагмента (Kabat et al. (1971) Ann. NY Acad, Sci. 190:382-391, и Kabat, E. A., et al. (1991) Sequences of Proteins of Immunological Interest, Fifth Edition, U.S. Department of Health and Human Services, NIH Publication No. 91-3242). В случае вариабельной области тяжелой цепи гипервариабельный участок располагается в пределах аминокислотных положений 31-35 для CDR1, аминокислотных положений 50-65 для CDR2 и аминокислотных положений 95-102 для CDR3. В случае вариабельной области легкой цепи гипервариабельный участок располагается в пределах аминокислотных положений 24-34 для CDR1, аминокислотных положений 50-56 для CDR2 и аминокислотных положений 89-97 для CDR3.

При использовании в настоящей заявке термины "акцептор" и "акцепторное антитело" относятся к антителу или последовательности нуклеиновой кислоты, которые предоставляют или кодируют по меньшей мере 80%, по меньшей мере 85%, по меньшей мере 90%, по меньшей мере 95%, по меньшей мере 96%, по

меньшей мере 97%, по меньшей мере 98%, по меньшей мере 99% или 100% аминокислотных последовательностей одной или более каркасных областей. В некоторых вариантах осуществления термин "акцептор" относится к аминокислотной последовательности или последовательности нуклеиновой кислоты антитела, которая предоставляет или кодирует константную область(и). В еще одном варианте осуществления термин "акцептор" относится к аминокислотной последовательности или последовательности нуклеиновой кислоты антитела, которая предоставляет или кодирует одну или более каркасных областей и константную область(и). В определенном варианте осуществления термин "акцептор" относится к аминокислотной последовательности или последовательности нуклеиновой кислоты человеческого антитела, которая предоставляет или кодирует по меньшей мере 80%, предпочтительно, по меньшей мере 85%, по меньшей мере 90%, по меньшей мере 95%, по меньшей мере 98% или 100% аминокислотных последовательностей одной или более каркасных областей. В соответствии с этим вариантом осуществления акцептор может содержать по меньшей мере 1, по меньшей мере 2, по меньшей мере 3, по меньшей мере 4, по меньшей мере 5 или по меньшей мере 10 аминокислотных остатков, который не присутствует в одном или более определенных положениях человеческого антитела. Акцепторная каркасная область и/или акцепторная константная область(и) могут быть, например, получены из гена антитела зародышевой линии, зрелого гена антитела, функционального антитела (например, антител, известных в уровне техники, антител, находящихся в процессе разработки, или антител, доступных в продаже).

При использовании в настоящей заявке термин "CDR" относится к определяющей комплементарность области в переменных последовательностях антител. В каждой из переменных областей тяжелой цепи и легкой цепи существует три CDR-области, которые обозначены CDR1, CDR2 и CDR3, для каждой из переменных областей. Термин "набор CDR" при использовании в настоящей заявке относится к группе из трех CDR-областей, которые присутствуют в одной переменной области, способной связывать антиген. Точные границы этих CDR-областей были определены по-

разному согласно различным системам. Система, описанная Кэбатом (Kabat et al., Sequences of Proteins of Immunological Interest (National Institutes of Health, Bethesda, Md. (1987) и (1991)) не только предоставляет однозначную систему нумерации остатков, применимую к любой вариабельной области антитела, но также приводит точные границы остатков, определяющие эти три CDR-области. Эти CDR-области могут быть указаны как CDR-области Кэбата. Чотиа и коллеги (Chothia & Lesk, J. Mol. Biol. 196:901-917 (1987) и Chothia et al., Nature 342:877-883 (1989)) обнаружили, что некоторые субфрагменты в CDR-областях Кэбата принимают почти идентичные конформации пептидного скелета, несмотря на большое разнообразие на уровне аминокислотной последовательности. Эти субфрагменты были обозначены как L1, L2 и L3 или H1, H2 и H3, где "L" и "H" обозначают области легкой цепи и тяжелой цепи, соответственно. Эти области могут быть указаны как CDR-области Чотиа, которые имеют границы, которые перекрываются с CDR-областями Кэбата. Другие границы, определяющие CDR-области, перекрывающиеся с CDR-областями Кэбата, были описаны Падланом (Padlan et al., FASEB J. 9:133-139 (1995)) и Маккаллумом (MacCallum et al., J Mol Biol 262(5):732-45 (1996)). Другие определения границ CDR могут не совпадать с какой-либо из вышеуказанных систем, но, тем не менее, будут перекрываться с CDR-областями Кэбата, хотя они могут быть укорочены или удлинены с учетом предсказаний или экспериментальных данных, касающихся того, что некоторые остатки или группы остатков, или даже целые CDR-области не оказывают существенного влияния на связывание антигена. Используемые в настоящем документе способы могут использовать CDR-области, определенные в соответствии с любой из этих систем, хотя в предпочтительных вариантах осуществления используются CDR-области, определенные Кэбатом или Чотиа.

При использовании в настоящей заявке термин "канонический" остаток относится к остатку в CDR или каркасной области, который определяет конкретную каноническую структуру CDR, определенную Чотиа с соавт. (Chothia et al., J. Mol. Biol. 196:901-907 (1987); Chothia et al., J. Mol. Biol. 227:799 (1992)), включены

в настоящее описание посредством отсылки). Согласно Чотиа с соавт., важные части CDR-областей многих антител имеют почти идентичные конформации пептидного скелета, несмотря на большое разнообразие на уровне аминокислотной последовательности. Каждая каноническая структура определяет, прежде всего, набор углов вращения пептидного скелета для смежного сегмента аминокислотных остатков, формирующих петлю.

При использовании в настоящей заявке термины "донор" и "донорное антитело" относятся к антителу, предоставляющему одну или более CDR-областей. В предпочтительном варианте осуществления донорное антитело является антителом из биологического вида, отличного от антитела, из которого получены каркасные области. В контексте гуманизированного антитела термин "донорное антитело" относится к нечеловеческому антителу, предоставляющему одну или более CDR-областей.

При использовании в настоящей заявке термин "каркас" или "каркасная последовательность" относятся к оставшимся последовательностям вариабельной области при исключении CDR-областей. Поскольку точное определение CDR-последовательности может быть выполнено с помощью разных систем, значение каркасной последовательности подвергается соответственно разным интерпретациям. Шесть CDR-областей (CDR-L1, CDR-L2 и CDR-L3 легкой цепи и H1 CDR, H2 CDR и CDR-H3 тяжелой цепи) также делят каркасные области на легкой цепи и тяжелой цепи на четыре субобласти (FR1, FR2, FR3 и FR4) на каждой цепи, в которой CDR1 помещена между FR1 и FR2, CDR2 – между FR2 и FR3, и CDR3 – между FR3 и FR4. Без определения конкретных субобластей как FR1, FR2, FR3 или FR4, каркасная область, как указано другими, представляет собой объединенную FR в вариабельной области одной цепи природного иммуноглобулина. При использовании в настоящем описании FR представляет собой одну из четырех субобластей, и FR-области представляют собой две или более из четырех субобластей, составляющих каркасную область.

Человеческие акцепторные последовательности тяжелой цепи и легкой цепи известны в уровне техники. В одном варианте осуществления согласно настоящему описанию человеческие

акцепторные последовательности тяжелой цепи и легкой цепи выбраны из последовательностей, описанных в Таблице 3 и Таблице 4, раскрытых в патенте США 7,915,388, содержание которого включено в настоящее описание посредством отсылки.

При использовании в настоящей заявке термин "ген антитела зародышевой линии" или "фрагмент гена" относится к последовательности иммуноглобулина, кодируемой нелимфоидными клетками, которые не подверглись процессу созревания, который приводит к генетической перестройке и мутации для экспрессии конкретного иммуноглобулина. См., например, Shapiro et al., Crit. Rev. Immunol. 22(3): 183-200 (2002); Marchalonis et al., Adv Exp Med. Biol. 484:13-30 (2001). Одно из преимуществ, предоставляемых различными вариантами осуществления согласно настоящему описанию, обусловлено тем, что гены антитела зародышевой линии с более высокой вероятностью, чем зрелые гены антитела, будут сохранять существенную особенность структур аминокислотных последовательностей, характерных для представителей определенного вида, и, следовательно, с меньшей вероятностью будут определены из чужеродного источника при терапевтическом применении у данного вида.

При использовании в настоящей заявке термина "ключевые" остатки относится к определенным остаткам в вариабельной области, которые оказывают большее влияние на специфичность связывания и/или аффинность антитела, в особенности гуманизированного антитела. Ключевой остаток включает, без ограничения, одно или более следующего: остаток, смежный с CDR-областью, потенциальный сайт гликозилирования (может быть сайтом N- или O-гликозилирования), редкий остаток, остаток, способный к взаимодействию с антигеном, остаток, способный к взаимодействию с CDR-областью, канонический остаток, остаток контакта между вариабельной областью тяжелой цепи и вариабельной областью легкой цепи, остаток в зоне Вернье и остаток в области, которая перекрывается между определением CDR1 вариабельной области тяжелой цепи Чотиа и определением первой каркасной области тяжелой цепи Кэбата.

При использовании в настоящей заявке термин

"гуманизированное антитело" является антителом или его вариантом, производным, аналогом или фрагментом, который иммуноспецифично связывается с представляющим интерес антигеном и который включает каркасную (FR) область, по существу имеющую аминокислотную последовательность человеческого антитела, и определяющую комплементарность область (CDR), по существу имеющую аминокислотную последовательность нечеловеческого антитела. При использовании в настоящей заявке термин "по существу", применительно к CDR, относится к CDR-области, имеющей аминокислотную последовательность, которая по меньшей мере на 80%, предпочтительно по меньшей мере на 85%, по меньшей мере на 90%, по меньшей мере на 95%, по меньшей мере на 96%, по меньшей мере на 97%, по меньшей мере на 98% или по меньшей мере на 99% идентична аминокислотной последовательности CDR нечеловеческого антитела. Гуманизированное антитело включает по существу все из по меньшей мере одной, и, как правило, двух, переменных доменов (Fab, Fab', F(ab')₂, FabC, Fv), в которых все или по существу все CDR-области соответствуют CDR-областям из нечеловеческого иммуноглобулина (т.е. донорного антитела), и все или по существу все каркасные области являются каркасными областями из консенсусной последовательности человеческого иммуноглобулина. Предпочтительно, гуманизированное антитело также включает, по меньшей мере, часть константной области иммуноглобулина (Fc), как правило, из человеческого иммуноглобулина. В некоторых вариантах осуществления гуманизированное антитело содержит как легкую цепь, так и, по меньшей мере, переменный домен тяжелой цепи. Антитело также может включать CH1, шарнирную область, CH2, CH3 и CH4 области тяжелой цепи. В некоторых вариантах осуществления гуманизированное антитело содержит только гуманизированную легкую цепь. В некоторых вариантах осуществления гуманизированное антитело содержит только гуманизированную тяжелую цепь. В определенных вариантах осуществления гуманизированное антитело содержит только гуманизированный переменный домен легкой цепи и/или гуманизированную тяжелую

цепь.

Гуманизированное антитело может быть выбрано из любого класса иммуноглобулинов, включающего IgM, IgG, IgD, IgA и IgE, и из любого изотипа, включающего, без ограничения, IgG1, IgG2, IgG3 и IgG4. Гуманизированное антитело может включить последовательности больше чем одного класса или изотипа, и конкретные константные домены могут быть выбраны для оптимизации требуемых эффекторных функций с применением способов, известных в уровне техники.

Каркасные и CDR-области гуманизированного антитела не должны обязательно точно соответствовать исходным последовательностям, например, CDR донорного антитела или консенсусный каркас могут быть подвергнуты мутации с заменой, вставкой и/или делецией по меньшей мере одного аминокислотного остатка, чтобы остаток в CDR или каркасной области в данном сайте не соответствовал донорному антителу или консенсусному каркасу. В предпочтительном варианте осуществления такие мутации, тем не менее, не будут масштабными. Обычно по меньшей мере 80%, предпочтительно по меньшей мере 85%, более предпочтительно по меньшей мере 90% и наиболее предпочтительно по меньшей мере 95% остатков гуманизированного антитела будут соответствовать остаткам в исходных последовательностях FR и CDR. При использовании в настоящей заявке термин "консенсусный каркас" относится к каркасной области в консенсусной последовательности иммуноглобулина. При использовании в настоящей заявке термин "консенсусная последовательность иммуноглобулина" относится к последовательности, сформированной из наиболее часто присутствующих аминокислот (или нуклеотидов) в семействе родственных последовательностей иммуноглобулинов (см., например, Winnaker, From Genes to Clones (Verlagsgesellschaft, Weinheim, Germany 1987). В семействе иммуноглобулинов каждое положение в консенсусной последовательности занимает аминокислота, наиболее часто присутствующая в данном положении в семействе. Если две аминокислоты присутствуют одинаково часто, в консенсусную последовательность может быть включена любая из них.

В одном варианте осуществления согласно настоящему описанию гуманизированным антителом против IL-13 является 13C5.5. 13C5.5 имеет последовательности SEQ ID NO: 2 (вариабельная область тяжелой цепи) и SEQ ID NO: 3 (вариабельная область легкой цепи). См. также патент США 7,915,388, все содержание которого включено в настоящее описание посредством отсылки.

Вариабельная область тяжелой цепи 13C5.5 (SEQ ID NO: 2)

EVTLRESGPGGLVKPTQTLTLTCTLYGFSLSSTSDMGVDWIRQPPGKGLEWLAHIWDDVK
RYNPALKSRLTISKDTSKNQVVLKLTSDPVDATYYCARTVSSGYIYYAMDYWGQGTLLVTVSS

Вариабельная область легкой цепи 13C5.5 (SEQ ID NO: 3)

DIQMTQSPSSLSASVGDRVTISCRASQDIRNYLNWYQQKPGKAPKLLIFYTSKLSHSGVP
SRFSGSGSGTDYTLTISSLQPEDVATYYCQQGNTLPLTFGGGTKVEIK

13C5.5 представляет собой гуманизированное антитело, которое с высокой аффинностью связывается со спиралями А и D интерлейкина 13 (IL-13) (см. патентную публ. US 2014/0341913).

Другие репрезентативные примеры антител к IL-13 известны в уровне техники. В одном варианте осуществления антителом является 6A1, 3G4, тралокинумаб, лебрикизумаб, QAZ-576, IMA-638 или IMA-026 или их антигенсвязывающий фрагмент. Например, в Таблице 5 патента США 7,195,388 (содержание которого включено в настоящее описание посредством отсылки) предоставлен список аминокислотных последовательностей VH и VL областей предпочтительных антител против IL-13, которые будут применяться в композициях и/или способах согласно настоящему описанию. Эти выделенные CDR-последовательности антител против IL-13 образуют семейство IL-13 связывающих белков, выделенных в соответствии с настоящим описанием, и включают полипептиды, которые включают CDR-последовательности, перечисленные в Таблице 6 патента США 7,195,388 (содержание которого включено в настоящее описание посредством отсылки). Для создания и отбора CDR-областей согласно настоящему описанию, обладающих предпочтительной IL-13 связывающей и/или нейтрализующей активностью в отношении IL-13 и/или IL-13, могут применяться стандартные способы, известные в данной области, для создания связывающих белков согласно настоящему описанию и для оценки IL-13 и или IL-13 связывающих и/или нейтрализующих свойств таких связывающих белков, в том

числе, без ограничения перечисленными, способы, конкретно описанные в настоящем документе.

Антитела согласно настоящему описанию и их антигенсвязывающие аналоги являются нейтрализующими антителами. При использовании в настоящей заявке термин "нейтрализующий" относится к нейтрализации биологической активности цитокина, когда связывающий белок специфично связывает цитокин. Предпочтительно нейтрализующий связывающий белок является нейтрализующим антителом, связывание которого с IL-13 и/или IL-13 приводит к ингибированию биологической активности IL-13 и/или IL-13. Предпочтительно нейтрализующий связывающий белок связывает IL-13 и/или IL-13 и уменьшает биологическую активность IL-13 и/или IL-13 по меньшей мере приблизительно на 20%, 40%, 60%, 80%, 85% или больше. Ингибирование биологической активности IL-13 и/или IL-13 нейтрализующим связывающим белком может быть оценено при измерении одного или более индикаторов IL-13 и/или биологической активности IL-13, известных в уровне техники. Например, может быть измерено ингибирование индуцированной человеческим IL-13 продукции TARC (CCL-17) клетками А-549 (см. Пример 1.1.С в патенте США 7,915,388, который включен в настоящее описание посредством отсылки).

Термин "активность" включает такие активности, как специфичность связывания/аффинность антитела по отношению к антигену, например, антитела против IL-13, которое связывается с антигеном IL-13, и/или нейтрализующая активность антитела, например, антитела против IL-13, связывание которого с IL-13, например, ингибирует биологическую активность IL-13. Например, ингибирование индуцированной человеческим IL-13 продукции TARC (CCL-17) клетками А-549 (см. Пример 1.1.С патента США 7,915,388, который включен в настоящее описание посредством отсылки).

Термин "эпитоп" включает любую детерминанту полипептида, способную к специфичному связыванию с иммуноглобулином или Т-клеточным рецептором. В некоторых вариантах осуществления детерминанты эпитопов включают химически активные поверхностные группы молекул, таких как аминокислоты, сахарные боковые цепи, фосфорил или сульфонил, и, в некоторых вариантах осуществления,

могут иметь определенные трехмерные структурные особенности и/или специфические зарядовые свойства. Эпитоп представляет собой область антигена, которую связывает антитело. В некоторых вариантах осуществления антитело, как говорят, специфично связывает антиген, когда оно избирательно распознает свой антиген-мишень в сложной смеси белков и/или макромолекул.

Любой известный способ может применяться для обнаружения взаимодействия антитела-антигена. Например, поверхностный плазмонный резонанс (ППР) – оптическое явление, которое позволяет проводить анализ биоспецифичных взаимодействий при обнаружении изменений концентраций белков в матрице биосенсора, например, при использовании системы BIACORE (Pharmacia Biosensor, Piscataway, N.J.). См. Jonsson et al. (1993) *Ann. Biol. Clin.* 51:19-26; Jonsson et al. (1991) *Biotechniques* 11:620-627; Johnsson et al. (1995) *J. Mol. Recognit.* 8:125-131; и Johnsson, B., et al. (1991) *Anal. Biochem.* 198:268-277.

Антитела против IL-13, применяемые в рамках способов согласно настоящему описанию, могут обладать pH-зависимыми связывающими свойствами. Например, антитело против IL-13 для применения в способах согласно настоящему описанию может демонстрировать уменьшенное связывание с IL-13 при кислотном pH по сравнению с нейтральным pH. В альтернативе антитело против IL-13 согласно настоящему описанию может демонстрировать увеличенное связывание со своим антигеном при кислотном pH по сравнению с нейтральным pH. Выражение "кислотный pH" включает значения pH меньше чем приблизительно 6,2, например, приблизительно 6,0, 5,95, 5,9, 5,85, 5,8, 5,75, 5,7, 5,65, 5,6, 5,55, 5,5, 5,45, 5,4, 5,35, 5,3, 5,25, 5,2, 5,15, 5,1, 5,05, 5,0 или меньше. При использовании в настоящей заявке выражение "нейтральный pH" означает pH от приблизительно 7,0 до приблизительно 7,4. Выражение "нейтральный pH" включает значения pH приблизительно 7,0, 7,05, 7,1, 7,15, 7,2, 7,25, 7,3, 7,35 и 7,4.

В некоторых случаях "уменьшенное связывание с IL-13 при кислотном pH по сравнению с нейтральным pH" выражается в отношении значения K_D связывания антитела с IL-13 при кислотном

pH к значению K_D связывания антитела с IL-13 при нейтральном pH (или наоборот). Например, антитело или его антигенсвязывающий фрагмент могут рассматриваться, как демонстрирующие "уменьшенное связывание с IL-13 при кислотном pH по сравнению с нейтральным pH" в рамках настоящего описания, если антитело или его антигенсвязывающий фрагмент демонстрируют отношение K_D в кислотных/нейтральных условиях приблизительно 3,0 или больше. В некоторых примерах осуществления отношение K_D в кислотных/нейтральных условиях для антитела или антигенсвязывающего фрагмента согласно настоящему описанию может составлять приблизительно 3,0, 3,5, 4,0, 4,5, 5,0, 5,5, 6,0, 6,5, 7,0, 7,5, 8,0, 8,5, 9,0, 9,5, 10,0, 10,5, 11,0, 11,5, 12,0, 12,5, 13,0, 13,5, 14,0, 14,5, 15,0, 20,0, 25,0, 30,0, 40,0, 50,0, 60,0, 70,0, 100,0 или больше.

Антитела с pH-зависимыми связывающими свойствами могут быть получены, например, при скрининге популяции антител на уменьшенное (или увеличенное) связывание с конкретным антигеном при кислотном pH по сравнению с нейтральным pH. Кроме того, модификации антигенсвязывающего домена на уровне аминокислот могут давать антитела с pH-зависимыми свойствами. Например, при замене одной или более аминокислот антигенсвязывающего домена (например, в CDR) остатком гистидина может быть получено антитело с уменьшенным связыванием антигена при кислотном pH по сравнению с нейтральным pH. При использовании в настоящей заявке выражение "кислотный pH" означает pH 6,0 или меньше.

Вышеуказанные антитела могут быть конъюгированы с другими молекулами и/или средствами для достижения нужных свойств, например, физиологической стабильности, увеличенного периода полувыведения, увеличенной биодоступности и т.д. Термин "конъюгат антитела" относится к связывающему белку, такому как антитело, химически соединенному со второй химической молекулой, такой как терапевтическое или цитотоксическое средство. В других случаях химическая молекула может быть диагностическим средством, например, радиоизотопным лигандом. Термин "средство" используется в настоящем описании для обозначения химического соединения, смеси химических соединений, биологической

макромолекулы или экстракта, полученного из биологических материалов. Предпочтительно терапевтические или цитотоксические средства включают, без ограничения перечисленным, коклюшный токсин, таксол, цитохалазин В, грамицидин D, бромистый этидий, эметин, митомицин, этопозид, тенопозид, винкристин, винбластин, колхицин, доксорубицин, даунорубицин, дигидроксиантрациндион, митоксантрон, митрамицин, актиномицин D, 1-дегидротестостерон, глюкокортикоиды, новокаин, тетракаин, лидокаин, пропранолол и пурамицин, а также их аналоги или гомологи.

Термины "регулирует" и "модулирует" используются попеременно и, при использовании в настоящей заявке, относятся к изменению активности представляющей интерес молекулы (например, биологической активности IL-13). Модуляция может быть увеличением или уменьшением величины некоторой активности или функции представляющей интерес молекулы. Примеры активности и функции молекулы включают, без ограничения, связывающие свойства, ферментативную активность, активацию клеточного рецептора и передачу сигналов.

Таким образом, термин "модулятор" при использовании в настоящей заявке является соединением, способным изменять активность или функцию представляющей интерес молекулы (например, биологическую активность IL-13). Например, модулятор может вызывать увеличение или уменьшение величины некоторой активности или функции молекулы по сравнению с величиной активности или функции, наблюдаемой в отсутствие модулятора. В некоторых вариантах осуществления модулятор является ингибитором, который уменьшает величину по меньшей мере одной активности или функции молекулы. Примеры ингибиторов включают, без ограничения, белки, пептиды, антитела, пептитела, углеводы или малые органические молекулы. Пептитела описаны, например, в WO 01/83525.

Термин "агонист" при использовании в настоящей заявке относится к модулятору, который при контакте с представляющей интерес молекулой вызывает увеличение величины некоторой активности или функции молекулы по сравнению с величиной активности или функции, наблюдаемой в отсутствие агониста.

Конкретные представляющие интерес агонисты могут включать, без ограничения, полипептиды IL-13 или полипептиды, нуклеиновые кислоты, углеводы или любые другие молекулы, которые связываются с IL-13.

Термин "антагонист" или "ингибитор" при использовании в настоящей заявке относится к модулятору, который при контакте с представляющей интерес молекулой вызывает уменьшение величины некоторой активности или функции молекулы по сравнению с величиной активности или функции, наблюдаемой в отсутствие антагониста. Конкретные представляющие интерес антагонисты включают антагонистов, которые блокируют или модулируют биологическую или иммунологическую активность IL-13 и/или IL-13v. Антагонисты и ингибиторы IL-13 и/или IL-13v могут включать, без ограничения, белки; нуклеиновые кислоты, углеводы или любые другие молекулы, которые связываются с IL-13 или IL-13v.

Термин "ингибирует связывание с рецептором" относится к способности связывающего белка препятствовать связыванию IL-13 с одним или более его рецепторами. Такое ингибирование связывания с рецептором может приводить к уменьшению или устранению биологической активности, опосредуемой связыванием IL-13 со своим рецептором или рецепторами.

При использовании в настоящей заявке термин "эффективное количество" относится к количеству антитела или его антигенсвязывающего фрагмента, которое является достаточным для уменьшения или снижения тяжести и/или продолжительности нарушения или одного или более его симптомов, предотвращает прогрессирование нарушения, вызывает регрессию нарушения, предотвращает рецидив, развитие, начало или прогрессию одного или более симптомов, связанных с нарушением, обнаруживает нарушение или увеличивает или улучшает профилактический или терапевтический эффект (ы) другой терапии (например, профилактического или терапевтического средства).

А. Фармацевтические композиции

Настоящее описание включает способы, которые включают введение антитела к IL-13 или его антигенсвязывающего фрагмента субъекту, где антитело к IL-13 или его антигенсвязывающий

фрагмент содержатся в фармацевтической композиции. Фармацевтические композиции могут быть изготовлены с подходящими носителями, вспомогательными веществами и другими средствами, которые обеспечивают подходящий перенос, доставку, переносимость и т.п. Множество подходящих лекарственных форм можно найти в референснике, известном всем химикам-фармацевтам: Remington's Pharmaceutical Sciences, Mack Publishing Company, Easton, Pa. Эти лекарственные формы включают, например, порошки, пасты, мази, гели, воска, масла, липиды, содержащие липид (катионный или анионный) везикулы (такие как LIPOFECTIN™), ДНК-конъюгаты, безводные абсорбирующие пасты, эмульсии масло в воде и вода в масле, эмульсии карбовакс (полиэтиленгликоли разной молекулярной массы), полутвердые гели и полутвердые смеси, содержащие карбовакс. См. также Powell et al., "Compendium of excipients for parenteral formulations" PDA (1998) J Pharm Sci Technol 52:238-311.

Различные системы доставки известны и могут применяться для введения фармацевтической композиции, например, инкапсулирование в липосомах, микрочастицах, микрокапсулах, рекомбинантные клетки, способные экспрессировать мутантные вирусы, рецептор-опосредованный эндоцитоз (см., например, Wu et al., 1987, J. Biol. Chem. 262: 4429-4432). Способы введения включают, без ограничения перечисленными, внутрикожный, внутримышечный, внутривенный, подкожный, интраназальный, эпидуральный и пероральный пути. Композицию могут вводить любым удобным путем, например, путем инфузии или болюсной инъекции, абсорбции через эпителиальные или слизисто-кожные выстилки (например, слизистую оболочку полости рта, прямой кишки и кишечника, и т.д.) и могут вводить вместе с другими биологически активными средствами.

Фармацевтическую композицию могут доставлять подкожно или внутривенно с помощью стандартной иглы и шприца. Кроме того, в отношении подкожной доставки, при доставке фармацевтической композиции может легко найти применение шприц-ручка. Такая шприц-ручка может быть устройством многоразового или одноразового применения. В шприц-ручке многоразового применения,

как правило, применяется сменный картридж, который содержит фармацевтическую композицию. После полного введения содержащейся в картридже фармацевтической композиции и опорожнения картриджа, пустой картридж можно легко утилизировать и заменить новым картриджем, который содержит фармацевтическую композицию. После этого шприц-ручку можно использовать повторно. В шприц-ручке одноразового применения нет сменного картриджа. То есть шприц-ручка одноразового применения предварительно заполнена фармацевтической композицией, находящейся в резервуаре внутри устройства. После израсходования содержащейся в резервуаре фармацевтической композиции все устройство утилизируют.

В некоторых ситуациях фармацевтическую композицию можно доставлять в системе с контролируемым высвобождением. В одном варианте осуществления может использоваться насос. В другом варианте осуществления могут использоваться полимерные материалы; см., *Medical Applications of Controlled Release*, Langer and Wise (eds.), 1974, CRC Pres., Boca Raton, Fla. В другом варианте осуществления система с контролируемым высвобождением может быть помещена в непосредственной близости от мишени композиции, что требует введения только части системной дозы (см., например, Goodson, 1984, в: *Medical Applications of Controlled Release*, выше, vol. 2, pp. 115-138). Другие системы с контролируемым высвобождением обсуждаются в обзоре Langer, 1990, *Science* 249:1527-1533.

Инъекционные препараты могут включать лекарственные формы для внутривенных, подкожных, внутрикожных и внутримышечных инъекций, капельных инфузий и т.д. Такие инъекционные препараты могут быть изготовлены известными методами. Например, инъекционные препараты могут быть изготовлены, например, путем растворения, суспендирования или эмульгирования антигена или его соли, описанных выше, в стерильной водной среде или масляной среде, обычно используемой для инъекций. В качестве водной среды для инъекций используют, например, физиологический раствор, изотонический раствор, содержащий глюкозу и другие вспомогательные вещества, и т.д., которые можно использовать в комбинации с соответствующим солюбилизующим веществом, таким

как спирт (например, этанол), полиспирт (например, пропиленгликоль, полиэтиленгликоль), неионогенное поверхностно-активное вещество [например, полисорбат 80, HCO-50 (аддукт полиоксиэтилена (50 моль) и гидрогенизированного касторового масла)] и т.д. В качестве масляной среды используют, например, кунжутное масло, соевое масло и т.д., которые могут использоваться в комбинации с солюбилизующим средством, таким как бензилбензоат, бензиловый спирт и т.д. Полученную таким образом инъекционную форму предпочтительно фасуют в подходящую ампулу.

Предпочтительно фармацевтические композиции для перорального или парентерального применения, описанные выше, изготавливают в виде лекарственных форм в однократной дозе, подходящих для коррекции дозы активных ингредиентов. Такие лекарственные формы в однократной дозе включают, например, таблетки, пилюли, капсулы, препараты для инъекций (ампулы), суппозитории и т.д.

Примеры фармацевтических композиций, включающих антитело против IL-13, которые могут применяться в рамках настоящего описания, раскрыты, например, в публикации заявки на патент США 2012/0097565, все содержание которой прямо включено в настоящее описание посредством отсылки.

В настоящем описании предложена фармацевтическая композиция, включающая одно или более вышеуказанных антител к IL-13 и их антигенсвязывающих фрагментов и фармацевтически приемлемый носитель. Кроме того, в подобном варианте осуществления в настоящем описании предложена диагностическая композиция, включающая одно или более вышеуказанных антител к IL-13 и их антигенсвязывающих фрагментов и множество реактивов, буферов и носителей для диагностического исследования. Согласно данному аспекту фармацевтическая композиция может быть изготовлена для внутривенного введения, подкожного введения, внутрибрюшинного введения или внутримышечного введения. Также, согласно данному аспекту, фармацевтическая композиция может быть изготовлена для подкожного введения в виде микроиглового пластыря. Фармацевтические композиции могут быть изготовлены для

парентерального введения путем болюсной инъекции или поэтапной перфузии в течение некоторого периода времени. Диагностическая композиция может быть изготовлена для *in vitro*, *in vivo* или *ex vivo* применения.

Примеры средств, используемых при изготовлении вышеуказанных антител к IL-13 и их антигенсвязывающих частей в форме фармацевтических композиций и/или диагностических композиций, приведены в публикации заявки на патент США 2014/0341913, которая включена в настоящее описание посредством отсылки. В частности, примеры средств, применяемых при изготовлении вышеуказанных антител к IL-13 и их антигенсвязывающих частей в форме фармацевтических композиций для лечения ЭоЭ, приведены в публикации заявки на патент США 2015/0017176, которая включена в настоящее описание посредством отсылки.

В. Доза и способ введения

Количество антитела к IL-13 или его антигенсвязывающего фрагмента, вводимое субъекту согласно способам настоящего описания, обычно является терапевтически эффективным количеством. При использовании в настоящей заявке фраза "терапевтически эффективное количество" означает количество антитела к IL-13 или его антигенсвязывающего фрагмента, которое приводит к одному или более следующего: (a) уменьшение тяжести или продолжительности симптома эозинофильного эзофагита; (b) снижение количества эозинофилов в пищеводе; (c) предотвращение или уменьшение тяжести аллергической реакции; и (d) уменьшение применения или потребности в обычной противоаллергической терапии (например, уменьшение или исключение применения антигистаминных средств, противоконгестивных средств, назальных или ингаляционных стероидов, анти-IgE терапии, адреналина и т.д.).

В случае антитела против IL-13 или его антигенсвязывающего фрагмента в настоящем изобретении представлены неожиданные результаты клинического испытания фазы II, демонстрирующие, что терапевтически эффективным является от приблизительно 180 мг до приблизительно 360 мг антитела или его антигенсвязывающего

фрагмента, вводимые подкожно по схеме введения раз в неделю. В одном варианте осуществления терапевтически эффективное количество составляет приблизительно 180 мг антитела или его антигенсвязывающего фрагмента. В другом варианте осуществления терапевтически эффективное количество составляет приблизительно 360 мг антитела или его антигенсвязывающего фрагмента. В одном варианте осуществления терапевтически эффективное количество может составлять приблизительно 150 мг, приблизительно 160 мг, приблизительно 170 мг, приблизительно 180 мг, приблизительно 190 мг, приблизительно 200 мг, приблизительно 210 мг, приблизительно 220 мг, приблизительно 230 мг, приблизительно 240 мг, приблизительно 250 мг, приблизительно 260 мг, приблизительно 270 мг, приблизительно 280 мг, приблизительно 290 мг, приблизительно 300 мг, приблизительно 310 мг, приблизительно 320 мг, приблизительно 330 мг, приблизительно 340 мг, приблизительно 350 мг, приблизительно 360 мг, приблизительно 370 мг, приблизительно 380 мг, приблизительно 390 мг, приблизительно 400 мг или больше антитела против IL-13 или его антигенсвязывающего фрагмента. В другом варианте осуществления терапевтически эффективное количество составляет от приблизительно 160 мг до приблизительно 200 мг антитела или его антигенсвязывающего фрагмента. В другом варианте осуществления терапевтически эффективное количество составляет от приблизительно 340 мг до приблизительно 380 мг антитела или его антигенсвязывающего фрагмента. В другом варианте осуществления терапевтически эффективное количество составляет от приблизительно 160 мг до приблизительно 200 мг антитела или его антигенсвязывающего фрагмента. В другом варианте осуществления терапевтически эффективное количество составляет от приблизительно 160 мг до приблизительно 200 мг, от приблизительно 170 мг до приблизительно 210 мг, от приблизительно 180 мг до приблизительно 220 мг, от приблизительно 190 мг до приблизительно 230 мг, от приблизительно 200 мг до приблизительно 240 мг, от приблизительно 210 мг до приблизительно 250 мг, от приблизительно 220 мг до приблизительно 260 мг, от приблизительно 230 мг до приблизительно 270 мг, от

приблизительно 240 мг до приблизительно 280 мг, от
 приблизительно 250 мг до приблизительно 290 мг, от
 приблизительно 260 мг до приблизительно 300 мг, от
 приблизительно 270 мг до приблизительно 310 мг, от
 приблизительно 280 мг до приблизительно 320 мг, от
 приблизительно 290 мг до приблизительно 330 мг, от
 приблизительно 300 мг до приблизительно 340 мг, от
 приблизительно 310 мг до приблизительно 350 мг, от
 приблизительно 320 мг до приблизительно 360 мг, от
 приблизительно 330 мг до приблизительно 370 мг или от
 приблизительно 340 мг до приблизительно 380 мг антитела или его
 антигенсвязывающего фрагмента.

В одном варианте осуществления композицию согласно
 настоящему описанию вводят однократно. В другом варианте
 осуществления композицию вводят раз в неделю. В другом варианте
 осуществления композицию вводят в течение двух недель. В другом
 варианте осуществления композицию вводят в течение трех недель.
 В другом варианте осуществления композицию вводят в течение
 четырех недель, пяти недель, шести недель, семи недель, восьми
 недель, девяти недель, десяти недель, одиннадцати недель, трех
 месяцев, четырех месяцев, пяти месяцев, шести месяцев, семи
 месяцев, восьми месяцев, девяти месяцев, десяти месяцев,
 одиннадцати месяцев, двенадцати месяцев, тринадцати месяцев,
 четырнадцати месяцев, пятнадцати месяцев, шестнадцати месяцев,
 семнадцати месяцев, восемнадцати месяцев, девятнадцати месяцев,
 двадцати месяцев, двадцати одного месяца, двадцати двух месяцев,
 двадцати трех месяцев, двух лет, трех лет, четырех лет, пяти
 лет, десяти лет, в течение всей продолжительности болезни или в
 течение всей жизни субъекта.

В одном варианте осуществления композицию вводят подкожно.
 В другом варианте осуществления композицию вводят внутривенно. В
 одном варианте осуществления композицию вводят внутривенно при
 одном введении с последующим еженедельным подкожным введением. В
 одном варианте осуществления первое введение антитела или его
 антигенсвязывающего фрагмента осуществляют в дозе 5 мг/кг
 внутривенно с последующим еженедельным подкожным введением

антитела или его антигенсвязывающего фрагмента в дозе 180 мг. В другом варианте осуществления первое введение антитела или его антигенсвязывающего фрагмента осуществляют в дозе 10 мг/кг внутривенно с последующим еженедельным подкожным введением антитела или его антигенсвязывающего фрагмента в дозе 360 мг.

Доза фармацевтических композиций может быть изменена в зависимости от возраста, пола, состояния здоровья и веса реципиента, типа параллельного лечения, если таковое имеется, частоты лечения и природы желаемого эффекта. Лекарственная форма, используемая в качестве доклинической и клинической терапии или в клинической диагностике, может быть изготовлена специалистами с применением общепринятых принципов диагностики и лечения. Диапазоны дозы для композиций могут быть достаточно большими, чтобы оказать требуемое воздействие. Аналогичным образом, доза диагностической композиции может быть изменена в зависимости от природы диагноза, например, применения *in vitro* или *in vivo*. Способы включения антител к IL-13 и их антигенсвязывающих фрагментов в диагностические средства, например, получение комплекса антитела с диагностическим средством, выбранным из радиоизотопной метки, колориметрической метки, флуоресцентной метки, хемилюминесцентной метки, ферментной метки и иммуногенной метки, известны в уровне техники.

Вышеуказанные композиции и фармацевтические препараты могут быть упакованы в форме наборов. Термин "набор" при использовании в настоящем описании относится к упакованному продукту, включающему компоненты, с которыми предполагают вводить антитело против IL-13 согласно настоящему описанию для лечения связанного с IL-13 нарушения. Набор предпочтительно включает коробку или контейнер, который содержит компоненты набора. На коробку или контейнер нанесена этикетка или протокол, утвержденный Управлением по санитарному надзору за качеством пищевых продуктов и медикаментов США. Коробка или контейнер содержат компоненты согласно настоящему описанию, которые предпочтительно содержатся в пластмассовых, полиэтиленовых, полипропиленовых, этиленовых или пропиленовых емкостях. Емкости могут быть

пробирками с крышками или флаконами. Набор также может включать инструкции по применению антитела против IL-13.

С. Комбинированная терапия

Термин "комбинированная терапия" при использовании в настоящей заявке относится к введению двух или более терапевтических веществ, например, антитела против IL-13 и другого средства. Другое лекарственное средство(а) могут вводить одновременно с, до или после введения антитела против IL-13. В частности, дополнительное средство является средством, которое может применяться при диагностике и/или терапии эозинофильных нарушений. В особенности, дополнительным средством является средство, которое может применяться в терапии/диагностике эозинофильных нарушений со стороны желудочно-кишечного тракта (EGID).

В контексте диагностики и/или терапии EGID, дополнительное средство может быть выбрано из группы, состоящей из: терапевтического средства, визуализационного средства, цитотоксического средства, ингибитора ангиогенеза, ингибитора киназ, блокатора костимулирующей молекулы, блокатора молекулы адгезии, антитела против цитокина или его функционального фрагмента; метотрексата, циклоспорина, рапамицина, FK506, детектируемой метки или репортера, антагониста ФНО, противоревматического средства, миорелаксанта, наркотического средства, нестероидного противовоспалительного средства (НПВС), анальгетика, анестетика, седативного средства, местного анестетика, нервно-мышечного блокатора, противомикробного средства, противопсориатического средства, кортикостероида, анаболического стероида, эритропоэтина, иммунизации, иммуноглобулина, иммунодепрессанта, гормона роста, гормонозаместительного средства, радиофармацевтического средства, антидепрессанта, нейролептика, стимулятора, средства для лечения астмы, бета-агониста, ингаляционного стероида, перорального стероида, эпинефрина или аналога, цитокина и антагониста цитокина.

В частности, в контексте терапии EGID, дополнительное

средство выбрано из группы, состоящей из ингибитора IL-1 β , ингибитора IL-5, ингибитора IL-9, ингибитора IL-17, ингибитора IL-25, ингибитора ФНО- α , ингибитора эотаксина-3, ингибитора IgE, ингибитора простагландина D2, иммунодепрессанта, кортикостероида, глюкокортикоида, ингибитора протонной помпы, НПВС, средства для удаления аллергенов и средства, способствующего контролю диеты.

Термин "комбинация", как во фразе "первое средство в комбинации со вторым средством", включает совместное введение первого средства и второго средства, которое, например, может быть растворено или смешано в том же фармацевтически приемлемом носителе, или введение первого средства с последующим введением второго средства, или введение второго средства с последующим введением первого средства. Настоящее описание, таким образом, включает способы комбинированного терапевтического лечения и комбинированные фармацевтические композиции.

Термин "параллельный", как во фразе "параллельное терапевтическое лечение", включает введение средства в присутствии второго средства. Способ параллельного терапевтического лечения включает способы, в которых первое, второе, третье или дополнительные средства вводят совместно. Способ параллельного терапевтического лечения также включает способы, в которых первое или дополнительные средства вводят в присутствии второго или дополнительных средств, где второе или дополнительные средства, например, могли вводить ранее. Способ параллельного терапевтического лечения могут поэтапно выполнять разные исполнители. Например, один исполнитель может вводить субъекту первое средство, и второй исполнитель может вводить субъекту второе средство, при этом этапы введения могут выполнять в одновременно или почти одновременно, или в разное время, при условии, что первое средство (и дополнительные средства) после введения находится в присутствии второго средства (и дополнительных средств). Исполнитель и субъект могут быть одним и тем же лицом (например, человеком).

II. Нарушения, при которых активность IL-13 оказывает

негативное влияние

При использовании в настоящей заявке термин "нарушение, при котором активность IL-13 оказывает негативное влияние" должен включать заболевания и другие нарушения, при которых присутствие IL-13 у субъекта, страдающего нарушением, как было показано, ответственно или подозревается в качестве ответственного за патофизиологию нарушения, или является фактором, который способствует ухудшению нарушения. В одном варианте осуществления нарушение, при котором активность IL-13 оказывает негативное влияние, является астмой, например, легкой астмой или астмой средней тяжести. В другом варианте осуществления нарушение, при котором активность IL-13 оказывает негативное влияние, является эозинофильным эзофагитом (ЭоЭ).

Таким образом, нарушение, при котором активность IL-13 оказывает негативное влияние, является нарушением, при котором снижение активности IL-13, как ожидают, приведет к облегчению симптомов и/или уменьшит прогрессирование нарушения. Такие нарушения могут быть подтверждены, например, по повышению концентрации IL-13 в биологической жидкости субъекта, страдающего нарушением (например, повышению концентрации IL-13 в сыворотке, плазме, синовиальной жидкости и т.д. у субъекта), которое может быть обнаружено, например, при использовании антитела против IL-13, как описано выше. Неограничивающие примеры нарушений, которые можно лечить с применением антител согласно изобретению, включает астму, например, легкую астму или астму средней тяжести, эозинофильный эзофагит, а также нарушения, обсуждаемые в разделах ниже, которые относятся к фармацевтическим композициям антител согласно изобретению.

IL-13 играет ключевую роль в качестве фактора, вызывающего патологические ответы, связанные с астмой и ЭоЭ. Впрочем, другие медиаторы различных иммунологических путей также участвуют в патогенезе заболевания, и блокирование этих медиаторов, в дополнение к IL-13, может обеспечить дополнительную терапевтическую эффективность.

А. Эозинофильные нарушения, такие как эозинофильный эзофагит (ЭоЭ)

В одном варианте осуществления эозинофильное нарушение, которое можно лечить с применением антител против IL-13 и их антигенсвязывающих фрагментов, раскрытых в настоящем описании, является эозинофильным нарушением со стороны желудочно-кишечного тракта (EGID). Эозинофильные нарушения со стороны желудочно-кишечного тракта определены как нарушения, которые избирательно поражают желудочно-кишечный тракт, с большим количеством эозинофилов в очаге воспаления в отсутствие известных причин эозинофилии (например, реакции на лекарственные средства, паразитарные инфекции и злокачественное новообразование). Примеры нарушений EGID, которые можно лечить композициями согласно настоящему описанию (совокупно называемых "нарушения согласно настоящему описанию"), включают, без ограничения перечисленными, эозинофильный эзофагит (ЭоЭ), эозинофильный гастрит (ЭоГ), эозинофильный дуоденит (ЭоД), эозинофильный еунит (ЭоЕ), эозинофильный илеит (ЭоИ) и эозинофильный колит (ЭоК).

Вышеуказанные заболевания могут присутствовать у субъектов по отдельности или вместе. Частота диагноза может изменяться в зависимости от возраста, пола, расы и других соответствующих наследственных факторов и/или факторов внешней среды. Например, эозинофильный эзофагит (аллергический эзофагит), возможно, является наиболее распространенным EGID, поражающим примерно 1% популяции. ЭоЭ – аллергическое воспалительное заболевание пищевода, которое включает инфильтрацию эозинофилов (Arora et al., *Gastroenterology and Hepatology*, vol. 2, no. 7, pp. 523-530 (2004)). С другой стороны, эозинофильный гастроэнтерит (ЭоГ) является редким и гетерогенным состоянием, характеризующимся очаговой или диффузной эозинофильной инфильтрацией в ткани желудочно-кишечного тракта, например, ткани, выстилающие желудок, тонкую кишку и толстую кишку (Whitaker et al., *Eur J Gastroenterol Hepatol.*, 16(4):407-9 (2004)). Эозинофильный дуоденит (ЭоД) наиболее часто наблюдается у пациентов детского возраста и характеризуется эозинофильным воспалением тонкой кишки, которое приводит к продукции лейкотриенов (Gaertner et al., *Gastroenterology Research and Practice*, Article ID 857508 (2011)). Эозинофильный илеит (ЭоИ) характеризуется массовой

инфильтрацией эозинофилов и тучных клеток в подвздошную кишку и часто характеризуется перфорацией и ремоделированием стенки кишечника (Lombardi et al., Allergy, 62, 1343-1345 (2011)). Эозинофильный еунит (ЭоЕ) – редкое нарушение, характеризующееся инфильтрацией эозинофилов в кишечник, и характеризуется болью в животе и симптомами нарушения проходимости с сопутствующей потерей веса (Caliskan et al., Langenbecks Arch Surg., 395:99-101 (2010)).

"Эозинофильный эзофагит" (ЭоЭ) при использовании в настоящей заявке относится к воспалительному заболеванию, характеризующемуся патологическим эозинофильным воспалением в пищеводе и дисфункцией пищевода. Основные симптомы ЭоЭ включают, без ограничения перечисленными, боль в груди и боль в животе, дисфагию, изжогу, отказ от еды, рвоту и затрудненное прохождение пищи. Клиническая патология ЭоЭ характеризуется присутствием гребней или трахеоподобных колец в стенке пищевода и эозинофильной инфильтрации в слизистой оболочке пищевода. ЭоЭ в настоящее время диагностируется с помощью эндоскопии пищевода, сопровождаемой микроскопическим и биохимическим исследованием слизистой оболочки пищевода. ЭоЭ может быть классифицирован как аллергический или неаллергический, в зависимости от статуса субъекта. В одном варианте осуществления способы, раскрытые в настоящем документе, могут применяться для лечения аллергического ЭоЭ. В другом варианте осуществления способы, раскрытые в настоящем документе, могут применяться для лечения неаллергического ЭоЭ.

При использовании в настоящей заявке термины "лечить", "лечение" и т.п. означают облегчение симптомов, устранение этиологии симптомов на временной или постоянной основе или предотвращение или замедление появления симптомов эозинофильного воспаления в пищеводе. В некоторых вариантах осуществления настоящие способы могут применяться для уменьшения числа симптомов или показаний, связанных с эозинофильным нарушением, например ЭоЭ. Конкретные варианты согласно настоящему описанию относятся к способам лечения или уменьшения тяжести по меньшей мере одного симптома или показания, связанного с эозинофильным

нарушением.

В таких вариантах осуществления настоящие способы могут применяться для лечения или уменьшения тяжести по меньшей мере одного симптома или показания эозинофильного нарушения со стороны желудочно-кишечного тракта (EGID). В частности, нарушение EGID выбрано из группы, состоящей из эозинофильного эзофагита (ЭоЭ), эозинофильного гастрита (ЭоГ), эозинофильного дуоденита (ЭоД), эозинофильного еунита (ЭоЕ), эозинофильного илеита (ЭоИ) и эозинофильного колита (ЭоК). Симптомы или показания, которые можно лечить в соответствии с этим вариантом осуществления, включают, без ограничения перечисленными, эозинофильную инфильтрацию, ремоделирование ЖКТ, перфорацию, воспаление, блокаду кишечной перистальтики, запор, боль в животе, потерю веса и т.п.

В частности, настоящие способы могут применяться для лечения или уменьшения тяжести по меньшей мере одного симптома или показания эозинофильного эзофагита (ЭоЭ). Симптомы или показания, связанные с ЭоЭ, которые можно лечить в соответствии с этим вариантом осуществления, включают, без ограничения перечисленными, воспаление пищевода, утолщение стенки пищевода, появление трахеоподобных колец или гребней в пищеводе, боли в груди и животе, отказ от еды, рвоту, дисфагию и затрудненное прохождение пищи.

В этих вариантах осуществления терапевтические композиции согласно настоящему описанию вводят субъектам, нуждающимся в таких композициях. При использовании в настоящей заявке выражение "нуждающийся в этом субъект" означает человека или не относящегося к человеку млекопитающего, которые демонстрируют один или более симптомов или показаний эозинофильного нарушения, и/или у которых было диагностировано эозинофильное нарушение. В частности, субъект демонстрирует один или более симптомов или показаний, связанных с EGID, где EGID выбрано из группы, состоящей из ЭоЭ, ЭоГ, ЭоД, ЭоИ, ЭоЕ и ЭоК. В особенности, субъект демонстрирует один или более симптомов или показаний, связанных с эозинофильным эзофагитом (ЭоЭ).

В некоторых вариантах осуществления способы согласно

настоящему описанию могут применяться для лечения субъектов, которые демонстрируют повышенные уровни одного или более EGID-ассоциированных маркеров. Например, способы согласно настоящему описанию включают лечение субъектов с повышенными уровнями IgE в сыворотке (аллергенспецифичного IgE и/или общего пула IgE) или повышенными уровнями эотаксина-3. В других вариантах осуществления субъекты могут демонстрировать другие физиологические маркеры, такие как, например, повышенную экспрессию провоспалительных медиаторов, таких как тучные клетки, повышенную эозинофильную инфильтрацию слизистой оболочки, утолщение эпителиальной выстилки, дисфагию, затрудненное прохождение пищи, боль в груди и животе или их комбинацию. В одном варианте осуществления повышенный уровень является двукратным увеличением экспрессии маркера по сравнению с контрольным уровнем маркера у субъекта, не имеющего ЭоЭ. В одном варианте осуществления повышенный уровень является 3-кратным, 4-кратным или 5-кратным увеличением экспрессии маркера по сравнению с контрольным уровнем маркера у субъекта, не имеющего ЭоЭ.

В вариантах осуществления, направленных на терапию ЭоЭ, способы согласно настоящему описанию включают лечение субъектов с повышенными уровнями ЭоЭ-ассоциированных маркеров. Примеры ЭоЭ-ассоциированных маркеров включают, без ограничения перечисленными, например, молекулу, выбранную из группы, состоящей из эозинофилов пищевода, эотаксина-3, периостина, IgE сыворотки, IL-13, IL-5, регулируемого тимусом и активацией хемокина (TARC) сыворотки, тимусного стромального лимфопоэтина (TSLP), эозинофильного катионного белка (ECP) сыворотки и эозинофильного нейротоксина (EDN). Другие соответствующие ЭоЭ-ассоциированные маркеры включают, например, количество ≥ 15 эозинофилов в поле зрения под большим увеличением (ПЗБУ) в пищеводе, повышенное количество периферических эозинофилов (>300 клеток/мкл) или повышенный IgE сыворотки (>150 кЕ/л) или их комбинацию. В одном варианте осуществления повышенный уровень является двукратным увеличением экспрессии маркера по сравнению

с контрольным уровнем маркера у субъекта, не имеющего ЭоЭ. В одном варианте осуществления повышенный уровень является 3-кратным, 4-кратным или 5-кратным увеличением экспрессии маркера по сравнению с контрольным уровнем маркера у субъекта, не имеющего ЭоЭ.

В одном варианте осуществления субъект или пациент является животным, предпочтительно млекопитающим или птицей. Наиболее предпочтительно субъект выбран из группы, состоящей из людей, собак, кошек, свиней, коров, буйволов и лошадей. Наиболее предпочтительно субъект является пациентом.

В некоторых вариантах осуществления способы настоящего описания могут применяться для лечения эозинофильного нарушения (например, ЭоЭ) у детей возрастом меньше 3 лет. Например, настоящие способы могут применяться для лечения младенцев возрастом меньше 1 месяца, 2 месяцев, 3 месяцев, 4 месяцев, 5 месяцев, 6 месяцев, 7 месяцев, 8 месяцев, 9 месяцев, 10 месяцев, 11 месяцев или меньше 12 месяцев. В других вариантах осуществления способы согласно настоящему описанию могут применяться для лечения детей возрастом больше 3 лет, больше 4 лет, 5 лет, 6 лет, 7 лет, 8 лет, 9 лет, 10 лет, 11 лет, 12 лет, 13 лет, 14 лет или больше 15 лет (включая все промежуточные возраста).

В подобных вариантах осуществления способы настоящего описания могут применяться для лечения ЭоЭ у взрослых субъектов. Под "взрослыми" подразумевают субъекта возрастом по меньшей мере 16 лет, который включает субъекта, возраст которого составляет, например, 16 лет, 17 лет, 18 лет, 19 лет, 20 лет, 25 лет, 30 лет, 40 лет, 50 лет, 60 лет, 70 лет, 80 лет, 90 лет или больше (включая все промежуточные возраста).

В одном варианте осуществления, раскрытом в настоящем описании, способы лечения или уменьшения тяжести по меньшей мере одного симптома эозинофильных нарушений у субъекта, нуждающегося в этом, включают первый отбор субъекта, который демонстрирует по меньшей мере один симптом, связанный с эозинофильным нарушением, и введение субъекту терапевтически эффективного количества антитела к интерлейкину-13 или его антигенсвязывающего

фрагмента.

1. Отбор субъектов

В одном варианте осуществления способ включает сначала отбор субъекта, который имеет ЭоЭ. В одном варианте осуществления способ включает сначала отбор субъекта, у которого диагностировали ЭоЭ. В частности, субъект является пациентом, который демонстрирует по меньшей мере один симптом или показание, связанное с EGID. В особенности, субъект является пациентом, который демонстрирует по меньшей мере один симптом или показание, связанное с EGID, который выбран из группы, состоящей из ЭоЭ, ЭоГ, ЭоД, ЭоИ, ЭоЕ и ЭоК. Второй этап включает введение композиции согласно настоящему описанию, включающей антитело к IL-13 или его антигенсвязывающий фрагмент.

В рамках настоящего варианта осуществления этап отбора может использоваться для определения подгруппы совокупности, которая подвергается более высокому риску эозинофильного нарушения. В таких вариантах осуществления субъект может демонстрировать конкретный признак или состояние, ассоциированные с эозинофильным нарушением. Например, "нуждающийся в этом субъект" может включать субъекта, страдающего аллергическим заболеванием или нарушением, таким как пищевая аллергия, атопический дерматит, астма, аллергический ринит и аллергический конъюнктивит. В некоторых вариантах осуществления термин "нуждающийся в этом субъект" включает субъекта, который до или во время терапии эозинофильного нарушения имел или у которого диагностировали атопический дерматит, астму, аллергический ринит или аллергический конъюнктивит. В других вариантах осуществления термин "нуждающийся в этом субъект" может включать подгруппу субъектов с наследственными заболеваниями соединительной ткани.

В других вариантах осуществления этап отбора может использоваться для определения подгруппы совокупности, в которой с более высокой вероятностью терапия антителом IL-13 или его антигенсвязывающим фрагментом будет эффективной. Примером такой подгруппы совокупности являются пациенты с ЭоЭ, которые ранее проходили терапию по меньшей мере одним стероидным средством, но

которых считали неответчающими, рефрактерными или имевшими рецидив после терапии стероидным средством.

В терапевтических вариантах осуществления, дополнительно включающих отбор восприимчивой подгруппы совокупности, способы могут включать реализацию одного или более реактивов и/или средств обнаружения специфических маркеров заболевания, ассоциированных с EGID. Например, EGID-ассоциированные маркеры могут включать белковые маркеры, такие как повышенные уровни IgE или повышенные уровни эотаксина-3. В других вариантах осуществления EGID-ассоциированный маркер может включать физиологические маркеры, например, гиперэкспрессию провоспалительных медиаторов в пищеводе, повышенный уровень эозинофильной инфильтрации в слизистой оболочке, утолщение эпителия, дисфагию, затрудненное прохождение пищи, боль в груди и животе или их комбинацию. Также может использоваться комбинация вышеуказанных маркеров, например, биомаркера и физиологического маркера.

В контексте лечения ЭоЭ-специфических субъектов способы согласно настоящему описанию могут включать сначала идентификацию подгруппы субъектов, страдающих ЭоЭ, на основе обнаружения ЭоЭ-специфического маркера. Примеры ЭоЭ-специфических маркеров включают биомаркеры, например, белковые маркеры и физиологические маркеры. Например, ЭоЭ-специфический биомаркер может быть молекулой, выбранной из группы, состоящей из эозинофилов пищевода, эотаксина-3, периостина, IgE сыворотки, IL-13, IL-5, регулируемого тимусом и активацией хемокина (TARC) сыворотки, тимусного стромального лимфопоэтина (TSLP) сыворотки, эозинофильного катионного белка (ECP) и эозинофильного нейротоксина (EDN). Примеры ЭоЭ-ассоциированных физиологических маркеров включают, например, количество ≥ 15 эозинофилов в поле зрения под большим увеличением (ПЗБУ) в пищеводе, повышенное количество периферических эозинофилов (> 300 клеток/мкл) или повышенный IgE сыворотки (> 150 кЕ/л) или их комбинацию. Также может использоваться комбинация вышеуказанных маркеров, например, биомаркера и физиологического маркера.

Этап отбора может включать, альтернативно или дополнительно, определение эозинофильной инфильтрации, ремоделирования ЖКТ, перфорации, воспаления, блокады кишечной перистальтики, запора, боли в животе, потери веса и т.п. В отношении ЭоЭ этап отбора может включать определение воспаления пищевода, утолщения стенки пищевода, появления трахеоподобных колец или гребней в пищеводе, боли в груди и животе, отказа от еды, рвоты, дисфагии и затрудненного прохождения пищи. Положительная идентификация может включать присутствие по меньшей мере 1, по меньшей мере 2, по меньшей мере 3 или больше из вышеуказанных маркеров.

В частности, субъекты, которые отобраны для лечения в соответствии с настоящим описанием, включают субъектов, которые демонстрируют по меньшей мере один из вышеуказанных признаков, например, пищевую аллергию, атопический дерматит, астму, аллергический ринит и аллергический конъюнктивит, и которые также имеют положительный результат на EGID-ассоциированный биомаркер, например, IgE, эотаксин-3, периостин, IL-5 или IL-13.

В подобных вариантах осуществления "нуждающийся в этом субъект" включает субъекта, чувствительного к аллергену. Например, "нуждающийся в этом субъект" включает субъекта, который может демонстрировать одну из следующих характеристик: (a) подвержен аллергическим реакциям или реакциям при контакте с одним или более аллергенами; (b) ранее демонстрировал аллергическую реакцию или реакцию на один или более аллергенов; (c) имел известные случаи аллергии; и/или (d) демонстрирует признак или симптом аллергической реакции или анафилаксии. В некоторых вариантах осуществления субъект имеет аллергию на аллерген, ассоциированный с EGID или который делает субъекта восприимчивым или подверженным развитию EGID. В частности, субъект имеет аллергию на аллерген, ассоциированный с ЭоЭ или который делает субъекта восприимчивым или подверженным развитию ЭоЭ.

Термин "аллерген" при использовании в настоящем описании включает любое вещество, химическое соединение, частицу или композицию, которая способна стимулировать аллергическую реакцию

у чувствительного субъекта. Аллергены могут содержаться в пище или могут быть получены из таких пищевых продуктов, как, например, молочные продукты (например, коровье молоко), яйцо, пшеница, соя, кукуруза, рожь, рыба, водные беспозвоночные, арахис и древесные орехи. В альтернативе аллерген может содержаться в непищевом источнике или могут быть получены из непищевого источника, такого как, например, пыль (например, содержащая пылевых клещей), пыльца, яд насекомых (например, яд пчел, ос, moskitov и т.д.), плесень, частицы эпителия и шерсти животных, латекс, медикаменты, лекарственные препараты, амброзия, травянистые растения и береза.

В некоторых вариантах осуществления термин "нуждающийся в этом субъект" включает подгруппу совокупности пациентов, которая демонстрирует аллергическую реакцию на пищевой аллерген. Например, "нуждающийся в этом субъект" может включать субъекта, который имеет аллергию на аллерген, содержащийся в пищевом продукте, включающем, без ограничения перечисленными, молочный продукт, яйцо, пшеницу, сою, кукурузу, рожь, рыбу, водного беспозвоночного, арахис, древесный орех, говядину, курицу, овес, ячмень, свинину, спаржевую фасоль и фрукты, такие как яблоко и ананас.

В некоторых вариантах осуществления термин включает субъекта с аллергией на непищевой аллерген, такой как аллергены, полученные из пыли, плесени, насекомых, растений, в том числе пыльцы, и домашних животных, таких как кошки и собаки. Примеры непищевых аллергенов (также известных как экологические аллергены или аллергенов воздуха) включают, без ограничения перечисленными, аллергены пылевых клещей, аллергены пыльцы, аллергены частиц эпителия и шерсти животных, яд насекомых, аллергены травяных растений и латекс.

При использовании в настоящей заявке фразы "аллергический ответ", "аллергическая реакция", "аллергический симптом" и т.п. включают один или более признаков или симптомов, выбранных из группы, состоящей из крапивницы (например, сыпи), ангионевротического отека, ринита, астмы, рвоты, чихания, насморка, синусита, слезотечения, свистящих хрипов,

бронхоспазма, сниженной пиковой скорости выдоха (ПСВ), желудочно-кишечного расстройства, приливов, припухлости губ, припухлости языка, пониженного артериального давления, анафилаксии и органной дисфункции/недостаточности. "Аллергический ответ", "аллергическая реакция", "аллергический симптом" и т.д. также включают иммунологические ответы и реакции, такие как, например, повышенную продукцию IgE, повышенную продукцию аллергенспецифичного иммуноглобулина и/или эозинофилию.

Варианты осуществления согласно настоящему описанию направлены на лечение ранее не подвергавшихся лечению, а также ранее подвергавшихся лечению субъектов. Субъекты могут включать респондеров, нереспондеров, рефрактерных субъектов или субъектов с рецидивами.

Подразумевается, что термин "ранее не подвергавшийся лечению" включает субъектов, которые ранее никогда не проходили активного лечения ни одного эозинофильного нарушения. Существующие способы терапии нарушений EGID включают, например, диетическую терапию (т.е. исключение определенных пищевых продуктов), механическое вмешательство (например, дилатацию пищевода, толстой кишки или тонкой кишки, включая хирургическое вмешательство) или фармакологическую терапию (т.е. применение фармацевтических средств).

В частности, согласно этому варианту осуществления предложен способ лечения субъектов, страдающих эозинофильными нарушениями, которые ранее проходили фармакологическую терапию. В контексте EGID, фармакологическая терапия может включать, например, применение средств, задерживающих выделение кислоты, таких как ингибиторы протонной помпы, лечение глюкокортикоидами, такими как флутиказон, будесонид и циклесонид, применение антагонистов рецептора простагландина D₂, таких как OC000459, системное или местное применение антигистаминных средств и/или стабилизаторов тучных клеток, таких как кромолин, и терапию антителами, такими как меполизумаб, реслизумаб, омализумаб, инфликсимаб, или экспериментальными веществами, такие как монтелукаст. В особенности, согласно этому варианту

осуществления, субъект не отвечает или переносит рецидив при терапии одним или более вышеуказанными фармакологическими средствами.

Таким образом, варианты осуществления согласно настоящему описанию относятся к способам лечения, снижения числа, предотвращения или уменьшения тяжести по меньшей мере одного симптома или показания EGID у субъекта, который ранее подвергался терапии EGID и которого считают не отвечающим на или рефрактерным в отношении или перенесшим рецидив при терапии EGID, включающим введение субъекту терапевтически эффективного количества антитела к интерлейкину-13 или его антигенсвязывающего фрагмента. Субъект предпочтительно является пациентом, который демонстрирует по меньшей мере один симптом или показание, связанное с ЭоЭ, ЭоГ, ЭоД, ЭоИ, ЭоЕ или ЭоК. В частности, в этих вариантах осуществления субъект перенес рецидив или является рефрактерным к терапии стероидами, например, терапии флутиказоном, будесонидом и циклесонидом, включая родственные молекулы, например, таутомеры, аналоги, производные вышеуказанных стероидных средств. Репрезентативные примеры родственных соединений флутиказона, будесонида и циклесонида и т.п. известны, например, из базы химических соединений PUBCHEM.

Способы определения рефрактерных субъектов известны в уровне техники. Например, субъекты, которые не имеют значимого клинического ответа на глюкокортикоиды в дозах 20-80 мг/день (в частности, в пределах 40-60 мг/день) в течение 30 дней при пероральной терапии или 7-10 дней при в/в терапии, считаются стероид-рефрактерными. Значимый клинический ответ стероидного средства при лечении эозинофильных нарушений может быть определен патологически, гистологически или клинически. Такие методы могут включать лабораторные исследования, эндоскопический анализ, анализ стула, визуализационные исследования (например, с помощью компьютерной томографической (КТ) энтерографии, магнитно-резонансной (МР) энтерографии или специализированной визуализации тонкой кишки с помощью рентгеноконтрастных препаратов) и т.п.

2. Определение эффективности лечения

Согласно другим аспектам настоящего описания, способы лечения ЭоЭ связаны с определением эффективности лечения. Согласно этому варианту осуществления субъекту вводят композицию, включающую терапевтически эффективное количество антагониста IL-13 и ведут мониторинг изменений ЭоЭ-ассоциированного маркера до и/или после терапии. Терапию считают эффективной, если по меньшей мере один ЭоЭ-ассоциированный маркер (например, количество эозинофилов в пищеводе, эотаксин-3, IgE и т.д.) уменьшается после однократного введения композиции по сравнению с уровнем маркера у субъекта до введения. Согласно этому варианту осуществления, снижение уровня маркера по меньшей мере на 40%, по меньшей мере на 50%, по меньшей мере на 60%, по меньшей мере на 70%, по меньшей мере на 80%, по меньшей мере на 90%, по меньшей мере на 95% или больше после лечения композицией, содержащей антитело к IL-13 или его антигенсвязывающий фрагмент, по сравнению с уровнем маркера до лечения композицией (или лечение с плацебо) показывает, что лечение является эффективным.

В одном варианте осуществления способы согласно настоящему описанию включают определение ЭоЭ-ассоциированного параметра, выбранного из: (a) частоты/тяжести клинического симптома дисфагии согласно оценке по журналу ежедневных симптомов (DSD); (b) пикового количества эозинофилов в пищеводе (клетки/пз); (c) средних оценок EEsAI PRO; (d) общей оценки субъектом тяжести заболевания; (e) общей оценки медработником тяжести заболевания; и (f) количества и/или тяжести связанных с лечением нежелательных явлений (TEAE), каждый из которых более подробно описан ниже.

В одном варианте осуществления среднее количество эозинофилов в пищеводе определяют у субъекта до и после лечения антителом или его антигенсвязывающим фрагментом, чтобы определить ответ на лечение. Количество эозинофилов можно оценить при использовании любых способов, известных специалисту в данной области, например, без ограничения перечисленным, гистологии, проточной цитометрии. См., публикации заявок на

патент США 2013/0096096 и 2009/0181099 и Rodrigo et al. (The American Journal of Gastroenterology 103, 435-442 (2008)), описания которых включены в настоящее описание посредством отсылки. В одном варианте осуществления среднее количество эозинофилов в пищеводе измеряют для по меньшей мере одного, по меньшей мере двух, по меньшей мере 3, по меньшей мере 4, по меньшей мере 5, по меньшей мере 6, по меньшей мере 7, по меньшей мере 8, по меньшей мере 9, по меньшей мере 10, по меньшей мере 15, по меньшей мере 20, по меньшей мере 25, по меньшей мере 30 или более воспаленных полей зрения под большим увеличением в пищеводе. В одном варианте осуществления количество эозинофилов может быть измерено с помощью любого из доступных в продаже наборов.

В одном варианте осуществления среднее количество эозинофилов в пищеводе по меньшей мере в 5 воспаленных полях зрения под большим увеличением (ПЗБУ) в пищеводе определяют у субъекта перед лечением антителом или его антигенсвязывающим фрагментом. В одном варианте осуществления количество >15 клеток/пз указывает, что субъект имеет ЭоЭ. Как правило, среднее количество эозинофилов в пищеводе у субъектов с ЭоЭ составляет 50-200 клеток/пз, 80-150 клеток/пз и, в особенности, 90-125 клеток/пз. В подобном варианте осуществления количество 15-40 клеток/пз указывает на легкую степень/тяжесть ЭоЭ, количество 41-80 клеток/пз указывает на среднюю степень/тяжесть ЭоЭ и количество >80 клеток/пз указывают на высокую степень/тяжесть ЭоЭ.

В одном варианте осуществления среднее количество эозинофилов в пищеводе по меньшей мере в 5 воспаленных полях зрения под большим увеличением (ПЗБУ) в пищеводе определяют у субъекта до лечения (исходное значение) и после лечения (значение после лечения) антителом или его антигенсвязывающим фрагментом, чтобы определить ответ на лечение. В одном варианте осуществления снижение среднего количества эозинофилов в пищеводе на уровне после лечения по сравнению с уровнем до лечения указывает на эффективность лечения. В этих вариантах осуществления исходное значение означает, что количество

эозинофилов в пищеводе у субъектов с ЭоЭ составляет 50-200 клеток/пз, 80-150 клеток/пз или предпочтительно 90-125 клеток/пз. В одном варианте осуществления среднее количество эозинофилов в пищеводе после лечения 0-85 клеток/пз, предпочтительно 10-60 клеток/пз и наиболее предпочтительно 15-40 клеток/пз указывает на ответ на лечение.

В одном варианте осуществления пиковое количество эозинофилов в пищеводе по меньшей мере в 5 воспаленных полях зрения под большим увеличением (ПЗБУ) в пищеводе определяют у субъекта до введения антитела или его антигенсвязывающего фрагмента (исходное значение) и после введения (значение после лечения), где снижение пикового количества эозинофилов в пищеводе после лечения по сравнению с исходным значением указывает на эффективность лечения. В одном варианте осуществления исходное пиковое количество эозинофилов в пищеводе у субъектов с ЭоЭ составляет 18-389 клеток/пз, 40-160 клеток/пз или 70-140 клеток/пз. В одном варианте осуществления пиковое количество эозинофилов в пищеводе после лечения 0-157 клеток/пз, предпочтительно 10-70 клеток/пз и наиболее предпочтительно 14-40 клеток/пз указывает на ответ на лечение.

В другом варианте осуществления выполняют оценку клинических симптомов дисфагии у субъекта до введения антитела или его антигенсвязывающего фрагмента (исходное значение) и после введения (значение после лечения), где снижение клинических симптомов дисфагии после лечения по сравнению с исходным значением указывает на эффективность лечения. Клинические симптомы дисфагии включают, например, боль при глотании (одинофагию) с неспособностью глотать, ощущение застрявшей пищи в горле или в груди или за грудиной, слюнотечение, регургитацию, частые изжоги, гастроэзофагеальный рефлюкс, неожиданную потерю веса, кашель или рвотный рефлекс при глотании, хриплую/неразборчивую речь и т.д. Клинические симптомы дисфагии можно оценить при использовании любых методов, известных специалисту. См., Cheung et al. (J. Pediatr. Gastroenterol. Nutr., 37:498-503 (2003)) и Furata et al. (Gastroenterology; 133:1342-1363 (2007)), содержание которых

включено в настоящее описание посредством отсылки. В одном варианте осуществления клинические симптомы дисфагии оценивают с помощью оценки по опроснику симптомов дисфагии (DSQ) у пациента. Способы определения оценок DSQ известны в уровне техники. См., например, публикацию заявки на патент США 2016/0078186 и Delton et al. (Aliment Pharmacol Ther., 38(6):634-642 (2013)), содержание которых включено в настоящее описание посредством отсылки. Репрезентативный способ определения DSQ предоставлен ниже в разделе Примеров.

В другом варианте осуществления выполняют определение средней комплексной оценки по журналу симптомов дисфагии у субъекта до введения антитела или его антигенсвязывающего фрагмента (исходное значение) и после введения (значение после лечения), где снижение средней комплексной оценки по журналу симптомов дисфагии после лечения по сравнению с исходным значением указывает на эффективность лечения. В одном варианте осуществления средняя комплексная оценка по журналу симптомов дисфагии >5 указывает, что субъект имеет ЭоЭ. В одном варианте осуществления средняя комплексная оценка по журналу симптомов дисфагии у субъектов с ЭоЭ до лечения составляет 5-50, 19-40 или 25-35. В одном варианте осуществления исходная оценка 5-15 указывает на легкую степень/тяжесть ЭоЭ, оценка 16-25 указывает на среднюю степень/тяжесть ЭоЭ, и оценка >25 указывает на высокую степень/тяжесть ЭоЭ. В одном варианте осуществления оценка после лечения 0-40, предпочтительно 6-32 и наиболее предпочтительно 10-20 указывает на эффективное лечение. У субъектов с ЭоЭ, которые являются стероид-рефрактерными, исходная оценка может составлять 5-50, 19-40 или 25-35; и оценка после лечения 0-40, предпочтительно 10-24 и наиболее предпочтительно 14-18 указывает на ответ на лечение.

В другом варианте осуществления оценку индекса активности эозинофильного эзофагита (EEsAI или EoEAI) можно измерять до лечения и после лечения. EEsAI можно оценивать при использовании любых способов, известных специалистам в данной области. См., публикацию заявки на патент США 2015/0017176 и Schoepfer et al. (Gastroenterology, 147(6):1255-66 (2014)). См. также обзорную

статью за авторством Schoepfer et al. (Digestive Diseases, Vol. 32, No. 1-2 (2014)), в которой описан мультипараметрический метод определения EEsAI, включающий определение: (a) симптомов, (b) качества жизни, (c) эндоскопии, (d) гистологии, (e) маркеров в крови и (f) технологической оценки, например, ENDOFLIP. Подобная методика представлена ниже в разделе Примеров.

В одном варианте осуществления исходная оценка >10 указывает, что субъект имеет ЭоЭ. Как правило, EEsAI у субъектов с ЭоЭ составляет 5-100, 30-90 или 40-70. В одном варианте осуществления оценка EEsAI 0-20 указывает на легкую степень/тяжесть ЭоЭ, оценка 21-40 указывает на среднюю степень/тяжесть ЭоЭ, и оценка >41 указывает на высокую степень/тяжесть ЭоЭ.

В другом варианте осуществления выполняют определение EEsAI у субъекта до введения антитела или его антигенсвязывающего фрагмента (исходное значение) и после введения (значение после лечения), где снижение EEsAI после лечения по сравнению с исходным значением указывает на эффективность лечения. В этих вариантах осуществления уровень после лечения 5-90, предпочтительно 10-60 и наиболее предпочтительно 20-40 указывает на ответ на лечение. У субъектов с ЭоЭ, которые являются стероид-рефрактерными, исходный уровень 5-100, 30-90 или предпочтительно 40-70, и уровень после лечения 5-90, предпочтительно 20-50 и наиболее предпочтительно 30-40 указывает на ответ на лечение. Как правило, снижение EEsAI ниже 40 указывает на значимо эффективное лечение.

В другом варианте осуществления определяют эндоскопическую референсную оценку (EREFS). Оценка EREF может быть определена с помощью любых способов, известных специалисту в данной области, например, без ограничения, измерения воспалительных и ремоделирующих особенностей пищевода. См., публикацию заявки на патент США 2015/0017176 и van Rhijn et al. (Endoscopy 46(12):1049-55 (2014)). Репрезентативный способ измерения оценки EREF предоставлен ниже в разделе Примеров. Исходная оценка EREF у субъектов с ЭоЭ составляет 4-10, 5-10 или 7-9. В одном варианте осуществления оценка EREF 0-4 указывает на легкую

степень/тяжесть ЭоЭ, оценка 4-7 указывает на среднюю степень/тяжесть ЭоЭ, и оценка >7 указывает на высокую степень/тяжесть ЭоЭ.

В другом варианте осуществления выполняют определение EREF у субъекта до введения антитела или его антигенсвязывающего фрагмента (исходное значение) и после введения (значение после лечения), где снижение EREF после лечения по сравнению с исходным значением указывает на эффективность лечения. В этих вариантах осуществления исходный уровень составляет 4-10, 5-10 или предпочтительно >9. В одном варианте осуществления уровень после лечения 3-8, предпочтительно 4-7 и наиболее предпочтительно <5,5 указывает на ответ на лечение.

В одном варианте осуществления исходный уровень специфического для воспаления EREF составляет 4-8, 5-8 или >5. В другом варианте осуществления уровень специфического для воспаления EREF после лечения 1-6, предпочтительно 2-5 и наиболее предпочтительно <3,0 указывает на ответ на лечение. В другом варианте осуществления исходный уровень специфического для ремоделирования EREF составляет 2-5, 3-4 или >2,5. В одном варианте осуществления уровень специфического для воспаления EREF после лечения 2-4, предпочтительно 2,2-3,1 и наиболее предпочтительно <3,0 указывает на ответ на лечение.

В другом варианте осуществления определяют общую оценку субъектом тяжести заболевания.

В другом варианте осуществления определяют общую оценку медработником тяжести заболевания. В еще одном варианте осуществления определяют комбинацию общей оценки субъектом тяжести заболевания и общей оценки медработником тяжести заболевания. Общие оценки терапии заболевания ЭоЭ известны в данной области. Например, в публикации Schoepfer et al. (The American Journal of Gastroenterology 110, 402-414 (2015)) описан способ, включающий оценки гастроэнтерологами (PhysGA), которые включают анализ образцов биопсии после эзофагогастродуоденоскопии, где оценки выставляют по шкале Лайкерта в баллах от 0 до 10 на основе анамнеза пациента и результатов эндоскопических и гистологических исследований.

Вторую общую оценку тяжести симптомов ЭоЭ пациентами (PatGA) выполняли параллельно, которую также определяли по шкале Лайкерта в баллах от 0 (неактивный) до 10 (самый активный). Линейную регрессию и дисперсионный анализ использовали для количественного определения степени, в которой изменения тяжести симптомов ЭоЭ и результатов эндоскопических и гистологических исследований соответствовали общей оценке, которую приводили в виде отдельных оценок. Подобная методика представлена ниже в разделе Примеров.

В другом варианте осуществления определение субъектом оценки тяжести заболевания выполняют у субъекта до введения антитела или его антигенсвязывающего фрагмента (исходное значение) и после введения (значение после лечения), где снижение оценки субъектом тяжести заболевания по сравнению с исходным значением указывает на эффективность лечения. В одном варианте осуществления исходная оценка >1 указывает, что субъект имеет ЭоЭ. В одном варианте осуществления исходная оценка 2–9, 3–8 или >5 указывает, что субъект имеет ЭоЭ. В одном варианте осуществления оценка субъекта 1–3 указывает на легкую степень/тяжесть ЭоЭ, оценка 4–7 указывает на среднюю степень/тяжесть ЭоЭ, и оценка >7 указывает на высокую степень/тяжесть ЭоЭ. В одном варианте осуществления уровень после лечения 0–9, предпочтительно 2–6 и наиболее предпочтительно <3 указывает на ответ на лечение.

В другом варианте осуществления определение оценки медработником тяжести заболевания выполняют у субъекта до введения антитела или его антигенсвязывающего фрагмента (исходное значение) и после введения (значение после лечения), где снижение оценки медработником тяжести заболевания по сравнению с исходным значением указывает на эффективность лечения. В одном варианте осуществления оценка медработником >2 указывает, что субъект имеет ЭоЭ. В одном варианте осуществления исходная оценка медработником у субъектов с ЭоЭ составляет 3–10, 3–9 или >6 . В одном варианте осуществления оценка медработником 1–3 указывает на легкую степень/тяжесть ЭоЭ, оценка 4–7 указывает на среднюю степень/тяжесть ЭоЭ, и оценка >7 указывает

на высокую степень/тяжесть ЭоЭ. В одном варианте осуществления уровень после лечения 0-8, предпочтительно 2-6 и наиболее предпочтительно <3,3 указывает на ответ на лечение.

В подобных вариантах осуществления определяют комплексную оценку, включающую оценку субъектом и оценку медработником, до введения композиции (исходный уровень) и после введения композиции (уровень после лечения), где снижение комплексной оценки после лечения по сравнению с исходным значением указывает на эффективность лечения. В одном варианте осуществления исходная комплексная оценка составляет 2-20, 6-18 или >11. В другом варианте осуществления уровень после лечения 0-17, предпочтительно 4-12 и предпочтительно <6,3 указывает на эффективный ответ на лечение.

Как будет очевидно среднему специалисту в данной области, увеличение или уменьшение ЭоЭ-ассоциированного биомаркера можно определить при сравнении (i) уровня биомаркера, измеренного у субъекта в определенный момент времени после введения композиции, включающей антитело к IL-13 или его антигенсвязывающий фрагмент, с (ii) уровнем биомаркера, измеренного у пациента до введения композиции, включающей антитело к IL-13 или его антигенсвязывающий фрагмент (т.е. "измерение до начала лечения"). Определенный момент времени, в который измеряют биомаркер, может наступать, например, приблизительно через 4 часа, 8 часов, 12 часов, 1 день, 2 дня, 3 дня, 4 дня, 5 дней, 6 дней, 7 дней, 8 дней, 9 дней, 10 дней, 15 дней, 20 дней, 35 дней, 40 дней, 50 дней, 55 дней, 60 дней, 65 дней, 70 дней, 75 дней, 80 дней, 85 дней или больше после введения композиции, включающей антитело к IL-13 или его антигенсвязывающий фрагмент.

Согласно некоторым вариантам осуществления настоящего описания субъект может демонстрировать уменьшение уровня одного или более из IgE и/или эотаксина-3 после введения композиции, включающей антитело к IL-13 или его антигенсвязывающий фрагмент. Например, приблизительно в день 1, день 4, день 8, день 15, день 22, день 25, день 29, день 36, день 43, день 50, день 57, день 64, день 71 или день 85 после введения первой, второй, третьей

или четвертой дозы композиции, включающей от приблизительно 75 мг до приблизительно 600 мг антитела против IL-13 (например, RPC4046), субъект, согласно настоящему описанию, может демонстрировать снижение эотаксина-3 приблизительно на 1%, 2%, 5%, 10%, 15%, 20%, 25%, 30%, 35%, 40%, 45%, 50%, 55%, 60%, 65%, 70%, 75%, 80%, 85%, 90%, 95% или больше относительно исходного значения (где "исходное значение" определяют как уровень эотаксина-3 у субъекта непосредственно до первого введения). Аналогичным образом, приблизительно в день 1, день 4, день 8, день 15, день 22, день 25, день 29, день 36, день 43, день 50, день 57, день 64, день 71 или день 85 после введения первой, второй, третьей или четвертой дозы композиции, включающей от приблизительно 75 мг до приблизительно 600 мг антитела против IL-13 (например, RPC4046), субъект, согласно настоящему описанию, может демонстрировать снижение IgE приблизительно на 1%, 2%, 5%, 10%, 15%, 20%, 25%, 30%, 35%, 40%, 45%, 50%, 55%, 60%, 65%, 70%, 75%, 80%, 85%, 90%, 95% или больше относительно исходного значения (где "исходное значение" определяют как уровень IgE у субъекта непосредственно до первого введения).

Настоящее описание также включает способы определения, подходит ли субъект для терапии композицией, включающей антитело к IL-13 или его антигенсвязывающий фрагмент. Например, если субъект перед получением композиции, включающей антитело к IL-13 или его антигенсвязывающий фрагмент, демонстрирует уровень ЭоЭ-ассоциированного биомаркера, который указывает на патологическое состояние, то субъекта идентифицируют как подходящего пациента, которому введение композиции согласно настоящему описанию (композиции, включающей антитело против IL-13) будет полезным. В подобных вариантах осуществления настоящее описание включает способы лечения подходящих субъектов, где подходящий субъект может подвергаться более высокому риску ЭоЭ, например, вследствие пищевой аллергии или атопического заболевания. Например, настоящее описание включает способы, включающие введение антитела к IL-13 или его антигенсвязывающего фрагмента субъектам, которые имеют пищевую аллергию, атопический дерматит, астму, аллергический ринит или аллергический конъюнктивит. В

другом примере настоящее описание включает способы, включающие введение антитела к IL-13 или его антигенсвязывающего фрагмента субъектам, которые имеют наследуемые в соответствии с законами Менделя заболевания соединительной ткани, например, синдром Марфана, синдром Лойса-Дига, гиперподвижный синдром Элерс-Данлоса (EDS) или синдром гиперподвижности суставов (JHS). Такие совокупности субъектов могут иметь повышенный уровень ЭоЭ-ассоциированного биомаркера.

Согласно некоторым примерам осуществления субъекта могут идентифицировать как хорошего кандидата для терапии против IL-13, если субъект демонстрирует одно или более следующего: (i) уровень зотаксина-3 выше чем приблизительно 30 пг/мл, выше чем приблизительно 40 пг/мл, выше чем приблизительно 50 пг/мл, выше чем приблизительно 100 пг/мл, выше чем приблизительно 1500 пг/мл, выше чем приблизительно 200 пг/мл, выше чем приблизительно 250 пг/мл, выше чем приблизительно 300 пг/мл, выше чем приблизительно 350 пг/мл, выше чем приблизительно 400 пг/мл, выше чем приблизительно 450 пг/мл или выше чем приблизительно 500 пг/мл; или (ii) уровень IgE в сыворотке выше чем приблизительно 114 кЕ/л, выше чем приблизительно 150 кЕ/л, выше чем приблизительно 500 кЕ/л, выше чем приблизительно 1000 кЕ/л, выше чем приблизительно 1500 кЕ/л, выше чем приблизительно 2000 кЕ/л, выше чем приблизительно 2500 кЕ/л, выше чем приблизительно 3000 кЕ/л, выше чем приблизительно 3500 кЕ/л, выше чем приблизительно 4000 кЕ/л, выше чем приблизительно 4500 кЕ/л или выше чем приблизительно 5000 кЕ/л; или (iii) 15 эозинофилов в поле зрения под большим увеличением в пищеводе субъекта. Дополнительные критерии, такие как другие клинические признаки ЭоЭ (например, утолщение стенки пищевода и пищевая аллергия, указывающая на ЭоЭ), могут использоваться в сочетании с любым из предыдущих ЭоЭ-ассоциированных биомаркеров для определения субъекта как подходящего кандидата для терапии против IL-13, как описано в другом месте настоящего описания.

В других вариантах осуществления диагностические способы могут быть подкреплены возможностями анализов экспрессии генов. Чипы, применяемые в анализе экспрессии генов и маркеров,

специфических для нарушений EGID, известны в уровне техники, например, см. публикации заявок на патент США 2015/0045334 и 2014/0286896, содержание которых полностью включено в настоящее описание посредством отсылки.

При использовании в настоящей заявке "эозинофильная инфильтрация" относится к присутствию эозинофилов в органе или ткани, включая кровь, пищевод, желудок, двенадцатиперстную кишку, подвздошную кишку, толстую кишку субъекта. В рамках настоящего описания термин "эозинофильная инфильтрация" относится к присутствию эозинофилов в слизистой оболочке области желудочно-кишечного тракта, включающей, без ограничения перечисленными, пищевод, желудок, подвздошную кишку, двенадцатиперстную кишку, толстую кишку и т.д. Эозинофильная инфильтрация может быть исследована, например, в образцах биопсии ткани субъекта, страдающего эозинофильным нарушением. В частности, диагноз ставят при биопсии ткани субъекта, страдающего нарушением EGID, выбранным из группы, состоящей из ЭоЭ, ЭоГ, ЭоД, ЭоЕ, ЭоИ и ЭоК. Ткани, которые могут использоваться при биопсии, включают, например, пищевод, пищеварительный тракт, двенадцатиперстную кишку, тощую кишку, подвздошную кишку, толстую кишку или их комбинацию. Другие образцы тканей, например, органы и оболочки ЖКТ, могут также необязательно и/или дополнительно использоваться.

Согласно конкретным вариантам осуществления "эозинофильная инфильтрация" относится к присутствию ≥ 15 эозинофилов в поле зрения под большим увеличением (ПЗБУ) в пищеводе. Термин "поле зрения под большим увеличением" относится к стандартному общему 200-кратному (или более сильному) увеличению под микроскопом, используемым для наблюдения эозинофилов в ткани, например, из пищевода субъекта. В частности, ПЗБУ относится к стандартному общему 400-кратному увеличению под микроскопом.

В некоторых вариантах осуществления "эозинофильная инфильтрация" включает инфильтрацию в ткань лейкоцитов, например, лимфоцитов, нейтрофилов и тучных клеток. Инфильтрация лейкоцитов, например, в ткань пищевода может быть обнаружена по

маркерам клеточной поверхности, таким как эозинофил-специфические маркеры (например, CD11cLow/Neg, SiglecF+, F4/80+, EMR1+, Siglec 8+ и MBP2+), макрофаг-специфические маркеры (например, CD11b+, F4/80+, CD14+, EMR1+ и CD68+), нейтрофил-специфические маркеры (например, CD11b+, Ly6G+, Ly6C+, CD11b+ и CD66b+) и Т-клеточные маркеры (например, CD3+, CD4+, CD8+).

При использовании в настоящей заявке снижение эозинофилов означает, что количество эозинофилов и других лейкоцитов, измеренных в конкретной ткани/участке, представляющих интерес, например, в пищеводе, пищеварительном тракте, двенадцатиперстной кишке, тощей кишке, подвздошной кишке и/или толстой кишке субъекта с EGID, снижено у подвергнутых лечению субъектов по сравнению с тем же или эквивалентным субъектом, который не подвергался лечению ингибитором IL-13, например, антителом к IL-13 или его антигенсвязывающим фрагментом. В таких вариантах осуществления лечение композициями согласно настоящему описанию приводит к чистому снижению количества эозинофилов и/или лейкоцитов в ткани/участках по меньшей мере на 5%, по меньшей мере на 10%, по меньшей мере на 20%, по меньшей мере на 50%, по меньшей мере на 70%, по меньшей мере на 80%, по меньшей мере на 90% или по меньшей мере на 99% по сравнению с таким количеством у не проходивших лечение субъектов.

В частности, в том случае, когда нарушением EGID является ЭоЭ, лечение композициями согласно настоящему описанию приводит к чистому снижению количества эозинофилов и/или лейкоцитов в пищеводе по меньшей мере на 5%, по меньшей мере на 10%, по меньшей мере на 20%, по меньшей мере на 50%, по меньшей мере на 70%, по меньшей мере на 80%, по меньшей мере на 90% или по меньшей мере на 99% по сравнению с таким количеством у не проходивших лечение субъектов.

В некоторых вариантах осуществления уменьшение эозинофильной инфильтрации означает обнаружение меньше 50 эозинофилов в поле зрения под большим увеличением, в частности меньше 30 эозинофилов, меньше 20 эозинофилов, меньше 15 эозинофилов, меньше 10 эозинофилов, меньше 8 эозинофилов или меньше 6 эозинофилов в поле зрения под большим увеличением

(ПЗБУ) в образце биопсии ткани/участка, представляющих интерес. В вариантах осуществления, связанных с терапией EGID, уменьшение эозинофильной инфильтрации означает обнаружение меньше 15 эозинофилов, меньше 12 эозинофилов, меньше 10 эозинофилов, меньше 8 или меньше 6 эозинофилов в ПЗБУ в образце биопсии ткани ЖКТ, например, эпителиальной слизистой оболочки, выстилающей пищевод. В некоторых вариантах осуществления уменьшение эозинофильной инфильтрации означает, что в слизистой оболочке пищевода субъекта эозинофилы не обнаружены.

В одном варианте осуществления субъекта, проходившего лечение антителом IL-13 или его антигенсвязывающим фрагментом, оценивают в различные моменты времени при использовании множества специфических и общих маркеров. Специфический маркер может быть биомаркером или физиологическим маркером, описанным ранее. Как подробно описано в разделе Примеров, модуляция средних и/или пиковых уровней маркеров от начала лечения ($t=0$) и представляющего интерес момента времени ($t=t_i$) позволяет сделать прогнозы и дать рекомендации для последующего. Например, прогноз терапии может быть описан как хороший или благоприятный в зависимости от снижения ЭоЭ-специфических маркеров. Согласно такому сценарию, на основе наблюдаемого уровня снижения по меньшей мере на 30%, по меньшей мере на 40%, по меньшей мере на 50%, по меньшей мере на 60%, по меньшей мере на 70%, по меньшей мере на 80%, по меньшей мере на 90%, по меньшей мере на 95% или больше уровня маркера после лечения, субъекту рекомендуют продолжить терапию терапевтическим средством.

Кроме того, подобные варианты осуществления настоящего описания предоставляют способы мониторинга субъектов, подвергаемых терапии эозинофильных нарушений, включающие определение параметра до и после терапии. В частности, эозинофильным нарушением является EGID, выбранное из ЭоЭ, ЭоГ, ЭоЕ, ЭоИ, ЭоД и ЭоК. Репрезентативные примеры таких параметров включают снижение вышеуказанных физиологических маркеров или биомаркеров EGID. В других вариантах осуществления параметр выбран из общей оценки субъектом тяжести заболевания; общей оценки медработником тяжести заболевания; общего впечатления

субъекта (например, на основе оценки самочувствия); результатов гистологического исследования и скорректированных по стадии оценок заболевания; числа и тяжести нежелательных явлений, возникших после начала лечения (ТЕАЕ) (совокупно называемых "макроскопическими оценками").

В вышеуказанных вариантах осуществления, связанных с мониторингом терапии EGID (например, ЭоЭ) на основе макроскопических оценок, снижение после лечения по меньшей мере на 30%, по меньшей мере на 40%, по меньшей мере на 50%, по меньшей мере на 60%, по меньшей мере на 70%, по меньшей мере на 80%, по меньшей мере на 90%, по меньшей мере на 95% или больше оценке тяжести заболевания субъектом/медработником, оценок гистологии/стадии или числа ТЕАЕ по сравнению с уровнями до лечения указывает на эффективную терапию. Аналогичным образом, увеличение после лечения по меньшей мере на 30%, по меньшей мере на 40%, по меньшей мере на 50%, по меньшей мере на 60%, по меньшей мере на 70%, по меньшей мере на 80%, по меньшей мере на 90%, по меньшей мере в 1 раз, по меньшей мере в 1,2 раза, по меньшей мере в 1,5 раза, по меньшей мере в 1,8 раза, по меньшей мере в 2,0 раза, по меньшей мере в 2,5 раза, по меньшей мере в 3,0 раза или больше оценок улучшения и/или хорошего самочувствия при сравнении с такими показателями, полученными до лечения, указывает на эффективную терапию.

В. Астма

Бронхиальная астма – хроническое воспалительное заболевание дыхательных путей, характеризующееся свистящими хрипами, одышкой, стеснением в груди и кашлем. Астма поражает приблизительно 20 миллионов человек в США, и приблизительно 75% больных астмой – взрослые. Из взрослых больных астмой, приблизительно 60% больных астмой имеют легкую форму болезни, приблизительно 20% имеют болезнь средней тяжести, и оставшиеся 20% имеют тяжелую форму болезни.

Интерлейкин-13 (IL-13), как предполагают, является ключевым фактором в патогенезе астмы у человека, причем повышенные уровни IL-13 присутствуют в легких больных астмой, и эти уровни коррелируют с тяжестью болезни. Аналогичным образом, повышенный

IL-13 присутствует и в мокроте, и в биоптатах легкого больных с астмой средней тяжести и тяжелой астмой, которые проходят лечение ингаляционными кортикостероидами (ICS) или системными кортикостероидами, и у которых при этом сохраняются клинические симптомы. Кроме того, генетические полиморфизмы IL-13 у человека связаны с астмой и атопией (аллергической гиперчувствительностью). IL-13 связывается с двумя рецепторами, IL-13R α 1 и IL-13R α 2. IL-13 является подтвержденной мишенью при астме, поскольку эффективность была продемонстрирована с применением различных средств IL-13 антагонизма в многочисленных доклинических моделях астмы.

Примеры астмы, которые поддаются лечению в соответствии с настоящим изобретением, включают, без ограничения перечисленными, аллергическую и неаллергическую астму (например, астму в результате инфекции, например, вызванной респираторно-синцитиальным вирусом (RSV), например, у грудных детей)), хроническую обструктивную болезнь легких (ХОБЛ) и другие состояния, включающие воспаление дыхательных путей, эозинофилию, фиброз и избыточную секрецию слизи, например, муковисцидоз и легочный фиброз.

В других вариантах осуществления в настоящей заявке предложен способ лечения (например, снижения, уменьшения тяжести) или предотвращения одного или более симптомов, связанных с нарушением дыхания, например, астмой (например, аллергической и неаллергической астмой); аллергией; хронической обструктивной болезнью легких (ХОБЛ); состоянием, включающим воспаление дыхательных путей, эозинофилию, фиброз и избыточную секрецию слизи, например, муковисцидоз и легочный фиброз. Например, симптомы астмы включают, без ограничения перечисленными, свистящие хрипы, одышку, бронхоспазм, гиперреактивность дыхательных путей, уменьшенную емкость легких, фиброз, воспаление дыхательных путей и секрецию слизи. Способ включает введение субъекту антагониста IL-13, например, антитела к IL-13 или его фрагмента, в количестве, достаточном для лечения (например, снижения, уменьшения тяжести) или предотвращения

одного или более симптомов. Антитело к IL-13 могут вводить терапевтически и/или профилактически. Антагонист IL-13, например, антитело против IL-13 или его антигенсвязывающий фрагмент, может быть введено субъекту, отдельно или в комбинации с другими терапевтическими методами, как описано в настоящей заявке. Предпочтительно субъектом является млекопитающее, например, человек, страдающий IL-13-ассоциированным нарушением, таким как астма, как описано в настоящей заявке.

В соответствии с вышеизложенным, варианты осуществления настоящего изобретения относятся к лечению больных астмой, включающему введение нуждающемуся в этом субъекту антитела к IL-13 или его антигенсвязывающего фрагмента, в том числе композиций, содержащих такие антитела. Предполагается, что дозы и типы композиций, которые считаются эффективными для лечения ЭоЭ, также эффективны при лечении астмы.

Кроме того, варианты осуществления настоящего изобретения относятся к способам оценки эффективности таких антител против IL-13 или антигенсвязывающих фрагментов в снижении тяжести или степени астмы у субъектов. Предполагается, что способы и анализы, которые являются эффективными при оценке эффективности лечения ЭоЭ, также могут применяться для определения эффективности таких средств при лечении астмы.

Антитела согласно изобретению или их антигенсвязывающие фрагменты могут применяться, отдельно или в комбинации, для лечения таких заболеваний. Следует понимать, что антитела согласно изобретению или их антигенсвязывающий фрагмент могут применяться, отдельно или в комбинации с дополнительным средством, например терапевтическим средством, где указанное дополнительное средство выбирает специалист в зависимости от его предполагаемого назначения. Например, дополнительное средство может быть терапевтическим средством, известным в данной области как применяемое для лечения заболевания или состояния, которое лечат антителом согласно настоящему изобретению. Дополнительное средство также может быть средством, который придает полезный признак терапевтической композиции, например, средством, которое влияет на вязкость композиции.

Следует также понимать, что комбинации, которые должны быть включены в рамки настоящего изобретения, являются такими комбинациями, которые могут применяться для их предполагаемого назначения. Средства, представленные ниже, являются иллюстративными для целей и не должны быть ограничены. Комбинации, которые являются частью настоящего изобретения, могут быть антителами согласно настоящему изобретению и по меньшей мере одним дополнительным средством, выбранным из списков ниже. Комбинация также может включать больше одного дополнительного средства, например два или три дополнительных средства, если комбинация является такой, что полученная композиция может выполнять свою предполагаемую функцию.

Комбинированная терапия может включать один или более ингибиторов IL-13, например, антител против IL-13 или их фрагментов, включенных в одну лекарственную форму и/или вводимых совместно с одним или более дополнительными терапевтическими средствами, например, одним или более цитокинами и ингибиторами фактора роста, иммунодепрессантами, противовоспалительными средствами (например, системными противовоспалительными средствами), противофиброзными средствами, метаболическими ингибиторами, ингибиторами ферментов и/или цитотоксическими или цитостатическими средствами, как описано более подробно ниже.

Примеры предпочтительных дополнительных терапевтических средств, которые могут быть совместно введены и/или включены в одну лекарственную форму с одним или более антагонистами IL-13, например, антителами против IL-13 или их фрагментами, включают, без ограничения, одно или более следующего: ингаляционные стероиды; бета-агонисты, например, бета-агонисты короткого действия или длительного действия; антагонисты лейкотриенов или рецепторов лейкотриенов; комбинированные лекарственные средства, такие как ADVAIR; ингибиторы IgE, например, антитела против IgE (например, KCOLAP); ингибиторы фосфодиэстеразы (например, ингибиторы PDE4); ксантины; антихолинергические средства; стабилизаторы тучных клеток, такие как кромолин; ингибиторы IL-4; ингибиторы IL-5; ингибиторы зотаксина/CCR3; антагонисты гистамина или его рецепторов, включающие H1, H2, H3 и H4, и

антагонисты простагландина D или его рецепторов (DP1 и CRTH2). Такие комбинации могут применяться для лечения астмы и других респираторных нарушений. Дополнительные примеры терапевтических средств, которые можно вводить совместно и/или включать в одну лекарственную форму с одним или более антителами против IL-13 или их фрагментами, включают одно или более следующего: антагонисты ФНО (например, растворимый фрагмент рецептора ФНО, например, p55 или p75 рецептора ФНО человека или их производные, например, 75 кДа TNFR-IgG (75 кДа слитый белок рецептора ФНО-IgG, ЭНБРЕЛ)); антагонисты фермента ФНО, например, ингибиторы ФНО-превращающего фермента (TACE); антагонисты мускариновых рецепторов; антагонисты TGF-бета; интерферон; пирфенидон; химиотерапевтические средства, например, метотрексат, лефлуномид или сиролимус (рапамицин) или их аналог, например, CCI-779; ингибиторы ЦОГ2 и cPLA2; НПВС; иммуномодуляторы; ингибиторы p38, TPL-2, MK-2 и ингибиторы NFkB, помимо прочих.

Другими предпочтительными комбинациями являются цитокин-подавляющие противовоспалительные лекарственные средства (CSAID); антитела или антагонисты других человеческих цитокинов или факторов роста, например, IL-1, IL-2, IL-3, IL-4, IL-5, IL-6, IL-7, IL-8, IL-15, IL-16, IL-18, IL-21, IL-31, интерферонов, ЕМАР-II, ГМ-КСФ, FGF, EGF, PDGF и эндотелина-1, а также рецепторов этих цитокинов и факторов роста. Антитела согласно изобретению или их антигенсвязывающие фрагменты могут комбинировать с антителами к молекулам клеточной поверхности, таким как CD2, CD3, CD4, CD8, CD25, CD28, CD30, CD40, CD45, CD69, CD80 (B7.1), CD86 (B7.2), CD90, CTLA или их лиганды, включая CD154 (gp39 или CD40L).

Предпочтительные комбинации терапевтических средств могут подавлять различные компоненты в воспалительном каскаде; предпочтительные примеры включают антагонистов ФНО, таких как химерные, гуманизированные или человеческие антитела к ФНО, D2E7 (публикация РСТ WO 97/29131), CA2 (Ремикейд®), CDP 571 и растворимые p55 или p75 рецепторы ФНО, их производные, (p75TNFR1gG (Энбрел®) или p55TNFR1gG (ленерцепт), а также

ингибиторы ФНО-превращающего фермента (TACE); так же ингибиторы IL-1 (ингибиторы интерлейкин-1-превращающего фермента, IL-1RA и т.д.) могут быть эффективными по той же причине. Другие предпочтительные комбинации включают интерлейкин-4. Еще одной предпочтительной комбинацией являются другие ключевые участники астматического ответа, которые могут действовать параллельно, в зависимости от или в соответствии с функцией IL-13; наиболее предпочтительными являются антагонисты IL-9, включая антитела к IL-9. Было показано, что IL-13 и IL-9 имеют перекрывающиеся, но различные функции, при этом комбинация их антагонистов может быть наиболее эффективной. Еще одной предпочтительной комбинацией являются антитела против IL-5. Другие предпочтительные комбинации включают антагонисты хемокинов, в том числе MCP-1, MCP-4, эотаксины, RANTES, MDC, CCL-12 и CCL-17 (TARC) и рецепторы хемокинов, включающие CCR2, CCR3, CCR4 и CXCR4. Кроме того, комбинации могут включать антагонистов медиаторов астмы, включая кислую хитиназу млекопитающих, CRHT2, химазу, S1P1, S1P2, Tyk2, ROCKII, Stat6, p38, NFkB, фосфодиэстеразу 4 (PDE-4), триптазу тучных клеток, NO, аденозин, IKK2, GATA3, ICAM-1, VCAM-1 и ICOS.

Все описание из публикации заявки на патент США 2008/0171014, включая все источники, цитируемые в настоящем документе, полностью включены посредством отсылки.

Настоящее описание дополнительно проиллюстрировано следующими примерами, которые не следует считать ограничивающими. Полное содержание всех источников, патентов и опубликованных заявок на патент, цитируемых по всему тексту настоящего документа, а также Фигуры и Список последовательностей, включены в настоящий документ посредством отсылки.

ПРИМЕРЫ

Пример 1: Исследование эффективности рекомбинантного гуманизированного, высокоаффинного, селективного моноклонального антитела против интерлейкина-13 при эозинофильном эзофагите

Введение

Стимуляция интерлейкином (IL)-13 первичных человеческих

эпителиальных клеток пищевода вызывает экспрессию эотаксина-3, белка-хемоаттрактанта эозинофилов, и периостина, внеклеточного матричного белка адгезии. Экспрессия этих IL-13-индуцируемых белков повышена в ткани пищевода пациентов с эозинофильным эзофагитом (ЭоЭ) и вызывает сильное аллергическое воспаление. Антитело против IL-13, RPC4046 (также называемое 13C5.5), связывается с IL-13 человеческого типа и вариантом последовательности IL-13, R110Q. Эти цитокины, как было показано, усиливали аллергическое воспаление у человека. RPC4046 обладает высокой селективностью в отношении IL-13 и не связывается с другими цитокинами.

Цели

Эффективность и безопасность RPC4046 оценивали в исследовании фазы 2 у больных ЭоЭ. Главная цель исследования состояла в оценке влияния RPC4046 на количество эозинофилов в образцах биопсии пищевода субъектов с симптоматическим эозинофильным эзофагитом (ЭоЭ). Вторичные цели исследования состояли в оценке влияния RPC4046 на клинические симптомы ЭоЭ; в оценке влияния RPC4046 на эндоскопическую оценку ЭоЭ; в оценке влияния RPC4046 на результаты гистологического исследования пищевода; и в оценке безопасности и переносимости RPC4046, включая выработку антител против RPC4046.

Схема исследования

Двойное слепое, с контролем плацебо, исследование с подбором доз проводили в 40 центрах в Северной Америке и Швейцарии. Пациенты с ЭоЭ (n=100, возрастом 18-65 лет) рандомизировано распределяли в группы 180 мг (низкая доза; LD) или 360 мг (высокая доза; HD) RPC4046 или плацебо (PBO) (1:1:1) в День 1 внутривенной нагрузочной дозы, с последующим введением еженедельных подкожных доз в течение 15 недель. В Таблице 1 предоставлены сводки демографических характеристик пациентов. Количество эозинофилов в пищеводе измеряли в образцах биопсии во время скрининга, в неделю 16 и при досрочном прекращении участия в исследовании, в соответствующих случаях. Частоту и тяжесть клинических симптомов дисфагии оценивали при использовании индекса активности эозинофильного эзофагита (EESAI) и

регистрировали в журнале ежедневных симптомов (DSD), который содержал ответы на стандартный анкетный опрос, по которым вычисляли оценку (Таблица 2). Безопасность контролировали в ходе исследования. Первичным конечным показателем являлось изменение относительно исходного значения (BL) в неделю 16 среднего количества эозинофилов в пищеводе. Исследование обладало мощностью по первичному конечному показателю. Вторичные конечные показатели включали среднее изменение относительно BL до недели 16 по частоте и тяжести клинических симптомов дисфагии.

Таблица 1: Сводка демографических характеристик пациентов.

	Плацебо (N=34) n (%)	RPC4046 180 мг (N=31) n (%)	RPC4046 360 мг (N=34) n (%)
Количество рандомизированных субъектов	34 (100)	32 (100)	34 (100)
Не получили дозу ^a	0	1 (3.1)	0
ITT совокупность ^b	34 (100)	31 (96.9)	34 (100)
Совокупность в соответствии с протоколом ^c	34 (100)	29 (90.6)	34 (100)
Совокупность для оценки безопасности ^d	34 (100)	31 (96.9)	34 (100)
Количество субъектов			
Которые завершили двойной слепой период лечения	32 (94.1)	28 (87.5)	30 (88.2)
Которые прервали двойной слепой период лечения	2 (5.9)	4 (12.5)	4 (11.8)

^a Проценты основаны на количестве рандомизированных субъектов.

^b ITT совокупность состоит из всех рандомизированных субъектов, которые получили по меньшей мере одну дозу лекарственного средства в исследовании с назначением лечения, определяемым согласно рандомизированному лечению.

^c Совокупность в соответствии с протоколом представляет собой подгруппу ITT совокупности с соблюдением протокола лечения и без каких-либо исключительных отклонений от протокола.

^d Совокупность оценки безопасности состоит из всех субъектов, получавших двойное слепое лекарственное средство в исследовании. Исследования безопасности будут проводить в этой совокупности согласно наибольшей дозе п/к RPC4046, полученной фактически.

Двойная слепая фаза сопровождалась открытым дополнительным исследованием (52 недели), в котором все субъекты получали высокую дозу RPC4046.

Отбор субъектов:

Субъектов отбирали/исключали на основе следующих критериев:

Критерии включения:

1. Документально подтвержденный диагноз ЭоЭ по меньшей мере после 8 недель терапии ИПП в высокой дозе до скрининга;

2. Гистологическое подтверждение ЭоЭ с пиковым количеством эозинофилов ≥ 15 /ПЗБУ, в 2 из 3 (проксимальный, средний и/или дистальный) уровней пищевода при эндоскопии во время скрининга;

3. У субъекта должна быть дисфагия минимум 4 дня и заполненный DSQ $\geq 70\%$ дней в течение любых 2 последовательных недель периода скрининга и за 2 недели до посещения с целью оценки исходного состояния;

4. В среднем по меньшей мере 2 эпизода дисфагии в анамнезе (с приемом твердых противовоспалительных препаратов) в неделю за 4 недели до скрининга и в среднем по меньшей мере 2 эпизода документально подтвержденной дисфагии в неделю за несколько недель до скрининга и на начало лечения в исследовании; дисфагию определяли как затруднение при проглатывании твердой пищи или затрудненное прохождение твердой пищи согласно сообщению пациента;

5. Должен оставаться на стабильной диете в течение ≥ 3 месяцев до скринингового посещения и продолжать любую лечебную диету и/или действующие схемы лечения при скрининговом посещении;

Критерии исключения:

1. Предыдущее участие в клиническом исследовании RPC4046;

2. Субъект имеет любое состояние или патологию, которое может повлиять на безопасность субъекта или исказить или усложнить оценку признаков или симптомов ЭоЭ;

3. Субъект применял иммуномодулирующую терапию в течение 8 недель до скрининга;

4. Субъект применял пероральный наружный кортикостероид при ЭоЭ или системный кортикостероид при любом состоянии в течение 4 недель до квалифицирующей ЭГДС или предполагал такое применение во время периода лечения;

5. Субъект применял ингаляционные или интраназальные стероиды и не продолжал стабильное лечение с течение более чем 3

месяцев до скринингового посещения или предполагал изменение во время исследования;

6. Субъект начал, прекратил или изменил схему приема ИПП, антагонистов H₂, антацидов, антигистаминов или ингибиторов лейкотриенов при любом состоянии;

7. Субъект имеет стриктуру пищевода, которая не позволяет ввести диагностический эндоскоп для взрослых для верхних отделов ЖКТ или имел дилатацию пищевода в течение 3 месяцев до скрининга;

8. Лечение исследуемым лекарственным средством в течение 2 месяцев или в пределах 5 периодов полувыведения (если таковые известны), в зависимости от того, что является более продолжительным, до скрининга.

Конечные показатели

Ключевым первичным конечным показателем является изменение от начала исследования до Недели 16 среднего количества эозинофилов в пищеводе, измеренных в 5 наиболее воспаленных участках в поле зрения при большом увеличении (ПЗБУ) в образцах биопсии пищевода. Ключевым вторичным конечным показателем исследования являлось среднее изменение от начала исследования до Недели 16 частоты и тяжести клинических симптомов дисфагии, оцениваемых по журналу ежедневных симптомов, заполняемому в течение двух недель. Кроме того, также могут быть измерены различные результаты безопасности и переносимости. Параметры безопасности и переносимости оценивали по числу случаев, тяжести и отношению нежелательных явлений (АЕ), серьезных АЕ (SAE), отклонений от нормы результатов клинических лабораторных анализов, изменений основных показателей жизнедеятельности, патологий при физикальном обследовании и присутствии антител против лекарственных средств. Субъектов также просили ответить на различные связанные с симптомами вопросы в журнале, который использовали при вычислении комплексной оценки по журналу (CDS) (Таблица 2).

Таблица 2: Примерный опросник в журнале ежедневных симптомов (DSD) и способ, используемый для вычисления CDS.

Вопрос	Текст	Ответ/действие	Оценка
1	Вы пробовали есть сегодня твердую пищу?	Да (переходите к Вопросу 2) Нет (переходите к Вопросу 1a)	N/A
1a	Какова основная причина того, что вы не пытались есть сегодня твердую пищу?	Симптомы ЭоЭ Причина, отличная от симптомов ЭоЭ	N/A
2	Во время любого приема пищи сегодня пища проходила легко или застревала у вас в горле или груди?	Да Нет	1 0
3	При наибольшем затруднении при глотании сегодня вам приходилось делать что-то, чтобы пища прошла или чтобы испытать облегчение?	Если ответ на Вопрос 2 - нет Если ответ на Вопрос 2 - да: Нет, стало лучше или прошло само Да, мне пришлось выпить жидкость, чтобы испытать облегчение Да, мне пришлось откашляться или поперхнуться, чтобы испытать облегчение Да, мне пришлось вызвать рвоту, чтобы испытать облегчение Да, застрявшую пищу пришлось удалять врачу	0 1 2 3 4 5
4	Вы испытывали боль при глотании пищи сегодня?	Да Нет	N/A
4a	Как вы оцениваете вашу боль при глотании пищи сегодня?	Диапазон 1 (минимальная боль) - 10 (наихудшая боль, которую можно вообразить)	N/A

$$\text{Комплексная оценка по журналу} = \frac{(\text{Сумма оценок Q2 и Q3 за определенный период})}{\text{Число дней без отсутствующих данных}} \times \text{Длительность периода}$$

Забор образцов

Для максимального повышения единообразия, образцы биопсии получали из проксимального и дистального отдела пищевода (т.е. 4 фрагмента биопсии из каждого уровня) при скрининге. Дополнительные образцы биопсии из среднего отдела пищевода были рекомендованы, при этом было предпринята попытка получить последующие образцы биопсии из тех же уровней. Биопсии были заслеплены и исследованы одним специалистом по лабораторной диагностике центра. Для включения в исследование, субъектов оценивали на пиковое количество эозинофилов $\geq 15/\text{ПЗБУ}$ по 2 из 3 (проксимальный, средний и/или дистальный) уровней пищевода при эндоскопии во время скрининга.

Краткие результаты

90 пациентов завершили начальное 16-недельное исследование. Демографические характеристики/показатели заболевания были

сопоставимы между группами лечения. На начало исследования среднее количество эозинофилов в пищеводе составляло 92,4 (плацебо; PBO), 116,6 (низкая доза; LD) и 122,6 (высокая доза; HD). Среднее количество эозинофилов в пищеводе, измеренное в 5 наиболее воспаленных полях зрения под большим увеличением в образцах биопсии пищевода, значительно снизилось с начала исследования (BL) для обеих доз RPC4046 за 16-недельный период лечения (среднее изменение PBO: -4,4, LD: -94,8; и HD: -99,9 [обе дозы $p < 0,0001$ в сравнении с плацебо]). На начало исследования средняя комплексная оценка по журналу симптомов дисфагии составляла 29,4 (PBO), 27,63 (LD) и 29,03 (HD). Уменьшение клинических симптомов дисфагии наблюдали у пациентов, получавших LD и HD RPC4046 по сравнению с PBO на основе комплексной оценки по журналу (PBO: -6,4; LD: -5,3 [$p = 0,9959$ в сравнении с PBO] и HD: -13,3 [$p = 0,0733$ в сравнении с PBO]). Анализ в подгруппах по стероид-рефрактерному статусу на 16 неделе показал уменьшение дисфагии, как представлено в DSD. RPC4046 хорошо переносили с благоприятным профилем безопасности. Чистое изменение по дисфагии за 16-недельный период лечения согласно измерению по DSD^a показано в Таблице 3.

Таблица 3: Среднее изменение с начала исследования до Недели 16 частоты и тяжести клинических симптомов дисфагии при оценке по DSD, заполняемому в течение 2 недель.

	Стероид-нерефрактерные пациенты			Стероид-рефрактерные пациенты		
	PBO (n=18)	RPC4046		PBO (n=14)	RPC4046	
		LD (n=12)	HD (n=16)		LD (n=14)	HD (n=12)
Изменение дисфагии от BL	-10,8	-10,0	-14,0	-0,8	-1,3	-12,3

Подробные результаты

В первом исследовании субъектам давали плацебо или низкую или высокую дозу терапевтического средства. Среднее количество эозинофилов в пищеводе (клетки/пз) вычисляли на начало лечения и в неделю 16. Было обнаружено, что лечение низкой дозой (180 мг) и высокой дозой RPC4046 (360 мг) приводило к статистически значимому снижению среднего количества эозинофилов в пищеводе в неделю 16 по сравнению с контролями. Результаты представлены на

Фиг. 1. На **Фиг. 2 (а)** показано среднее количество эозинофилов в пищеводе (клетки/пз) в неделю 16 в группе плацебо по сравнению с субъектами, которые получали низкую дозу (180 мг) RPC4046 (также отмечено количество клеток в разных подгруппах пациентов). На **Фиг. 2 (b)** показано среднее количество эозинофилов в пищеводе (клетки/пз) в неделю 16 в группе плацебо по сравнению с субъектами, которые получали высокую дозу (360 мг) RPC4046 (также отмечено количество клеток в разных подгруппах пациентов).

Во втором исследовании субъектам давали плацебо или низкую или высокую дозу терапевтического средства. Среднюю комплексную оценку по журналу симптомов дисфагии (ключевой вторичный конечный показатель) вычисляли на начало лечения и в неделю 16. Было обнаружено, что лечение низкой дозой (180 мг) и высокой дозой RPC4046 (360 мг) приводило к снижению средней комплексной оценки симптомов дисфагии по журналу в неделю 16 по сравнению с контролями. Результаты представлены на **Фиг. 3**. Сводка результатов предоставлена в **Таблице 4**.

Таблица 4: Сводка результатов исследования по анализу комплексной оценки симптомов дисфагии по журналу в неделю 16 у субъектов в группе ИТТ, которые получали низкую дозу (180 мг) или высокую дозу (360 мг) RPC4046. Различные статистические параметры, например среднеквадратичное среднее различие (LSMD), доверительный интервал (CI), средние и медианные значения, вычисляли из набора данных. Статистическую значимость определяли с помощью р-значений из модели анализа ковариации с учетом стероид-рефрактерного статуса и исходной комплексной оценки по журналу.

	Плацебо (N=34)	RPC4046 180 мг (N=31)	RPC4046 360 мг (N=34)
Исходное значение			
n	32	26	28
Среднее (SD)	29,4 (10,70)	27,6 (13,18)	29,0 (10,13)
Медиана	28,4	28,5	27,5
Min, Max	11, 51	6,6, 52	11, 49
Неделя 16			
n	34	30	32
Среднее (SD)	23,1 (19,12)	21,9 (17,29)	15,3 (17,14)
Медиана	21	26,1	6,2
Min, Max	0, 52,9	0, 46,7	0, 45,5
Изменение к Неделе 16			
n	32	26	28
Среднее (SD)	-6,4 (15,4)	5,3 (12,26)	-13,3 (15,26)
LSMD (95% CI)		0,02 (-7,29, 7,33)	-6,50 (-13,63, 0,63)
p-значение		0,9959	0,0733

Проводили анализ по подгруппам (в зависимости от стероид-рефрактерного статуса) субъектов, результаты которого показаны на **Фиг. 4**. Дозозависимое снижение средней комплексной оценки симптомов дисфагии по журналу наблюдали у стероид-рефрактерных субъектов. Результаты приведены в **Таблице 5**.

Таблица 5: Сводка результатов исследования по анализу комплексной оценки симптомов дисфагии по журналу в неделю 16 у субъектов в группе ИТТ (разделенных на подгруппы в зависимости от стероид-рефрактерного статуса), которые получали низкую дозу (180 мг) или высокую дозу (360 мг) RPC4046. Различные статистические параметры, например среднееквадратичное среднее различие (LSMD), доверительный интервал (CI), средние и медианные значения, вычисляли из набора данных. Статистическую значимость определяли с помощью p-значений из модели анализа ковариации с учетом исходной комплексной оценки по журналу.

Стероид-рефрактерный статус	Момент времени	Плацебо (N=34)	RPC4046 180 мг (N=31)	RPC4046 360 мг (N=34)
НЕТ	Изменение к Неделе 16			
	n	18	12	16
	Среднее изменение (SD)	-10,8 (15,45)	-10,0 (8,63)	-14,0 (13,57)
	LSMD (95% CI)		0,93 (-9,2, 11,1)	-3,1 (-12,5, 6,25)
	p-значение		0,8541	0,5042
ДА	Изменение к Неделе 16			
	n	14	14	12
	Среднее изменение (SD)	-0,8 (13,9)	-1,3 (13,75)	-12,3 (17,86)
	LSMD (95% CI)		-1,3 (-13,2, 10,7)	-12,0 (-24,3, 0,3)
	p-значение		0,8284	0,0547

Средние комплексные оценки симптомов дисфагии по журналу (за 16-недельный период; мониторинг один раз в две недели) у субъектов, получавших плацебо или получавших низкую дозу (180 мг) или высокую дозу (360 мг) RPC4046, показаны на **фиг. 5**. Можно заметить, что лечение более высокой дозой (360 мг) RPC4046 приводит к чистому снижению средней комплексной оценки симптомов дисфагии по журналу в неделю 16 по сравнению с плацебо, которое приближалось к статистической значимости ($p=0,0733$). В анализе по подгруппам (в зависимости от стероид-рефрактерного статуса субъектов) было обнаружено, что стероид-рефрактерная подгруппа показала более высокую эффективность (**фиг. 7**), чем стероид-нерефрактерная подгруппа (**фиг. 6**).

Результаты параллельного исследования, в котором оценивали эффективность суспензии будесонида для перорального применения (OBS) у субъектов с диагнозом эозинофильного эзофагита (ЭоЭ), показаны на **фиг. 8**. Прямое сравнение эффективности суспензии будесонида для перорального применения, RPC4046 и QAX576 показано в **Таблице 6**.

Таблица 6. Сводка результатов по оценке эффективности плацебо, перорального будесонида, RPC4046 и QAX576 в трех разных исследованиях.

	Пероральный будесонид		RPC4046			QAX576	
	Pbo	OBS	Pbo	180 мг	360 мг	Pbo	Qax
Объем выборки	N=42	N=51	N=34	N=31	N=34	N=8	N=17
Возраст	22		37			30	
Пиковое ЕЕОС BL	130	156	105,4	131,9	139,4	91,3	88,2
Пиковое ЕЕОС после лечения	113	39	104,8	28,9	31,3	NR	NR
Среднее ЕЕОС BL	NR	NR	92,4	116,7	122,6	39,1	35,4
Среднее ЕЕОС после лечения	NR	NR	90,3	24,8	25,5	48,1	14,6
Оценка дисфагии BL	29	29,3	29,4	27,6	29	NA	NA
Оценка дисфагии после лечения	21,5 (-7,5)	15 (-14,3) p=0,0096	23,1 (-6,4))	21,9 (-5,3)	15,3 (-13,3) p=0,0733	NA	NA

В другом анализе среднюю эндоскопическую референсную оценку эозинофильного эзофагита (EREF) у субъектов в неделю 16 исследовали в группе плацебо и двух группах лечения. Оценка EREF является дополнительным вторичным конечным показателем, который оценивают в зависимости от присутствия воспалительных маркеров (например, положительный результат на отек, экссудаты и/или борозды) и/или маркеров ремоделирования (например, положительный результат на фиксированные кольца и/или стриктуры). Результаты (показывающие общую оценку) представлены на **фиг. 9**. Можно заметить, что лечение RPC4046 привело к чистому снижению оценки EREF в неделю 16, при этом снижение, достигнутое с более высокой дозой RPC4046 (360 мг), является статистически значимым ($p < 0,0001$).

Результаты исследования EREF дополнительно изучали путем анализа комплексной оценки EREF по воспалительным маркерам или маркерам ремоделирования. Было обнаружено, что более высокая доза RPC4046 (360 мг) обеспечивала статистически значимое снижение комплексной оценки EREF по воспалению ($p < 0,0001$). Результаты показаны на **фиг. 10**.

Затем исследовали эффективность RPC4046 (в сравнении с плацебо) в снижении пикового количества эозинофилов в пищеводе у

субъектов с ЭоЭ в неделю 16. Было обнаружено, что лечение низкой (180 мг) и высокой дозой (360 мг) RPC4046 достигало статистической значимости в отношении снижения среднего количества эозинофилов в пищеводе. Результаты показаны на Фиг. 11, а также приведены в Таблице 7.

Таблица 7: Сводка результатов исследования по оценке среднего изменения пикового количества эозинофилов в пищеводе (клетки/пз) в неделю 16 в группе плацебо по сравнению с субъектами, которые получали низкую дозу (180 мг) или высокую дозу (360 мг) RPC4046. Различные статистические параметры, например среднеквадратичное среднее различие (LSMD), доверительный интервал (CI), средние и медианные значения, вычисляли из набора данных. Статистическую значимость определяли с помощью р-значений из модели анализа ковариации с учетом стероид-рефрактерного статуса и исходного пикового количества эозинофилов в пищеводе в ПЗБУ.

	Плацебо (N=34)	RPC4046 180 мг (N=31)	RPC4046 360 мг (N=34)
Исходное значение			
n	34	31	34
Среднее (SD)	105,4 (60,42)	131,9 (84,55)	139,4 (79,94)
Медиана	109,5	113,0	132,0
Min, Max	18, 212	24, 304	26, 389
Неделя 16			
n	33	28	30
Среднее (SD)	104,8 (61,36)	28,9 (39,75)	31,3 (37,69)
Медиана	103,0	15,0	15,0
Min, Max	16, 302	0, 159	0, 157
Изменение к Неделе 16			
n	33	28	30
Среднее (SD)	-3,3 (70,05)	-106,6 (71,12)	-111,3 (90,07)
LSMD (95% CI)		-80,6 (-104,5, -56,7)	-79,8 (-103,4, -56,2)
р-значение		< 0,0001	< 0,0001

Кроме того, проводили сравнение средней оценки EEsAI PRO в начале лечения и в неделю 16 в группе плацебо и группе лечения. Результаты показаны на Фиг. 12, а также приведены в Таблице 8.

Таблица 8: Сводка результатов исследования по анализу средних оценок EEsAI PRO в начале лечения и в неделю 16 в группе плацебо по сравнению с субъектами, которые получали низкую дозу

(180 мг) или высокую дозу (360 мг) RPC4046. Различные статистические параметры, например среднеквадратичное среднее различие (LSMD), доверительный интервал (CI), средние и медианные значения, вычисляли из набора данных. Статистическую значимость определяли с помощью р-значений из модели анализа ковариации с учетом стероид-рефрактерного статуса и исходной оценки EEsAI PRO.

	Плацебо (N=34)	RPC4046 180 мг (N=31)	RPC4046 360 мг (N=34)
Исходное значение			
n	34	30	34
Среднее (SD)	56.1 (13.19)	58.1 (12.22)	56.2 (13.21)
Медиана	53.0	61.0	58.0
Min, Max	34, 94	27, 92	34, 94
Неделя 16			
n	34	31	34
Среднее (SD)	40.4 (22.19)	39.3 (22.03)	33.2 (26.37)
Медиана	30.5	49.0	30.5
Min, Max	0, 78	0, 76	0, 94
Изменение к Неделе 16			
n	34	30	34
Среднее (SD)	-15.8 (17.71)	-19.8 (18.58)	-23.0 (21.08)
LSMD (95% CI)		-4.0 (-13.3, 5.2)	-7.2 (-16.2, 1.7)
р-значение		0.3867	0.1103

Дозозависимое снижение средней EEsAI PRO наблюдали в неделю 16. В другом анализе по подгруппам (в зависимости от стероид-рефрактерного статуса) было обнаружено, что статистически значимое снижение средней оценки EEsAI PRO наблюдали в стероид-рефрактерной подгруппе. Результаты показаны на **фиг. 13**, а также приведены в **Таблице 9**.

Таблица 9: Сводка результатов исследования по анализу средних оценок EEsAI PRO в начале лечения и в неделю 16 у стероид-рефрактерных и стероид-нерефрактерных субъектов, которые получали плацебо или низкую дозу (180 мг) или высокую дозу (360 мг) RPC4046. Различные статистические параметры, например среднеквадратичное среднее различие (LSMD), доверительный интервал (CI), средние и медианные значения, вычисляли из набора данных. Статистическую значимость определяли с помощью р-

значений из модели анализа ковариации с учетом стероид-рефрактерного статуса и исходной оценки EESAI PRO.

Стероид-рефрактерный статус	Момент времени	Плацебо (N=34)	RPC4046 180 мг (N=31)	RPC4046 360 мг (N=34)
НЕТ	Изменение к Неделе 16			
	n	18	16	17
	Среднее изменение (SD)	24.7 (16.36)	20.4 (15.76)	25.2 (16.76)
	LSMD (95% CI)		4.9 (-6.4, 16.3)	-1.2 (-12.4, 9.9)
	p-значение		0.3875	0.8237
ДА	Изменение к Неделе 16			
	n	16	14	17
	Среднее изменение (SD)	-5.8 (13.58)	-19.1 (21.96)	-20.8 (25.00)
	LSMD (95% CI)		-13.5 (-28.9, 1.9)	-15.5 (-30.2, -0.8)
	p-значение		0.0852	0.0393

Затем исследовали эффективность RPC4046 (в сравнении с плацебо) в снижении общей оценки субъектом тяжести заболевания в неделю 16. Дозозависимое снижение наблюдали в группе лечения в неделю 16, при этом снижение, достигнутое у субъектов, получавших более высокую дозу RPC4046 (на 360 мг), достигало статистической значимости по сравнению с плацебо. Результаты показаны на **фиг. 14**, а также приведены в **Таблице 10**.

Таблица 10: Сводка результатов исследования по анализу общей оценки субъектом тяжести заболевания в начале лечения и в неделю 16 у субъектов, которые получали плацебо или низкую дозу (180 мг) или высокую дозу (360 мг) RPC4046. Различные статистические параметры, например среднеквадратичное среднее различие (LSMD), доверительный интервал (CI), средние и медианные значения, вычисляли из набора данных. Статистическую значимость (при $p < 0,05$) определяли путем вычисления p-значений из модели анализа ковариации с учетом стероид-рефрактерного статуса и исходной общей оценки тяжести заболевания.

	Плацебо (N=34)	RPC4046 180 мг (N=31)	RPC4046 360 мг (N=34)
Исходное значение			
n	32	30	32
Среднее (SD)	5.4 (2.14)	5.0 (2.20)	5.4 (1.92)
Медиана	6.0	5.0	5.0
Min, Max	1, 10	2, 9	2, 9
Неделя 16			
n	33	28	31
Среднее (SD)	3.8 (2.73)	2.8 (1.90)	2.5 (2.29)
Медиана	3.0	3.0	2.0
Min, Max	0, 10	0, 7	0, 9
Изменение к Неделе 16			
n	31	27	30
Среднее (SD)	-1.5 (1.95)	-2.0 (1.68)	-2.8 (2.71)
LSMD (95% CI)		-0.9 (-1.9, 0.2)	-1.3 (-2.4, -0.3)
p-значение		0.1035	0.0107

В общей оценке медработником тяжести заболевания в неделю 16, низкая доза, как и высокая доза RPC4046, достигала статистической значимости. Результаты показаны на Фиг. 15, а также приведены в Таблице 11.

Таблица 11: Сводка результатов исследования по анализу общей оценки медработником тяжести заболевания в начале лечения и в неделю 16 у субъектов, которые получали плацебо или низкую дозу (180 мг) или высокую дозу (360 мг) RPC4046. Различные статистические параметры, например среднееквадратичное среднее различие (LSMD), доверительный интервал (CI), средние и медианные значения, вычисляли из набора данных. Статистическую значимость (при $p < 0,05$) определяли путем вычисления p-значений из модели анализа ковариации с учетом стероид-рефрактерного статуса и исходной общей оценки тяжести заболевания.

	Плацебо (N=34)	RPC4046 180 мг (N=31)	RPC4046 360 мг (N=34)
Исходное значение			
n	34	30	33
Среднее (SD)	6.4 (1.97)	6.7 (1.82)	6.1 (1.92)
Медиана	7.0	7.0	6.0
Min, Max	2, 10	3, 10	2, 10
Неделя 16			
n	33	28	31
Среднее (SD)	4.6 (3.02)	2.9 (2.65)	3.2 (2.44)
Медиана	4.0	2.0	3.0
Min, Max	0, 10	0, 8	0, 8
Изменение к Неделе 16			
n	33	27	30
Среднее (SD)	-1.8 (2.68)	-3.6 (2.71)	-2.9 (2.70)
LSMD (95% CI)		-1.7 (-2.9, -0.4)	-1.3 (-2.5, -0.1)
p-значение		0.0094	0.0352

В анализе общего впечатления субъекта в неделю 16, субъекты, получавшие более высокую дозу (360 мг) RPC4046, достигали статистической значимости ($p=0,0143$). Больше число субъектов в группе лечения отвечали, что они чувствовали себя "намного лучше" или "немного лучше" по сравнению с плацебо. Результаты показаны на **Фиг. 16**.

Наконец, проанализировали оценки гистологической степени и среднее оценки с коррекцией по стадии образцов биопсии пищевода для группы плацебо и групп лечения в неделю 16. Результаты показаны на **Фиг. 17**. В группе лечения низкой дозой, как и в группе лечения высокой дозой, была достигнута статистическая значимость (* означает $p<0,0001$).

Таблица 12: Сводка нежелательных явлений, возникших при начале лечения (TEAE), в совокупности субъектов для оценки безопасности, которые получали плацебо или низкую дозу (180 мг) или высокую дозу (360 мг) RPC4046. Возникшие при начале лечения нежелательные явления контролировали по числу случаев, тяжести, взаимосвязи с состоянием и лечением. TEAE, которые привели к досрочному прекращению применения исследуемого лекарственного средства (d/c), в группе плацебо не наблюдали. В группе плацебо и в лечебной группе субъектов сообщали о ≥ 1 серьезном TEAE, при

этом установили, что нежелательные явления не были связаны с плацебо или лекарственным средством.

	Плацебо (N=34) n (%)	RPC4046 180 мг (N=31) n (%)	RPC4046 360 мг (N=34) n (%)
Число субъектов, испытывающих			
≥ 1 TEAE	22 (64.7)	20 (64.5)	29 (85.3)
≥ 1 умеренного или тяжелого TEAE	15 (44.1)	7 (22.6)	11 (32.4)
≥ 1 тяжелого TEAE	2 (5.9)	2 (6.5)	2 (5.9)
≥ 1 возможного, вероятного или связанного TEAE	13 (38.2)	11 (35.5)	18 (52.9)
≥ 1 связанного TEAE	4 (11.8)	3 (9.7)	5 (14.7)
≥ 1 серьезного TEAE	2 (5.9)	0	1 (2.9)
≥ 1 связанного серьезного TEAE	0	0	0
≥ 1 TEAE со смертельным исходом	0	0	0
≥ 1 TEAE, повлекшего отмену исследуемого ЛС	0	1 (3.2)	3 (8.8)
Смерть, связанная с исследуемым ЛС	0	0	0

ВЫВОДЫ

Лечение RPC4046 снижает среднее количество эозинофилов в пищеводе статистически значимо по сравнению с плацебо в обеих группах лечения активным препаратом. В отношении ключевого вторичного конечного показателя, улучшения оценки дисфагии, положительную числовую тенденцию наблюдали в группе более высокой дозы (360 мг) RPC4046 по сравнению с плацебо (с приближением к статистической значимости). В отношении действия RPC4046 на различные подгруппы пациентов, более высокую эффективность лечения наблюдали в стероид-рефрактерной подгруппе по сравнению с стероид-нерефрактерной подгруппой. В отношении дозы, численно более значимые улучшения наблюдали при дозе 360 мг RPC (при измерении по DSD и EEsAI). Что касается общей оценки тяжести заболевания (выполненных субъектами и медработниками), лечение RPC4046 привело к статистически значимому улучшению по сравнению с плацебо. В общем RPC4046 представлялся в целом безопасным и хорошо переносился субъектами. Нежелательными явлениями, о которых сообщали наиболее часто, являлись головная боль, ИВДП, артралгия, ринофарингит, синусит, боль в животе и боль в ротоглотке. В группах лечения не отмечали никаких случаев реакции гиперчувствительности на участке введения.

ЭКВИВАЛЕНТЫ

Специалистам в данной области будет известно, или они

сумеют установить с помощью не более чем стандартных экспериментов, множество эквивалентов определенных вариантов осуществления и способов, описанных в настоящем документе. Предполагается, что такие эквиваленты входят в объем следующей формулы изобретения.

ФОРМУЛА ИЗОБРЕТЕНИЯ

1. Способ лечения эозинофильного эзофагита (ЭоЭ) у субъекта, включающий введение субъекту от приблизительно 180 мг до приблизительно 360 мг антитела против IL-13 или его антигенсвязывающего фрагмента раз в неделю, осуществляя таким образом лечение ЭоЭ у субъекта,

где антитело против IL-13 или его антигенсвязывающий домен содержат два переменных домена, где один переменный домен содержит CDR тяжелой цепи:

CDR-H1 – остатки 31-37 SEQ ID NO:2,

CDR-H2 – остатки 52-67 SEQ ID NO:2, и

CDR-H3 – остатки 100-112 SEQ ID NO:2; и

другой переменный домен содержит CDR легкой цепи:

CDR-L1 – остатки 24-34 SEQ ID NO:3,

CDR-L2 – остатки 50-56 SEQ ID NO:3, и

CDR-L3 – остатки 89-97 SEQ ID NO:3.

2. Способ по п.1, где антитело против IL-13 или его антигенсвязывающий фрагмент связываются с IL-13 и препятствуют взаимодействию между IL-13 и рецептором IL-13.

3. Способ по п.1, где антитело против IL-13 или его антигенсвязывающий фрагмент включают переменную область тяжелой цепи, включающую SEQ ID NO: 2, и переменную область легкой цепи, включающую SEQ ID NO:3.

4. Способ по любому из пп.1, 2 или 3, включающий введение субъекту приблизительно 180 мг антитела против IL-13 или его антигенсвязывающего фрагмента раз в неделю.

5. Способ по любому из пп.1, 2 или 3, включающий введение субъекту приблизительно 360 мг антитела против IL-13 или его антигенсвязывающего фрагмента раз в неделю.

6. Способ по любому из пп.1, 2 или 3, дополнительно включающий отбор субъекта, который демонстрирует по меньшей мере один симптом, связанный с эозинофильным эзофагитом (ЭоЭ).

7. Способ по п.6, где симптом, связанный с ЭоЭ, выбран из группы, состоящей из эозинофильной инфильтрации пищевода, утолщения стенки пищевода, отказа от еды, рвоты, боли в животе, изжоги, регургитации, дисфагии и затрудненного прохождения пищи.

8. Способ по п.6, где субъект также имеет заболевание или нарушение, выбранное из группы, состоящей из атопического дерматита, астмы, аллергического ринита, аллергического конъюнктивита и их комбинации.

9. Способ по п.6, где субъект отобран на основе повышенного уровня биомаркера, ассоциированного с эозинофильным эзофагитом (ЭоЭ), где биомаркер выбран из группы, состоящей из эозинофилов в пищеводе, эотаксина-3, периостина, IgE сыворотки, IL-13, IL-5, регулируемого тимусом и активацией хемокина сыворотки (TARC; CCL17), тимусного стромального лимфопоэтина (TSLP), ECP сыворотки и эозинофильного нейротоксина (EDN) и их комбинации.

10. Способ по п.6, где субъект отобран на основе среднего количества эозинофилов в пищеводе в образце биопсии, полученном у субъекта при эндоскопии пищевода.

11. Способ по п.6, где субъект отобран на основе пикового количества эозинофилов ≥ 15 в поле зрения под большим увеличением (ПЗБУ) в пищеводе.

12. Способ по любому из пп.1, 2 или 3, где субъект демонстрирует по меньшей мере 50% снижение количества эозинофилов в ПЗБУ с пикового уровня, по меньшей мере после 16 недель введения антитела против IL-13 или его антигенсвязывающего фрагмента.

13. Способ по любому из пп.1, 2 или 3, где субъект является человеком.

14. Способ по любому из пп.1, 2 или 3, где субъект является стероид-наивным субъектом, который ранее не подвергался терапии стероидами.

15. Способ по любому из пп.1, 2 или 3, где субъект ранее подвергался терапии стероидами.

16. Способ по п.15, где субъект не является стероид-рефрактерным.

17. Способ по п.15, где субъект является стероид-рефрактерным.

18. Способ по любому из пп.1, 2 или 3, где антитело против IL-13 или его антигенсвязывающий фрагмент вводят субъекту в

течение по меньшей мере приблизительно 16 недель.

19. Способ по любому из пп.1, 2 или 3, где антитело против IL-13 или его антигенсвязывающий фрагмент вводят субъекту в течение всей продолжительности заболевания ЭоЭ.

20. Способ по любому из пп.1, 2 или 3, дополнительно включающий определение:

(i) среднего количества эозинофилов в пищеводе, измеряемых в 5 наиболее воспаленных участках в поле зрения при большом увеличении (ПЗБУ) в пищеводе, до и после введения антитела против IL-13 или его антигенсвязывающего фрагмента субъекту, где снижение среднего количества эозинофилов в пищеводе после введения антитела против IL-13 или его антигенсвязывающего фрагмента субъекту по сравнению со средним количеством эозинофилов в пищеводе до введения указывает, что антитело против IL-13 или его антигенсвязывающий фрагмент являются эффективными при лечении субъекта;

(ii) клинических симптомов дисфагии до и после введения антитела против IL-13 или его антигенсвязывающего фрагмента субъекту, где уменьшение клинических симптомов дисфагии после введения антитела против IL-13 или его антигенсвязывающего фрагмента субъекту по сравнению с клиническими симптомами дисфагии до введения указывает, что антитело против IL-13 или его антигенсвязывающий фрагмент являются эффективными при лечении субъекта;

(iii) оценки по опроснику симптомов дисфагии (DSQ) до и после введения антитела против IL-13 или его антигенсвязывающего фрагмента субъекту, где уменьшение оценки DSQ после введения антитела против IL-13 или его антигенсвязывающего фрагмента субъекту по сравнению с оценкой DSQ до введения указывает, что антитело против IL-13 или его антигенсвязывающий фрагмент являются эффективными при лечении субъекта;

(iv) средней эндоскопической референсной оценки (EREF) эозинофильного эзофагита (ЭоЭ) до и после введения антитела против IL-13 или его антигенсвязывающего фрагмента субъекту, где уменьшение EREF после введения антитела против IL-13 или его антигенсвязывающего фрагмента субъекту по сравнению с EREF до

введения указывает, что антитело против IL-13 или его антигенсвязывающий фрагмент являются эффективными при лечении субъекта;

(v) общей оценки субъектом тяжести заболевания до и после введения антитела против IL-13 или его антигенсвязывающего фрагмента субъекту, где уменьшение общей оценки субъектом тяжести заболевания после введения антитела против IL-13 или его антигенсвязывающего фрагмента субъекту по сравнению с общей оценкой субъектом тяжести заболевания до введения указывает, что антитело против IL-13 или его антигенсвязывающий фрагмент являются эффективными при лечении субъекта;

(vi) общей оценки медработником тяжести заболевания до и после введения антитела против IL-13 или его антигенсвязывающего фрагмента субъекту, где уменьшение общей оценки медработником тяжести заболевания после введения антитела против IL-13 или его антигенсвязывающего фрагмента субъекту по сравнению с общей оценкой медработником тяжести заболевания до введения указывает, что антитело против IL-13 или его антигенсвязывающий фрагмент являются эффективными при лечении субъекта;

(vii) гистологической степени и средней оценки с коррекцией по стадии до и после введения антитела против IL-13 или его антигенсвязывающего фрагмента субъекту, где уменьшение гистологической степени или средней оценки с коррекцией по стадии после введения антитела против IL-13 или его антигенсвязывающего фрагмента субъекту по сравнению с гистологической степенью и средней оценкой с коррекцией по стадии до введения указывает, что антитело против IL-13 или его антигенсвязывающий фрагмент являются эффективными при лечении субъекта.

21. Способ по п.20, где клинические симптомы дисфагии в (ii) оценивают при использовании индекса активности эозинофильного эзофагита (EeSAI) и регистрируют как оценку по журналу ежедневных симптомов (DSD).

22. Способ по п.20, где EREF в (iv) определяют на основе присутствия воспалительных маркеров в пищеводе, присутствия маркеров ремоделирования в пищеводе или их комбинации.

23. Способ по п.20, где EREF в (iv) определяют на основе присутствия или отсутствия множества признаков, выбранных из группы, состоящей из отека, фиксированных колец, экссудатов, борозд и стриктуры или их комбинации.

24. Способ по любому из пп. 1, 2 или 3, дополнительно включающий введение дополнительного средства субъекту.

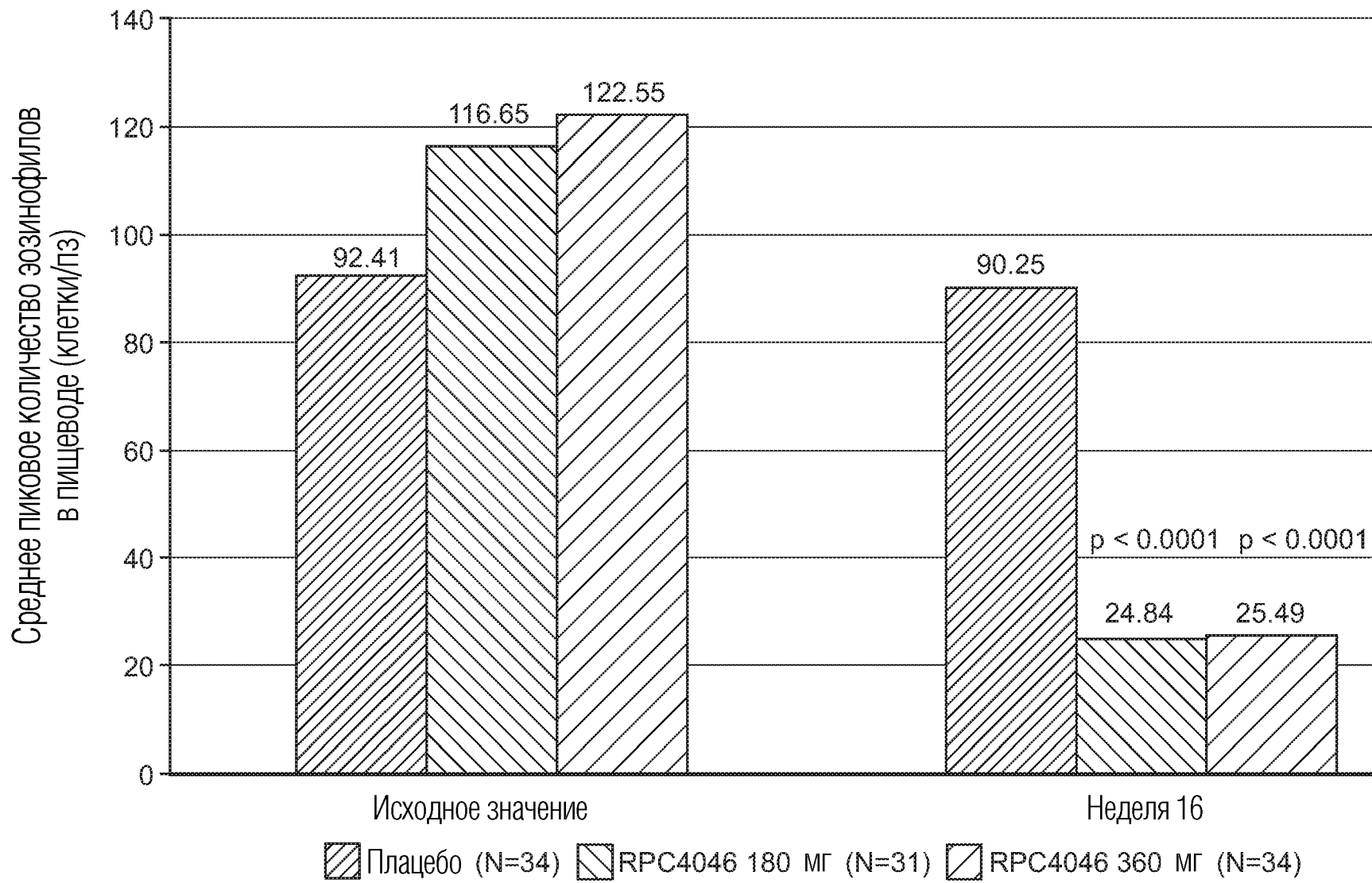
25. Способ по п.24, где дополнительным средством является стероид.

26. Способ по п.25, где стероидом является будесонид.

27. Способ по п.24, где дополнительное средство выбрано из группы, состоящей из: терапевтического средства, визуализационного средства, цитотоксического средства, ингибитора ангиогенеза, ингибитора киназ, блокатора костимулирующей молекулы, блокатора молекулы адгезии, антитела против цитокина или его функционального фрагмента; метотрексата, циклоспорина, рапамицина, FK506, детектируемой метки или репортера, антагониста ФНО, противоревматического средства, миорелаксанта, наркотического средства, нестероидного противовоспалительного средства (НПВС), анальгетика, анестетика, седативного средства, местного анестетика, нервно-мышечного блокатора, противомикробного средства, противопсориатического средства, кортикостероида, анаболического стероида, эритропоэтина, иммунизации, иммуноглобулина, иммунодепрессанта, гормона роста, гормонозаместительного средства, радиофармацевтического средства, антидепрессанта, нейролептика, стимулятора, средства для лечения астмы, бета-агониста, ингаляционного стероида, перорального стероида, эпинефрина или аналога, цитокина и антагониста цитокина.

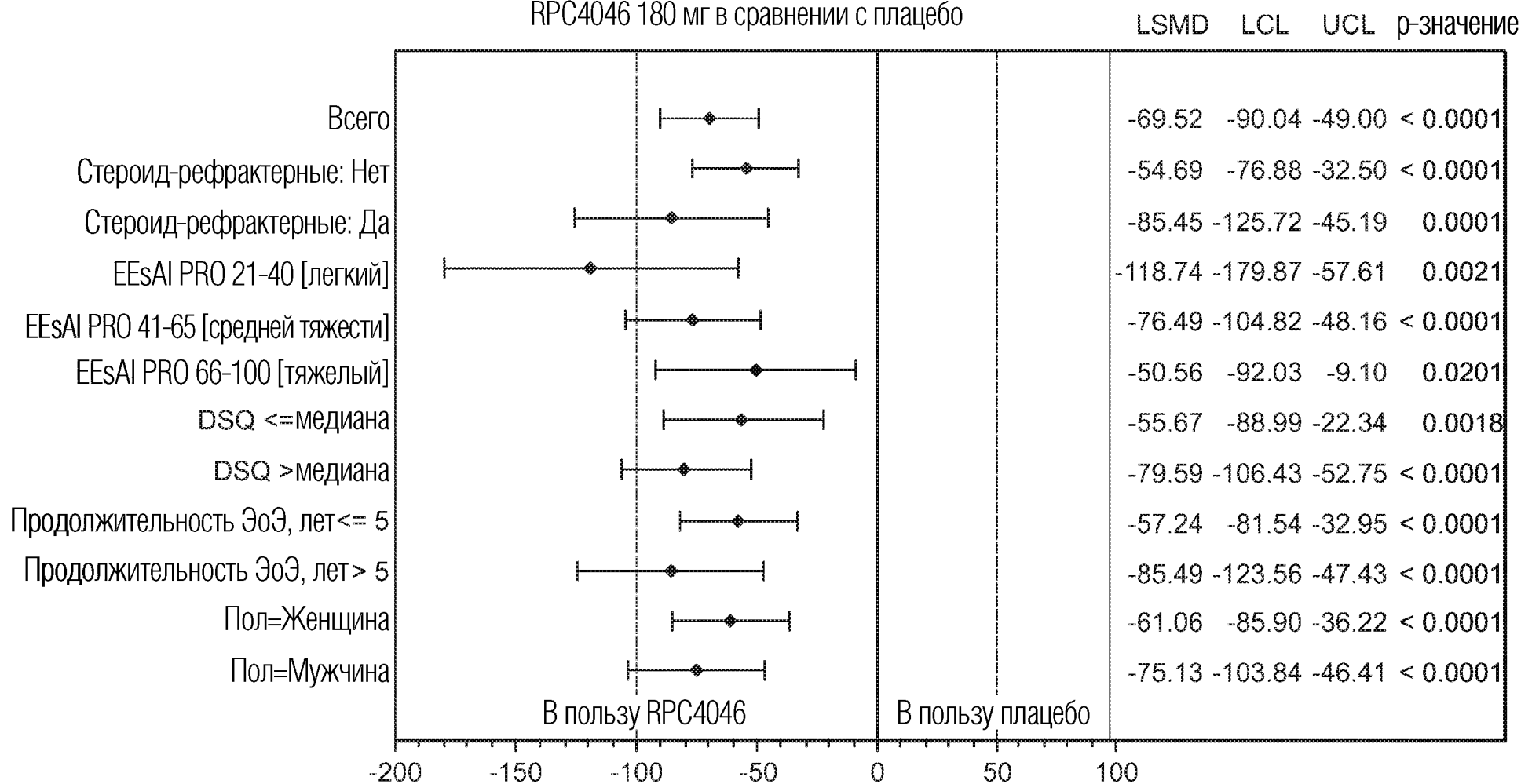
28. Способ по любому из пп. 1-27, где введение является внутрикожным, внутримышечным, внутрибрюшинным, внутривенным, интраназальным, эпидуральным или пероральным.

По доверенности



ФИГ. 1

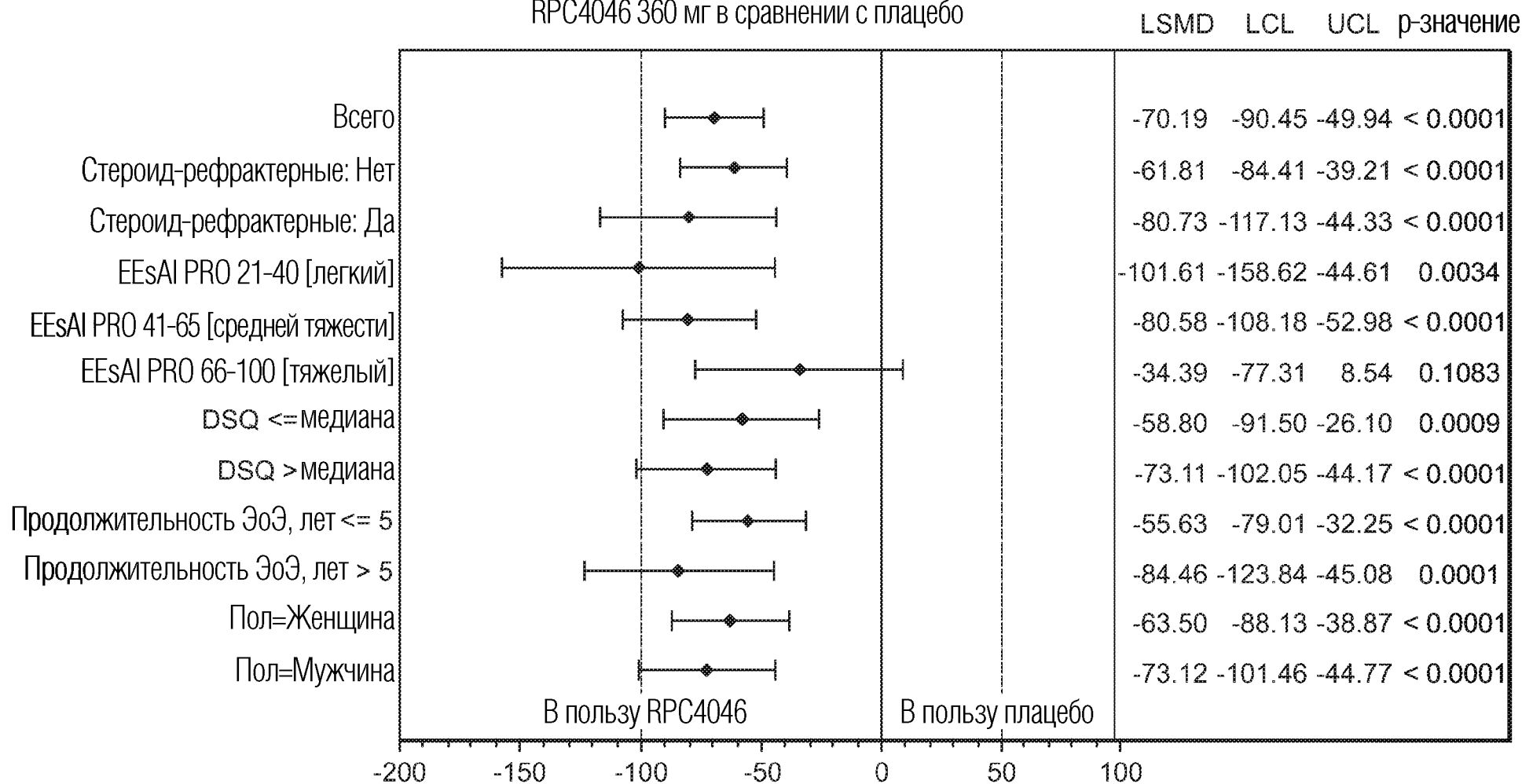
RPC4046 180 мг в сравнении с плацебо



2/18

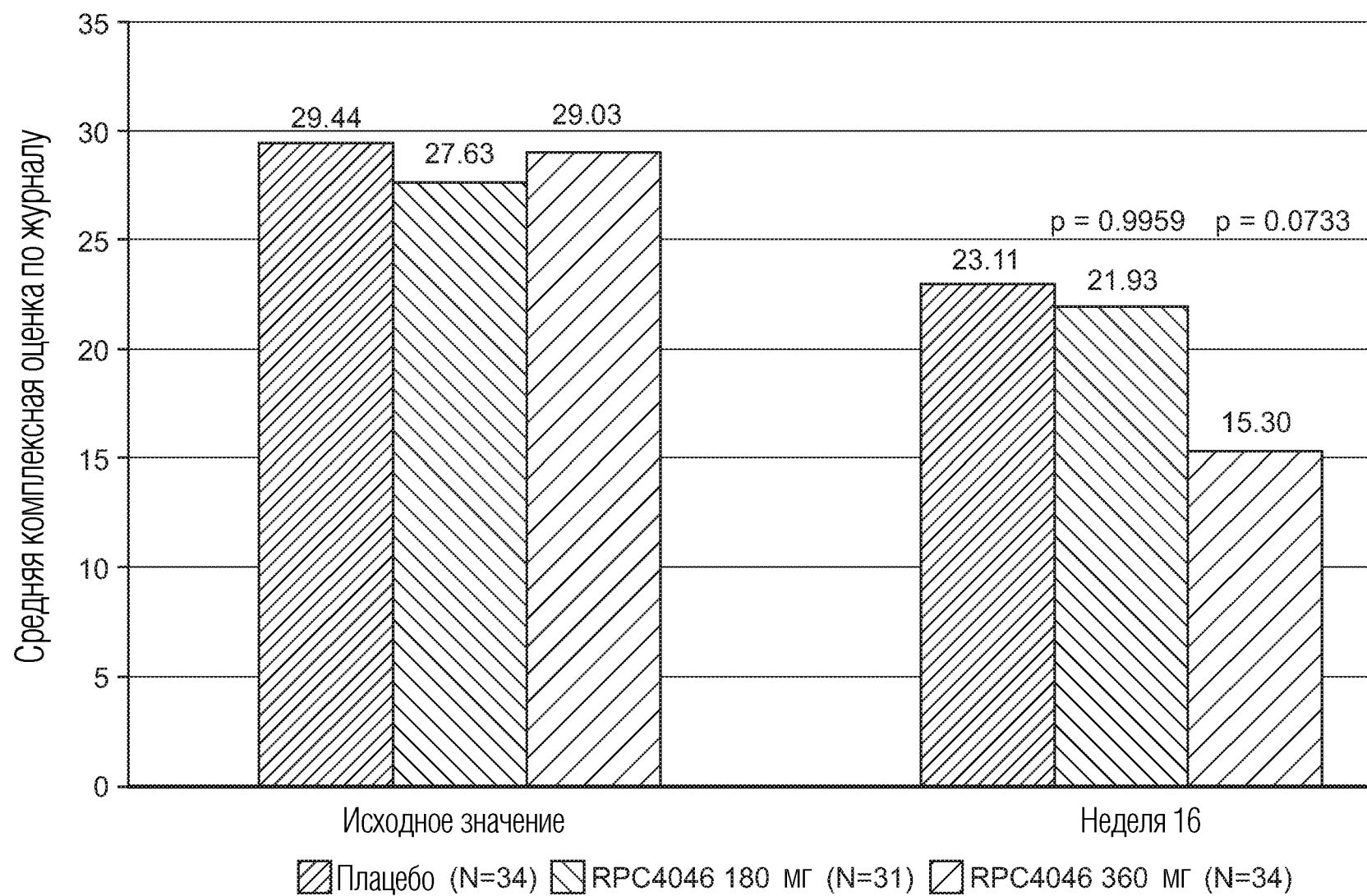
ФИГ. 2А

RPC4046 360 мг в сравнении с плацебо



3/18

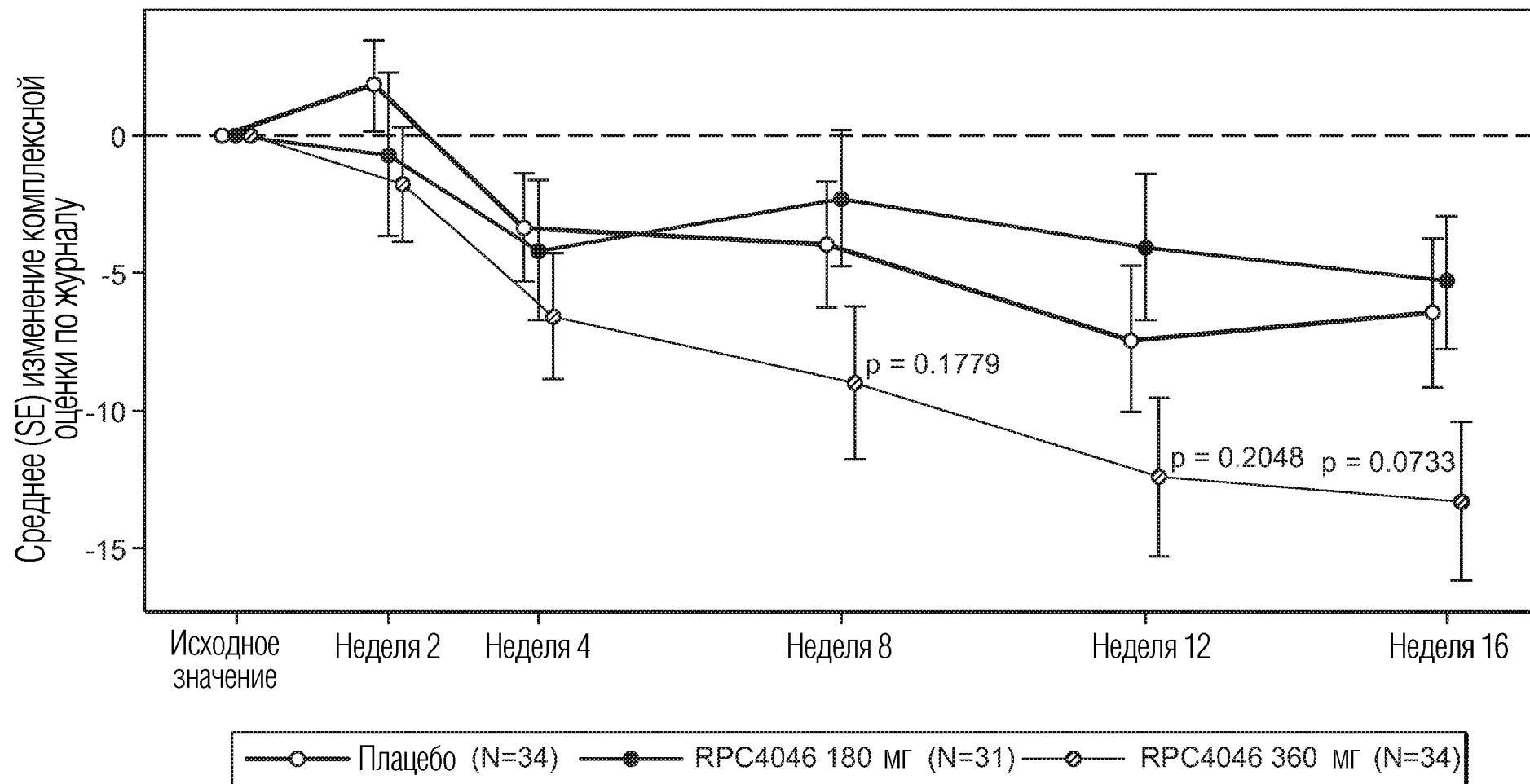
ФИГ. 2В



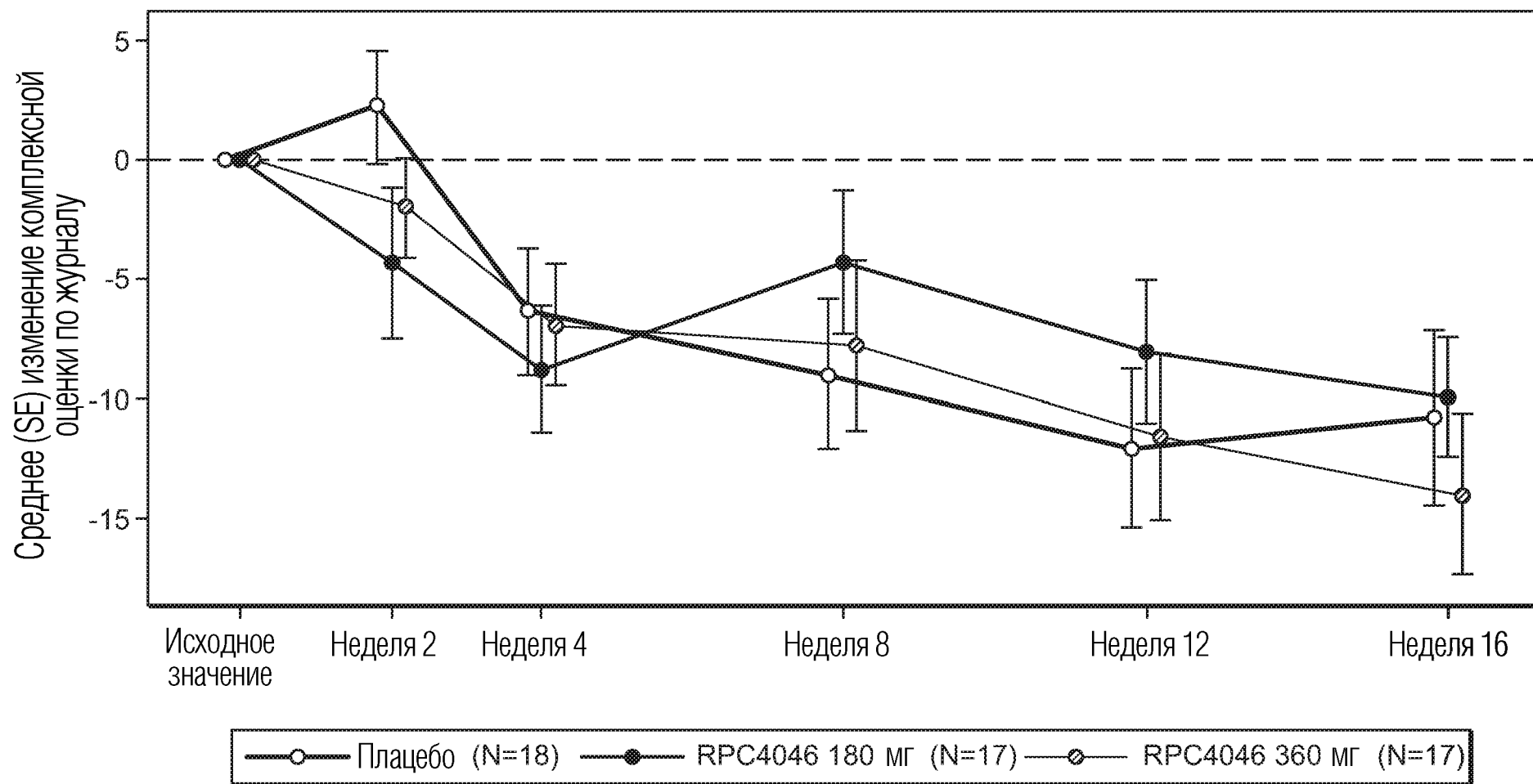
ФИГ. 3



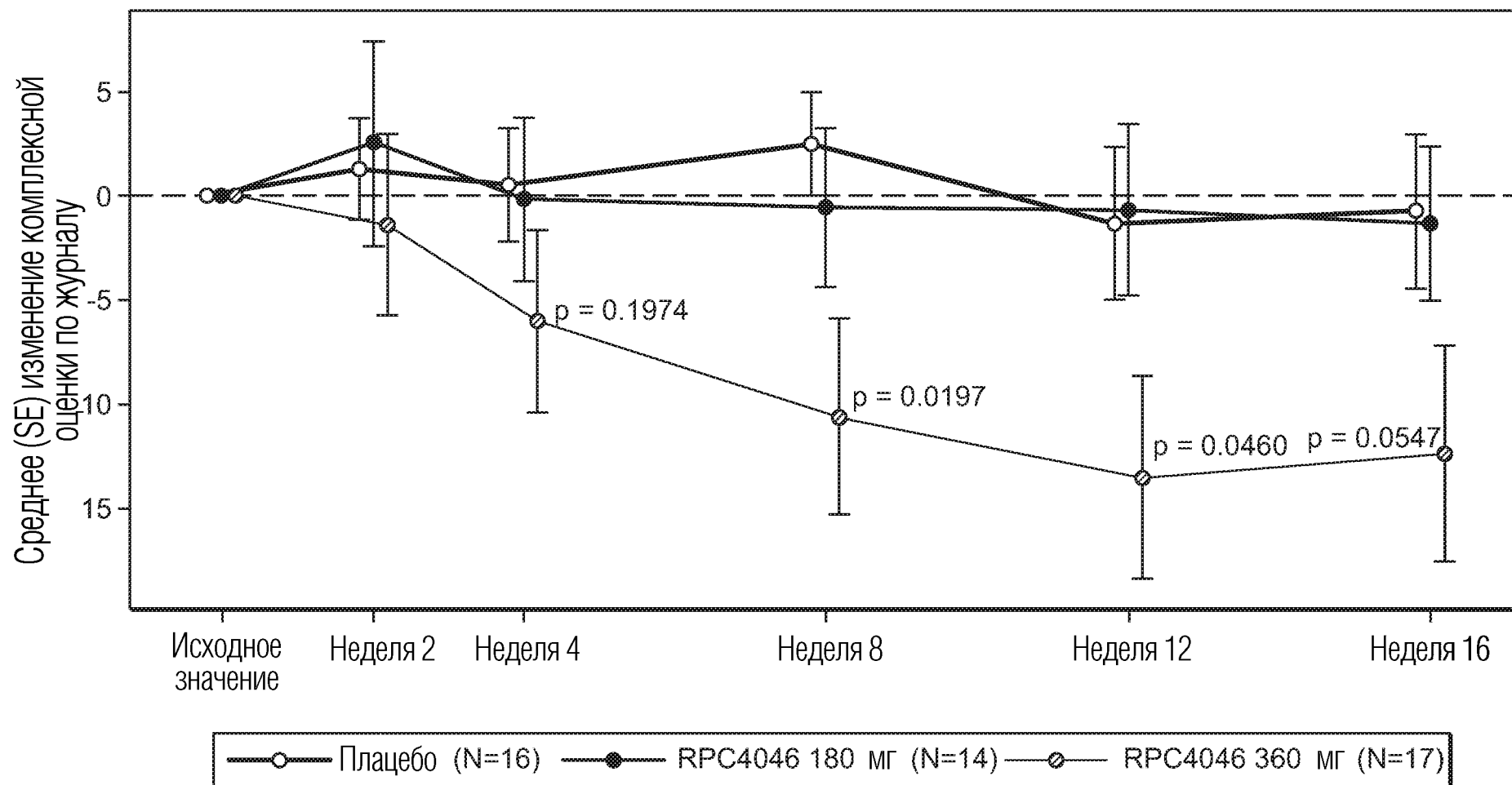
ФИГ. 4



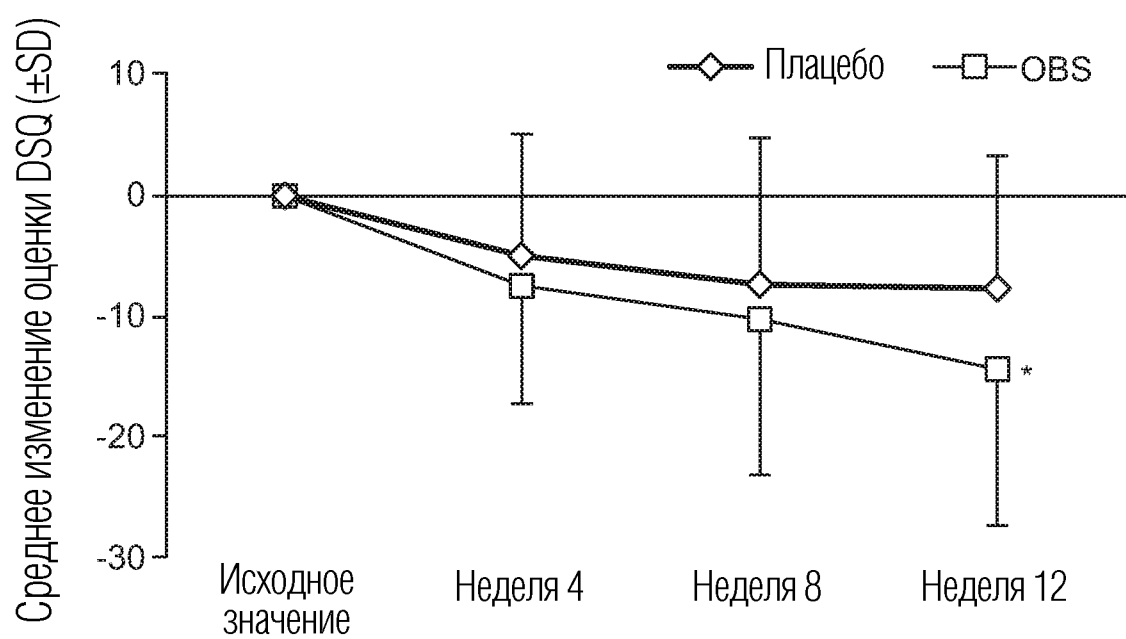
ФИГ. 5



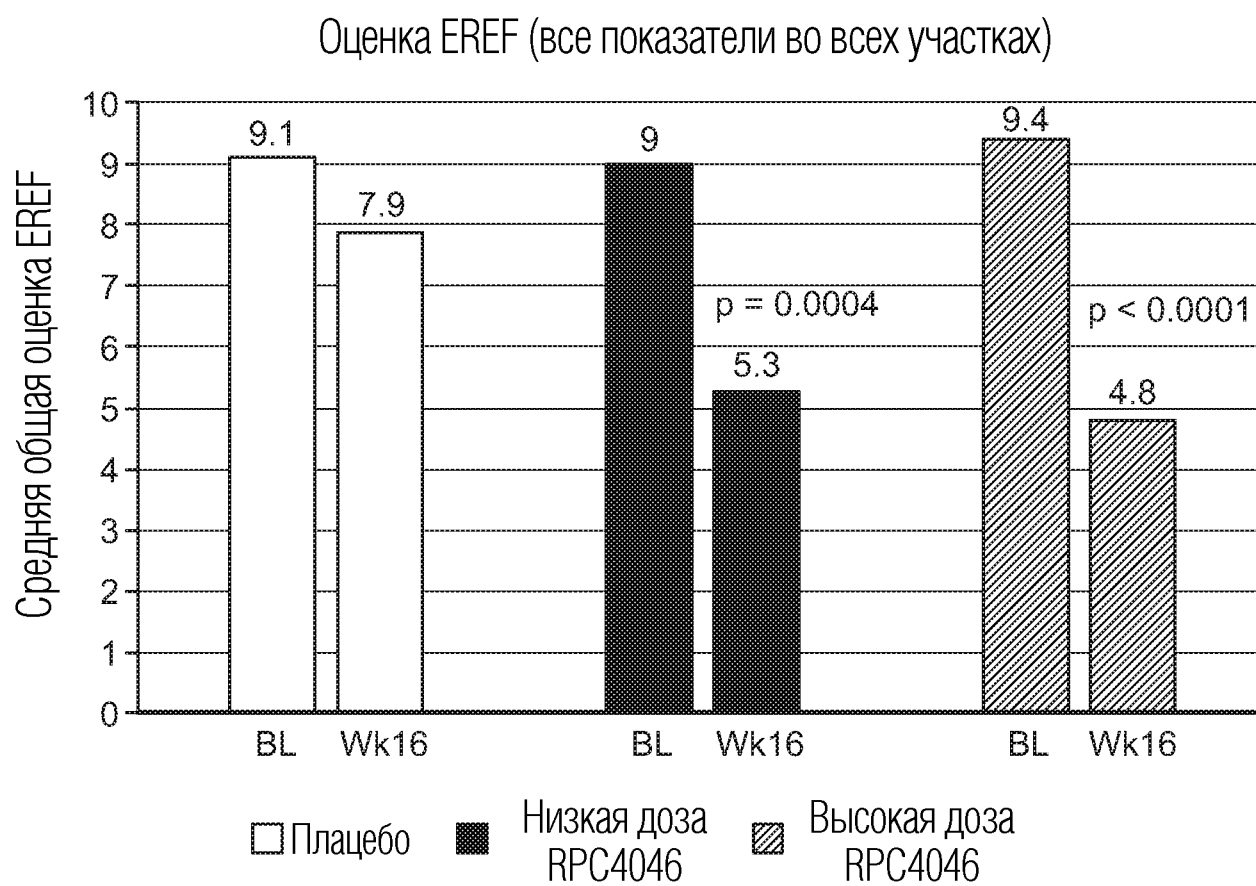
ФИГ. 6



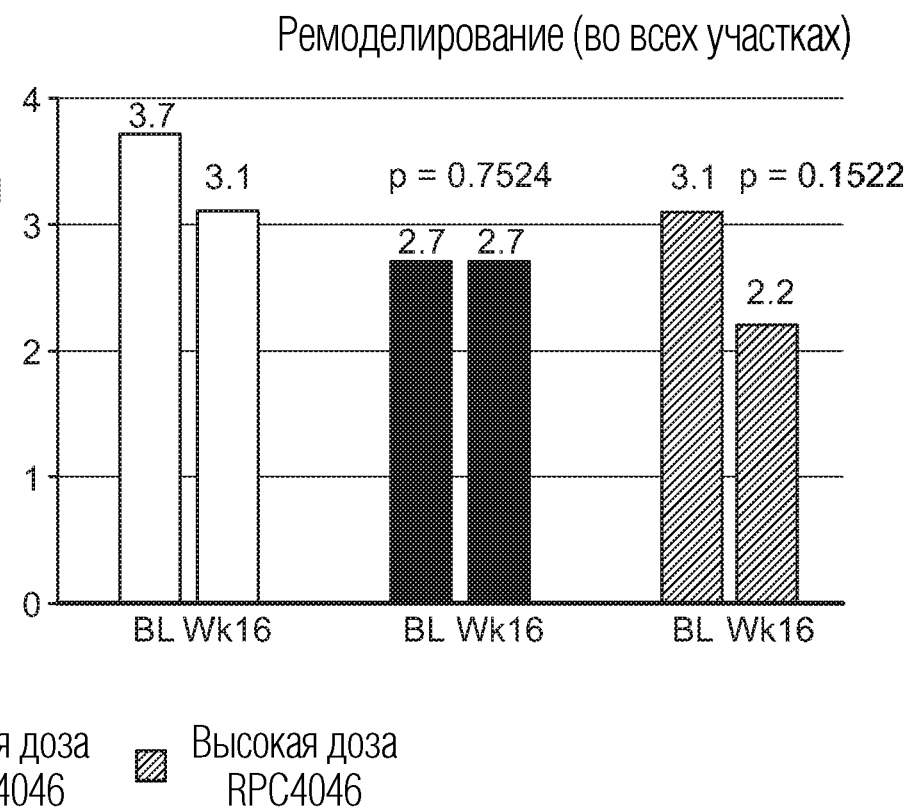
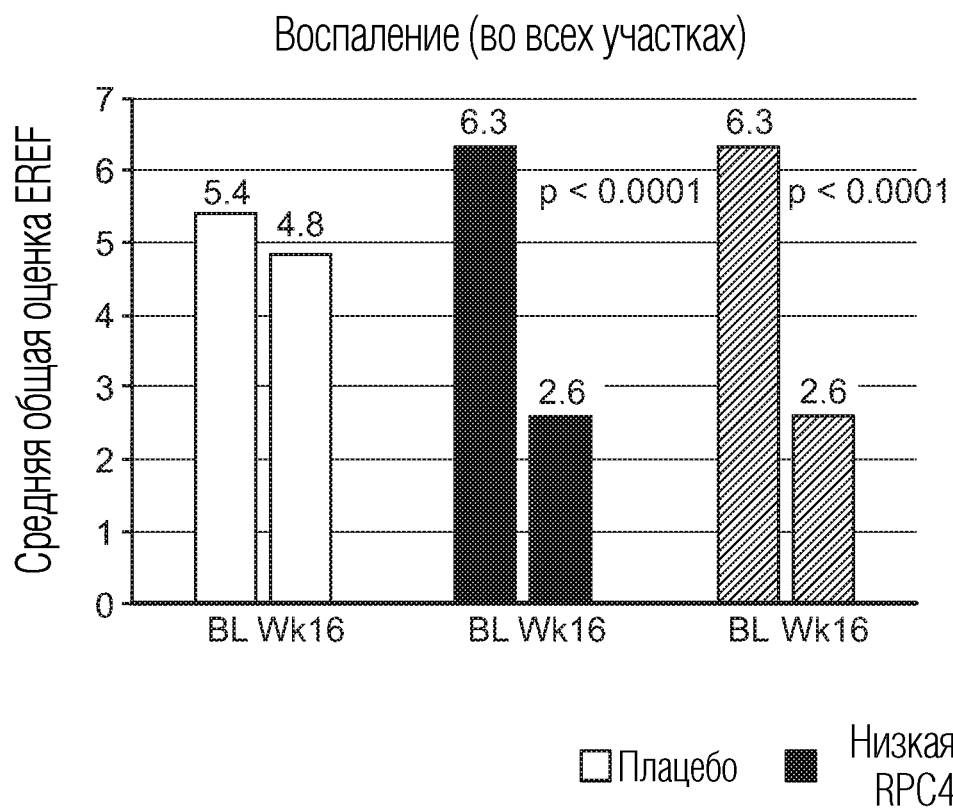
ФИГ. 7



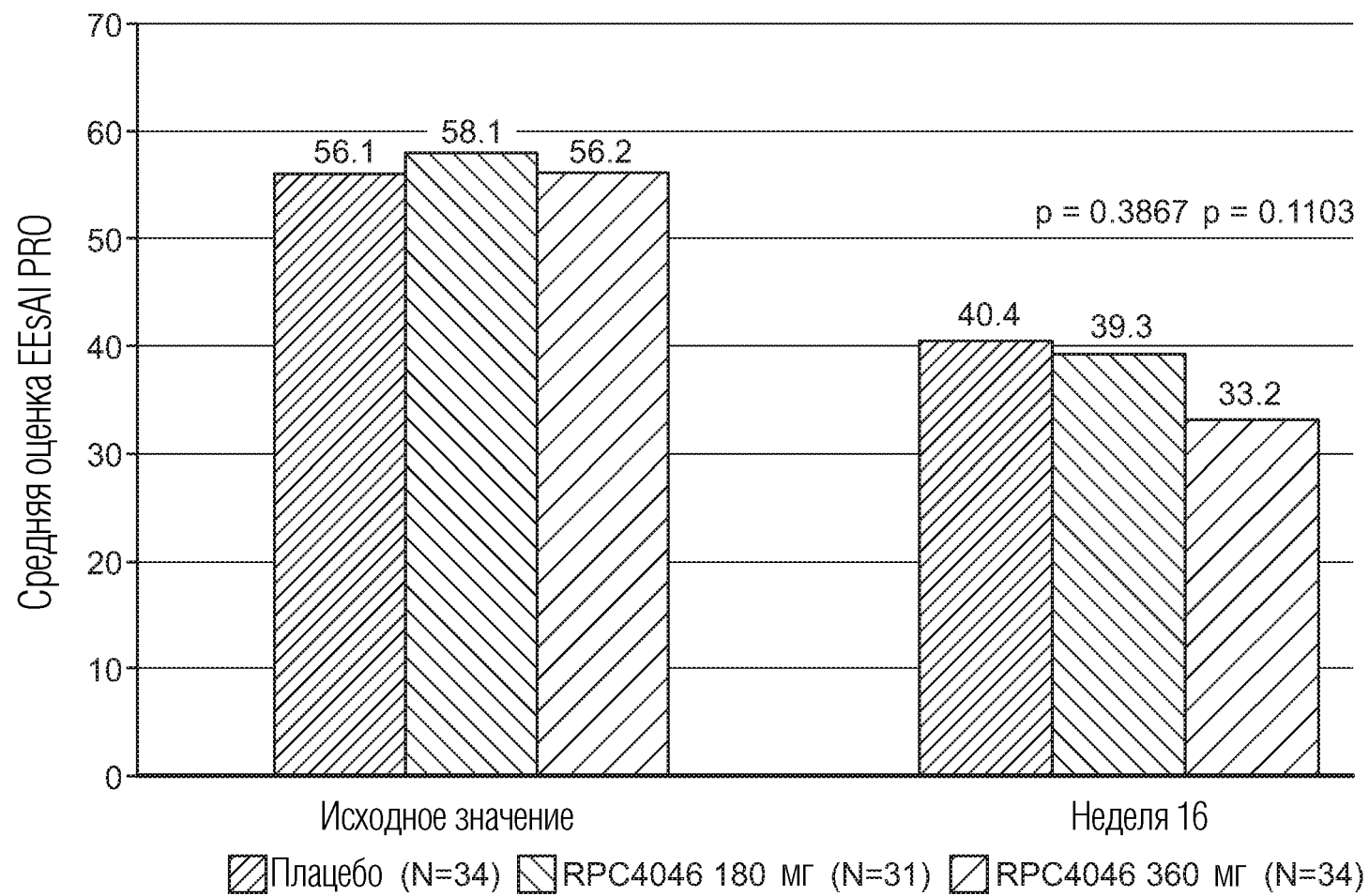
ФИГ. 8



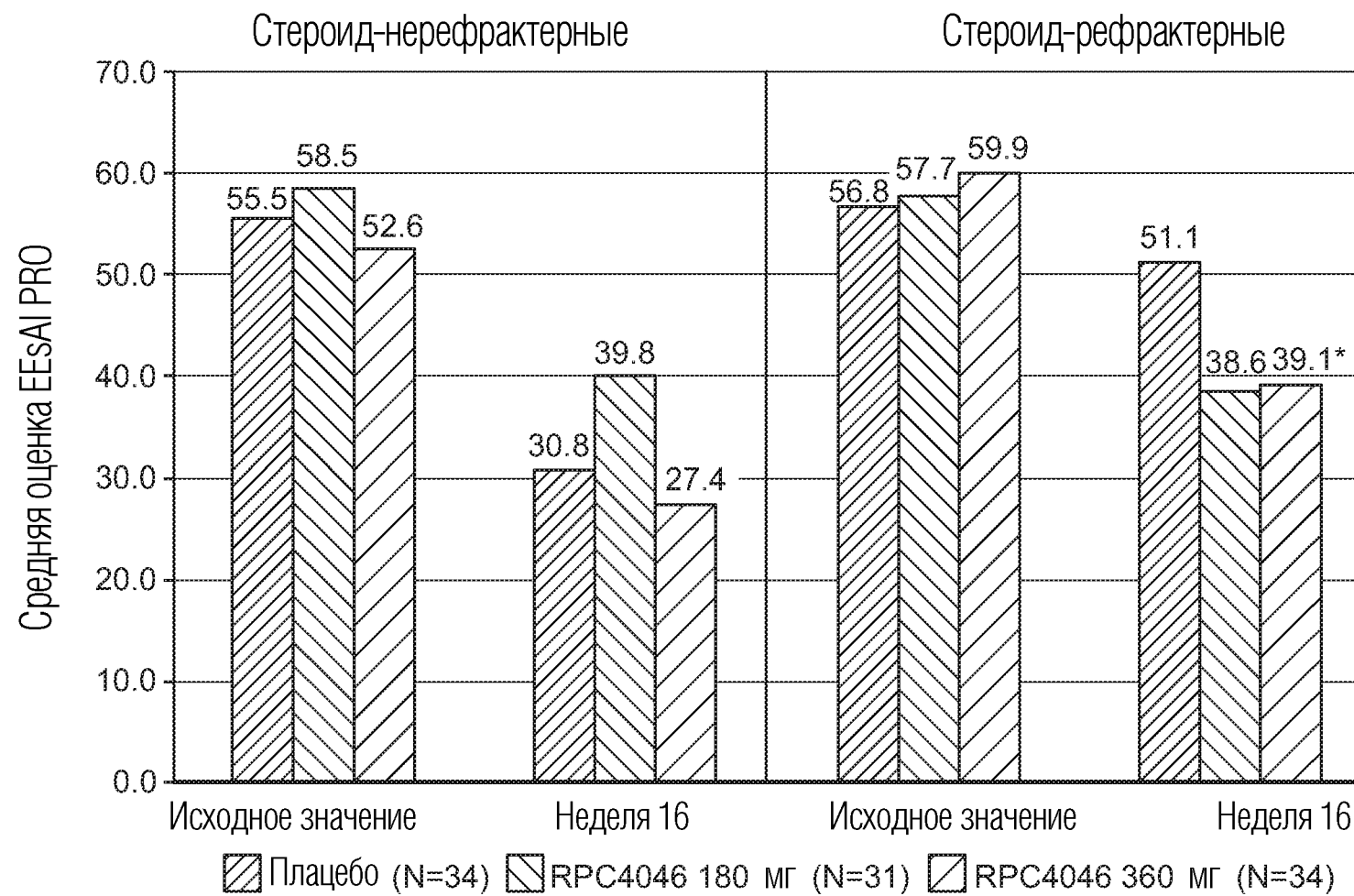
ФИГ. 9



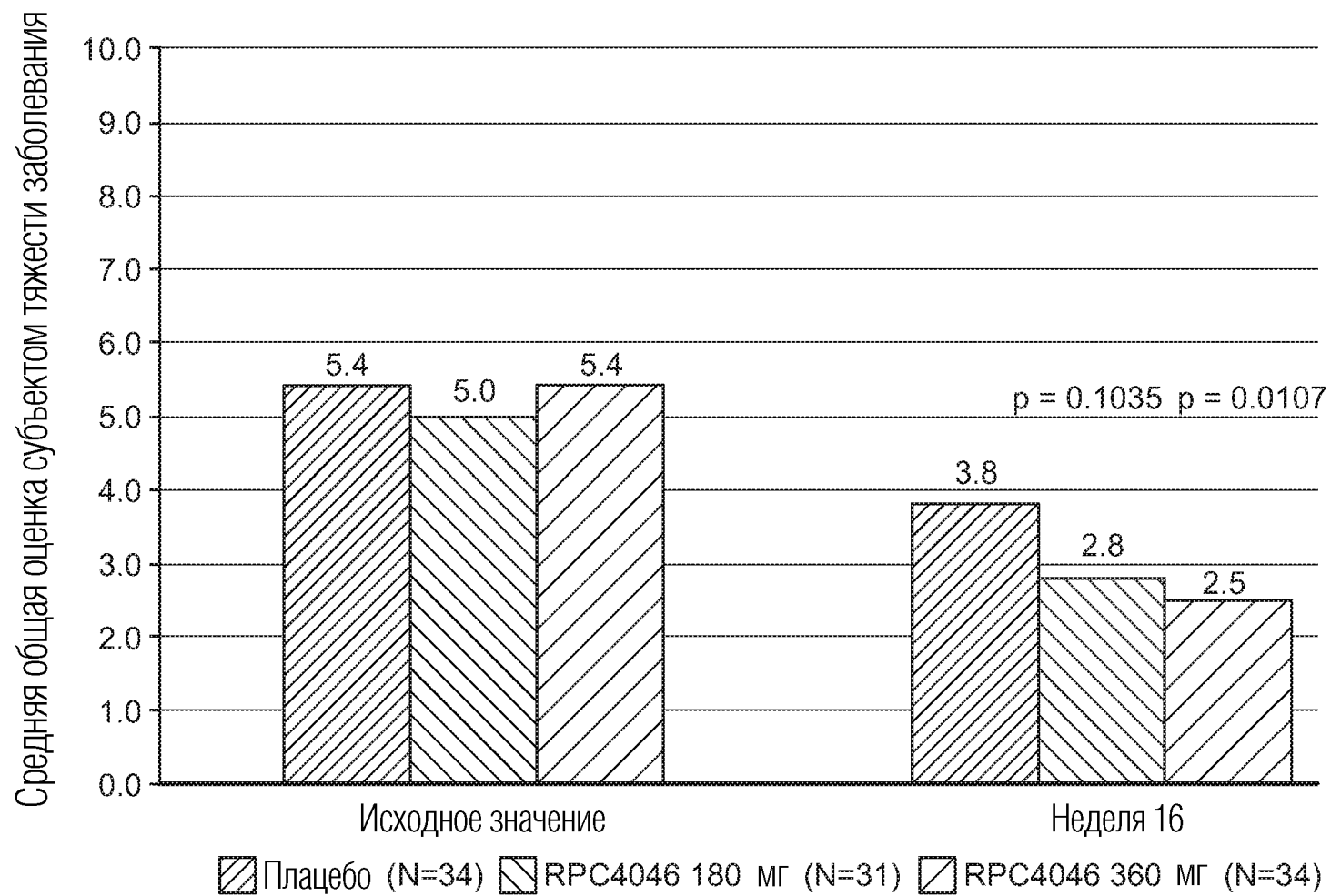
ФИГ. 10



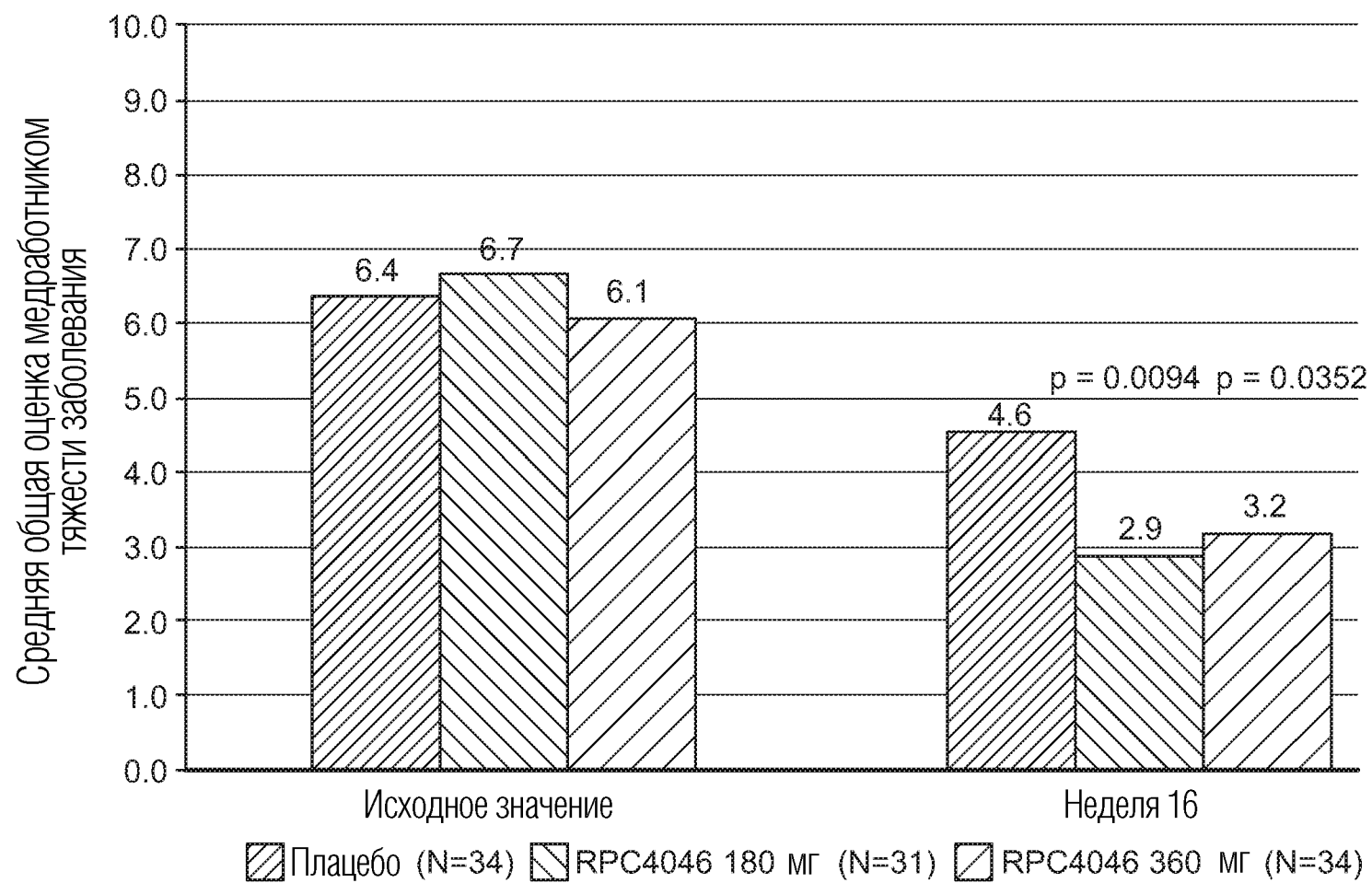
ФИГ. 12



ФИГ. 13

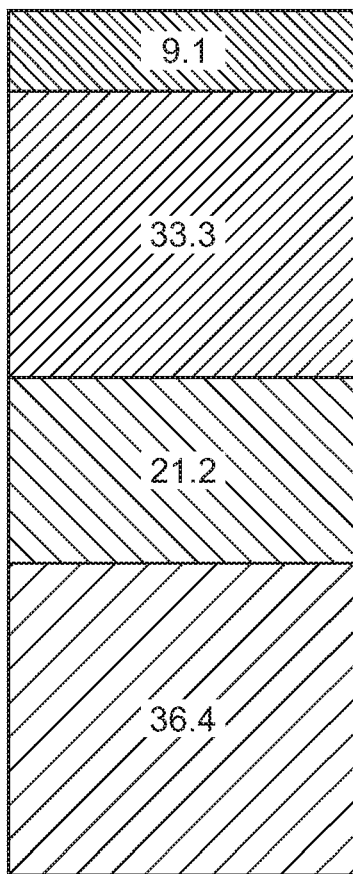


ФИГ. 14



ФИГ. 15

Намного лучше
 Немного лучше
 Без изменений
 Немного хуже
 Хуже

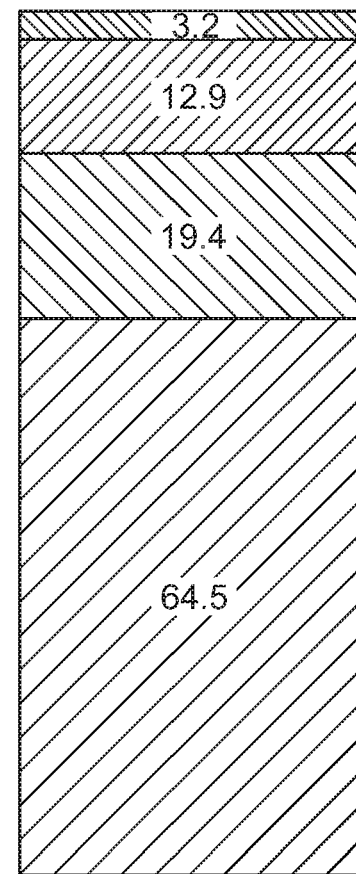


Плацебо



RPC4046 180 мг

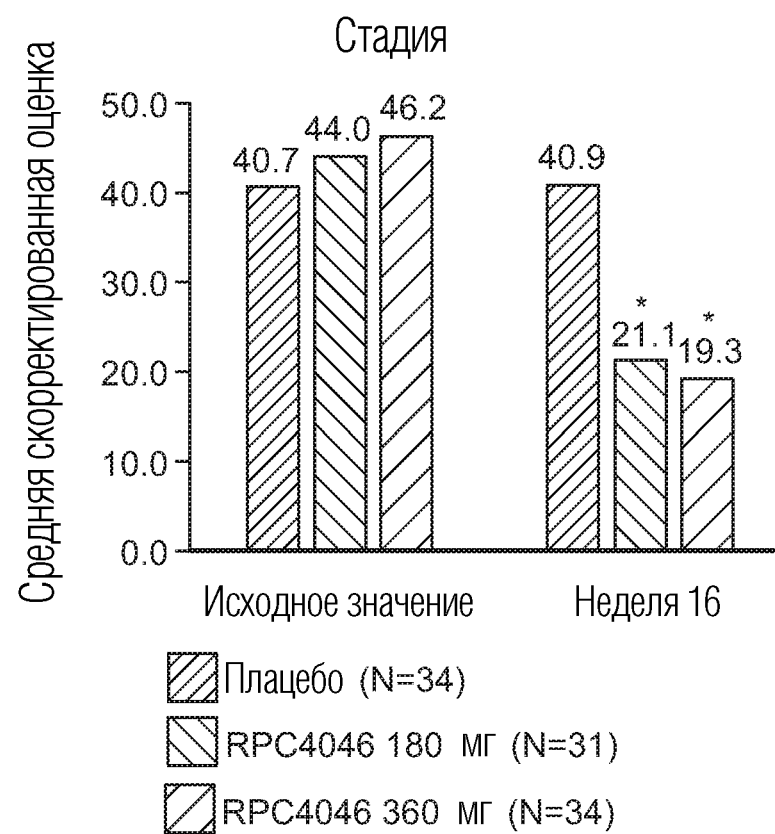
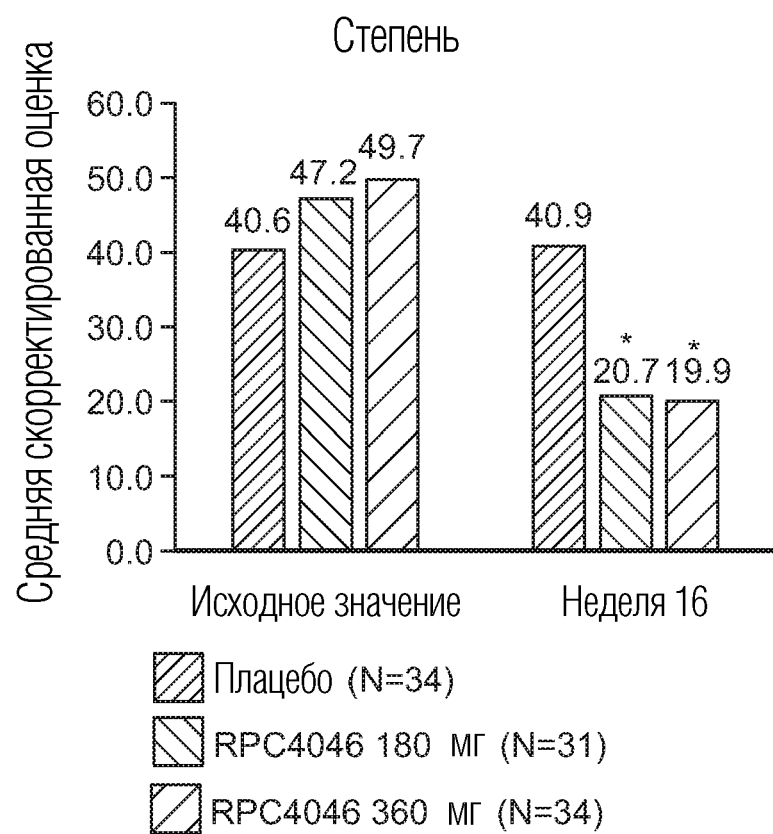
$p = 0.4094$



RPC4046 360 мг

$p = 0.0143$

ФИГ. 16



ФИГ. 17