

(19)



Евразийское
патентное
ведомство

(21) 202193060 (13) A1

(12) ОПИСАНИЕ ИЗОБРЕТЕНИЯ К ЕВРАЗИЙСКОЙ ЗАЯВКЕ

(43) Дата публикации заявки
2022.04.13

(51) Int. Cl. A61K 39/395 (2006.01)
A61K 45/06 (2006.01)
A61P 11/00 (2006.01)

(22) Дата подачи заявки
2020.05.15

(54) СПОСОБЫ ЛЕЧЕНИЯ ХРОНИЧЕСКОЙ ОБСТРУКТИВНОЙ БОЛЕЗНИ ЛЕГКИХ
В РАСШИРЕННОЙ ПОПУЛЯЦИИ ПАЦИЕНТОВ С ИСПОЛЬЗОВАНИЕМ
БЕНРАЛИЗУМАБА

(31) 62/848,875

(32) 2019.05.16

(33) US

(86) PCT/IB2020/054618

(87) WO 2020/230097 2020.11.19

(71) Заявитель:
АСТРАЗЕНЕКА АБ (SE)

(72) Изобретатель:

Мартин Убалдо, Джисон Мария,
Ньюболд Пол, Баркер Питер (US)

(74) Представитель:

Поликарпов А.В., Соколова М.В.,
Путинцев А.И., Черкас Д.А., Игнатьев
А.В., Билык А.В., Дмитриев А.В.,
Бучака С.М., Бельтюкова М.В. (RU)

(57) В данном документе представлены способы лечения хронической обструктивной болезни легких (COPD) у пациента, включающие введение пациенту эффективного количества бенрализумаба или его антигенсвязывающего фрагмента.

A1

202193060

202193060

A1

СПОСОБЫ ЛЕЧЕНИЯ ХРОНИЧЕСКОЙ ОБСТРУКТИВНОЙ БОЛЕЗНИ ЛЕГКИХ В РАСШИРЕННОЙ ПОПУЛЯЦИИ ПАЦИЕНТОВ С ИСПОЛЬЗОВАНИЕМ БЕНРАЛИЗУМАБА

ПЕРЕЧЕНЬ ПОСЛЕДОВАТЕЛЬНОСТЕЙ

[0000] Настоящая заявка содержит перечень последовательностей, который был подан в электронном виде в формате ASCII и включен в данный документ посредством ссылки во всей своей полноте. Указанная копия в формате ASCII, созданная 26 марта 2020 года, имеет название IL5R-607-WO-PCT_SL.txt, и ее размер составляет 16008 байт.

ПРЕДПОСЫЛКИ ИЗОБРЕТЕНИЯ

[0001] Хроническая обструктивная болезнь легких (COPD) является одной из существенных причин заболеваемости и смертности во всем мире. В отличие от других хронических заболеваний, COPD распространяется и, согласно прогнозам, станет третьей ведущей причиной смерти и инвалидности во всем мире к 2020 году. Затраты общества на лечение COPD являются высокими и составляют примерно 3,4% от общего бюджета здравоохранения Европейского Союза. В Соединенных Штатах Америки прямые и косвенные затраты на лечение COPD оцениваются в более чем 30 миллиардов долларов.

[001] Примерно 30% пациентов с COPD, имеют повышенные уровни эозинофилов в дыхательных путях, как измерено с помощью индукции мокроты или бронхоальвеолярного лаважа. При COPD ответ на пероральные и ингаляционные кортикостероиды (ICS) связан с интенсивностью эозинофильного воспаления дыхательных путей, и число эозинофилов в мокроте выше 3%, как было показано, является хорошим прогностическим фактором ответа на стероиды при COPD.

[002] Стратегия, при которой использовали терапию с повышением дозы кортикостероидов для контроля уровня эозинофилов в мокроте выше 3% при COPD, привела к снижению частоты тяжелых обострений COPD, требующих госпитализации, если терапию у пациентов проводили с поэтапным повышением дозы пероральных кортикостероидов. Стандартная терапия при острых обострениях COPD (AECOPD) включает в себя лечение воспаления системными кортикостероидами, что связано с сокращением продолжительности пребывания в стационаре и ускорением выздоровления.

Кортикостероиды отвечают за ранний апоптоз эозинофилов и обычно приводят к снижению эозинофилии. Однако длительная терапия кортикостероидами связана с существенными побочными эффектами, такими как угнетение гипоталамо-гипофизарно-надпочечниковой системы и остеопороз, а также кортикостероиды не предотвращают обострения у всех пациентов с эозинофильной формой COPD.

[0002] Было показано, что у пациентов с COPD с повышенным числом эозинофилов в мокроте наблюдалось значительное улучшение объема форсированного выдоха за 1 секунду (FEV1) и показателей качества жизни, которые были связаны с уменьшением числа эозинофилов в мокроте и уровней эозинофильного катионного белка (ECP). Таким образом, терапевтические средства, целенаправленно воздействующие на эозинофилы при COPD, могут оказывать благотворное влияние.

[0003] Бенрализумаб представляет собой гуманизированное, афукозилированное моноклональное антитело (mAb), которое специфически связывается с альфа-цепью альфа-рецептора интерлейкина-5 человека (IL-5R α), который экспрессируется на эозинофилах. Он индуцирует апоптоз этих клеток посредством антителозависимой клеточной цитотоксичности.

[0004] Таким образом, учитывая острую потребность в лечении COPD без вызываемых кортикостероидами побочных эффектов и тот факт, что у некоторых пациентов с COPD проявляется эозинофильный компонент, исследовали эффект бенрализумаба при COPD у взрослых субъектов.

КРАТКОЕ ОПИСАНИЕ

[0005] В данном документе представлены способы лечения хронической обструктивной болезни легких (COPD) у пациента-человека с COPD.

[0006] В некоторых аспектах в данном документе описывается способ лечения хронической обструктивной болезни легких (COPD) у пациента-человека с COPD, включающий введение пациенту с COPD дозы 100 мг бенрализумаба или его антигенсвязывающего фрагмента, где до введения пациент (а) имеет число эозинофилов в крови ≥ 300 эозинофилов/мкл; (b) ранее перенес ≥ 2 обострений в течение года, предшествующего введению; и (c) проходит тройную фоновую терапию, предусматривающую ингаляционный кортикостероид (ICS), агонист бета-

адренорецепторов длительного действия (LABA) и антагонист мускариновых рецепторов длительного действия (LAMA).

[0007] В некоторых аспектах в данном документе описывается способ снижения годовой частоты обострений COPD, включающий введение пациенту-человеку с COPD дозы 100 мг бенрализумаба или его антигенсвязывающего фрагмента, где до введения пациент (а) имеет число эозинофилов в крови ≥ 300 эозинофилов/мкл; (b) ранее перенес ≥ 2 обострений в течение года, предшествующего введению; и (с) проходит тройную фоновую терапию, предусматривающую ингаляционный кортикостероид (ICS), агонист бета-адренорецепторов длительного действия (LABA) и антагонист мускариновых рецепторов длительного действия (LAMA). В некоторых аспектах в данном документе описывается способ снижения годовой частоты обострений тяжелой или крайне тяжелой форм COPD, включающий введение пациенту-человеку с COPD дозы 100 мг бенрализумаба или его антигенсвязывающего фрагмента, где до введения пациент (а) имеет число эозинофилов в крови ≥ 300 эозинофилов/мкл; (b) ранее перенес ≥ 2 обострений в течение года, предшествующего введению; и (с) проходит тройную фоновую терапию, предусматривающую ингаляционный кортикостероид (ICS), агонист бета-адренорецепторов длительного действия (LABA) и антагонист мускариновых рецепторов длительного действия (LAMA).

[0008] В некоторых аспектах в данном документе описывается способ увеличения объема форсированного выдоха за одну секунду (FEV₁) у пациента-человека с хронической обструктивной болезнью легких (COPD), включающий введение дозы 100 мг бенрализумаба или его антигенсвязывающего фрагмента, где до введения пациент (а) имеет число эозинофилов в крови ≥ 300 эозинофилов/мкл; (b) ранее перенес ≥ 2 обострений в течение года, предшествующего введению; и (с) проходит тройную фоновую терапию, предусматривающую ингаляционный кортикостероид (ICS), агонист бета-адренорецепторов длительного действия (LABA) и антагонист мускариновых рецепторов длительного действия (LAMA).

[0009] В некоторых аспектах в данном документе описывается способ увеличения форсированной жизненной емкости легких (FVC) у пациента-человека с хронической обструктивной болезнью легких (COPD), включающий введение пациенту дозы 100 мг

бенрализумаба или его антигенсвязывающего фрагмента, где до введения пациент (а) имеет число эозинофилов в крови ≥ 300 эозинофилов/мкл; (b) ранее перенес ≥ 2 обострений в течение года, предшествующего введению; и (с) проходит тройную фоновую терапию, предусматривающую ингаляционный кортикостероид (ICS), агонист бета-адренорецепторов длительного действия (LABA) и антагонист мускариновых рецепторов длительного действия (LAMA).

[0010] В некоторых вариантах осуществления у пациента в анамнезе имеется два, или три, или более обострений в течение года, предшествующего введению бенрализумаба или его антигенсвязывающего фрагмента.

[0011] В некоторых вариантах осуществления пациент, получающий бенрализумаб, подвергается параллельному лечению посредством тройной фоновой терапии, где тройная фоновая терапия предусматривает ингаляционный кортикостероид (ICS), агонист бета-адренорецепторов длительного действия (LABA) и антагонист мускариновых рецепторов длительного действия (LAMA).

[0012] В некоторых вариантах осуществления пациент, получающий бенрализумаб, в данный момент не подвергается лечению посредством тройной фоновой терапии, где тройная фоновая терапия предусматривает ингаляционный кортикостероид (ICS), агонист бета-адренорецепторов длительного действия (LABA) и антагонист мускариновых рецепторов длительного действия (LAMA).

[0013] В некоторых вариантах осуществления до введения пациент имеет число эозинофилов в крови по меньшей мере 300 эозинофилов/мкл. В некоторых вариантах осуществления до введения пациент имеет число эозинофилов в крови 300-450 эозинофилов/мкл. В некоторых аспектах до введения пациент имеет число эозинофилов в крови более 400 эозинофилов/мкл. В некоторых аспектах до введения пациент имеет число эозинофилов в крови более 450 эозинофилов/мкл. В некоторых аспектах до введения пациент имеет число эозинофилов в крови более 500 эозинофилов/мкл.

[0014] В некоторых вариантах осуществления у пациента имеется умеренная, тяжелая или крайне тяжелая формы COPD в соответствии с определением, данным Глобальной инициативой по хронической обструктивной болезни легких (GOLD). В некоторых вариантах осуществления у пациента имеется тяжелая форма COPD в соответствии с

определением, данным GOLD. В других вариантах осуществления у пациента имеется крайне тяжелая форма COPD в соответствии с определением, данным GOLD.

[0015] В некоторых вариантах осуществления введение обеспечивает снижение частоты обострений COPD. В некоторых вариантах осуществления частота обострений снижается на по меньшей мере 20% (например, на по меньшей мере 20%, на по меньшей мере 30%, на по меньшей мере 40%, на по меньшей мере 50% или на по меньшей мере 60%). В некоторых вариантах осуществления частота обострений снижается в течение года после первого введения бенрализумаба или его антигенсвязывающего фрагмента. В некоторых вариантах осуществления частота обострений снижается в течение шести месяцев после первого введения бенрализумаба или его антигенсвязывающего фрагмента.

[0016] В некоторых вариантах осуществления после введения бронходилататора пациент характеризовался $FEV_1 \leq 80\%$ (например, $\leq 70\%$ или $\leq 65\%$) от прогнозируемого нормального значения до введения бенрализумаба или его антигенсвязывающего фрагмента.

[0017] В некоторых вариантах осуществления введение обеспечивает увеличение FEV_1 у пациента. В некоторых аспектах увеличиваемый FEV_1 представляет собой FEV_1 до введения бронходилататора. В некоторых вариантах осуществления происходит увеличение FEV_1 до введения бронходилататора на по меньшей мере 10%. В некоторых вариантах осуществления происходит увеличение FEV_1 до введения бронходилататора на приблизительно 12%. В некоторых вариантах осуществления увеличиваемый FEV_1 представляет собой FEV_1 после введения бронходилататора. В некоторых вариантах осуществления происходит увеличение FEV_1 после введения бронходилататора на по меньшей мере 5%. В некоторых аспектах происходит увеличение FEV_1 после введения бронходилататора на приблизительно 7%. В некоторых вариантах осуществления происходит увеличение FEV_1 до введения бронходилататора и FEV_1 после введения бронходилататора. В некоторых вариантах осуществления происходит увеличение FEV_1 в течение года после первого введения бенрализумаба или его антигенсвязывающего фрагмента.

[0018] В некоторых вариантах осуществления введение обеспечивает увеличение FVC у пациента. В некоторых аспектах увеличиваемая FVC представляет собой FVC до введения бронходилататора. В некоторых вариантах осуществления увеличиваемой FVC

является FVC после введения бронходилататора. В некоторых вариантах осуществления происходит увеличение FVC до введения бронходилататора и FVC после введения бронходилататора. В некоторых вариантах осуществления происходит увеличение FVC на по меньшей мере 3%. В некоторых вариантах осуществления происходит увеличение FVC в течение года после первого введения бенрализумаба или его антигенсвязывающего фрагмента.

[0019] В некоторых вариантах осуществления введение улучшает показатель согласно опроснику по COPD, при помощи которого оценивают симптомы COPD. В некоторых аспектах опросником по COPD является респираторный опросник больницы святого Георгия с учетом специфики COPD (SGRQ-C). В некоторых аспектах показатель согласно SGRQ-C (для симптома) у пациента снижается на по меньшей мере 5. В некоторых аспектах показатель согласно SGRQ-C (для симптома) у пациента снижается на по меньшей мере 7.

[0020] В некоторых вариантах осуществления пациент характеризовался FEV₁/форсированной жизненной емкостью легких (FVC) < 0,70 до введения бенрализумаба или его антигенсвязывающего фрагмента.

[0021] В некоторых вариантах осуществления вводят по меньшей мере две дозы бенрализумаба или его антигенсвязывающего фрагмента. В некоторых вариантах осуществления первую дозу бенрализумаба или его антигенсвязывающего фрагмента вводят в нулевой день, а вторую дозу вводят через 4 недели. В некоторых вариантах осуществления по меньшей мере одну дозу бенрализумаба или его антигенсвязывающего фрагмента вводят с интервалом 8 недель после предыдущей дозы. В некоторых вариантах осуществления бенрализумаб или его антигенсвязывающий фрагмент вводят по меньшей мере с одним четырехнедельным интервалом между введениями доз, а затем по меньшей мере с одним восьминедельным интервалом между введениями доз. В некоторых вариантах осуществления бенрализумаб или его антигенсвязывающий фрагмент вводят с тремя четырехнедельными интервалами между введениями доз, а затем с восьминедельными интервалами между введениями доз.

[0022] В некоторых вариантах осуществления бенрализумаб или его антигенсвязывающий фрагмент вводят от одного раза в четыре недели до одного раза в двенадцать недель. В некоторых вариантах осуществления бенрализумаб или его

антигенсвязывающий фрагмент вводят один раз в четыре недели. В некоторых вариантах осуществления бенрализумаб или его антигенсвязывающий фрагмент вводят один раз в восемь недель. В некоторых вариантах осуществления бенрализумаб или его антигенсвязывающий фрагмент вводят один раз в четыре недели на протяжении двенадцати недель, а затем один раз в восемь недель.

[0023] В некоторых вариантах осуществления введение является подкожным.

[0024] В некоторых аспектах в данном документе описывается способ лечения хронической обструктивной болезни легких (COPD) у пациента-человека с COPD, включающий введение пациенту дозы 100 мг бенрализумаба или его антигенсвязывающего фрагмента, где до введения пациент (а) имеет число эозинофилов в крови ≥ 300 эозинофилов/мкл; (b) ранее перенес ≥ 3 обострений в течение года, предшествующего введению; и (c) проходит тройную фоновую терапию, предусматривающую ингаляционный кортикостероид (ICS), агонист бета-адренорецепторов длительного действия (LABA) и антагонист мускариновых рецепторов длительного действия (LAMA).

[0025] В некоторых аспектах в данном документе описывается способ снижения частоты обострений хронической обструктивной болезни легких (COPD) у пациента-человека с COPD, включающий введение пациенту дозы 100 мг бенрализумаба или его антигенсвязывающего фрагмента, где до введения пациент (а) имеет число эозинофилов в крови ≥ 300 эозинофилов/мкл; (b) ранее перенес ≥ 3 обострений в течение года, предшествующего введению; и (c) проходит тройную фоновую терапию, предусматривающую ингаляционный кортикостероид (ICS), агонист бета-адренорецепторов длительного действия (LABA) и антагонист мускариновых рецепторов длительного действия (LAMA).

[0026] В некоторых аспектах в данном документе описывается способ увеличения объема форсированного выдоха за одну секунду (FEV₁) у пациента-человека с хронической обструктивной болезнью легких (COPD), включающий введение пациенту дозы 100 мг бенрализумаба или его антигенсвязывающего фрагмента, где до введения пациент (а) имеет число эозинофилов в крови ≥ 300 эозинофилов/мкл; (b) ранее перенес ≥ 3 обострений в течение года, предшествующего введению; и (c) проходит тройную фоновую терапию, предусматривающую ингаляционный кортикостероид (ICS), агонист бета-

адренорецепторов длительного действия (LABA) и антагонист мускариновых рецепторов длительного действия (LAMA).

[0027] В некоторых аспектах в данном документе описывается способ увеличения форсированной жизненной емкости легких (FVC) у пациента-человека с хронической обструктивной болезнью легких (COPD), включающий введение пациенту дозы 100 мг бенрализумаба или его антигенсвязывающего фрагмента, где до введения пациент (а) имеет число эозинофилов в крови ≥ 300 эозинофилов/мкл; (b) ранее перенес ≥ 3 обострений в течение года, предшествующего введению; и (с) проходит тройную фоновую терапию, предусматривающую ингаляционный кортикостероид (ICS), агонист бета-адренорецепторов длительного действия (LABA) и антагонист мускариновых рецепторов длительного действия (LAMA).

КРАТКОЕ ОПИСАНИЕ ГРАФИЧЕСКИХ МАТЕРИАЛОВ/ФИГУР

[0028] На **фиг. 1** показана блок-схема исследования, описанного в примерах 1 и 2.

[0029] На **фиг. 2А-В** представлены графики, показывающие значения годовой частоты обострений (все = **фиг. 2А**, и тяжелые = **фиг. 2В**) для пациентов, участвующих в исследовании, описанном в примерах 1 и 2. Приводимые данные показывают, что доза 100 мг бенрализумаба является более эффективной, чем 10 мг и 30 мг, в отношении снижения значений годовой частоты обострений COPD и особенно эффективной в отношении снижения тяжелых обострений COPD по сравнению с дозами 10 мг и 30 мг.

[0030] На **фиг. 3А-В** представлены графики, показывающие изменение в отношении функции легких (FEV_1) и показателей SGRQ относительно исходного уровня, зарегистрированные в ходе GALATHEA (**фиг. 3А**) и TERRANOVA (**фиг. 3В**). Данные в целом показывают, что доза 100 мг бенрализумаба демонстрировала более выраженный лечебный эффект в отношении улучшения функции легких (FEV_1) и показателей SGRQ, чем дозы 10 мг и 30 мг.

[0031] На **фиг. 4А-В** представлены графики, показывающие медианное число эозинофилов в крови с течением времени при лечении бенрализумабом для пациентов с исходным числом эозинофилов в крови ≥ 220 /мкл в случае GALATHEA (**фиг. 4А**) и в случае TERRANOVA (**фиг. 4В**).

[0032] На **фиг. 5A-B** представлены графики, показывающие отношение значений годовой частоты обострений COPD для пациентов, получающих 100 мг бенрализумаба в рамках TERRANOVA, анализируемое по предшествующим обострениям (фиг. 5A) и по фоновой терапии (фиг. 5B) у пациентов с исходным числом эозинофилов в крови ≥ 220 /мкл. В TERRANOVA было продемонстрировано 23% уменьшение годовой частоты обострений (AER) для пациентов с ≥ 3 обострениями в течение года, предшествующего введению, по сравнению с 2% для пациентов с ≤ 2 обострениями в течение года, предшествующего введению. В TERRANOVA также было продемонстрировано уменьшение AER на 17% для пациентов, получающих тройную ингаляционную терапию, по сравнению со снижением AER на 7% для общей популяции.

[0033] На **фиг. 6A-B** представлены графики, показывающие отношение значений годовой частоты обострений COPD для пациентов, получающих 100 мг бенрализумаба в рамках GALATHEA, анализируемое по предшествующим обострениям (фиг. 6A) и по фоновой терапии (фиг. 6B) у пациентов с исходным числом эозинофилов в крови ≥ 220 /мкл. В GALATHEA было продемонстрировано уменьшение на 39% годовой частоты обострений (AER) для пациентов с ≥ 3 обострениями в течение года, предшествующего введению, по сравнению с 2% для пациентов с ≤ 2 обострениями в течение года, предшествующего введению, и уменьшение AER на 18% для пациентов, получающих тройную ингаляционную терапию, по сравнению с плацебо.

[0034] На **фиг. 7A-B** показано отношение значений годовой частоты обострений COPD, анализируемое по исходным уровням эозинофилов в крови для GALATHEA (фиг. 7A) и TERRANOVA (фиг. 7B). Рассматривая этот показатель в качестве одного критерия стратификации, не имелось явной тенденции между увеличением исходного числа эозинофилов в крови и лечебным эффектом.

[0035] На **фиг. 8A–8D** показана среднегодовая общая частота обострений (ERR) и частота тяжелых обострений (ERR для тяжелых обострений) для GALATHEA и TERRANOVA у пациентов с наличием ≥ 300 эозинофилов/мкл и подвергаемых тройной фоновой терапии (ICS/LABA/LAMA), анализируемая по предыдущим обострениям в течение года, предшествующего введению: ERR у пациентов с ≤ 2 обострениями (фиг. 8A); ERR для тяжелых обострений у пациентов с ≤ 2 обострениями (фиг. 8B); ERR у пациентов с ≥ 3 обострениями (фиг. 8C) и ERR для тяжелых обострений у пациентов с ≥ 3 обострениями

(фиг. 8D). Данные показывают, что для пациентов с наличием ≥ 300 эозинофилов/мкл, подвергаемых тройной фоновой терапии (ICS/LABA/LAMA), и с ≤ 2 обострениями в течение года, предшествующего введению, терапии бенрализумабом приносила пользу. Для пациентов с наличием ≥ 300 эозинофилов/мкл, подвергаемых тройной фоновой терапии (ICS/LABA/LAMA), и с ≥ 3 обострениями в течение года, предшествующего введению, обеспечиваемый бенрализумабом лечебный эффект был наибольшим, особенно при дозе 100 мг.

[0036] На **фиг. 9A-D** показано отношение значений годовой частоты обострений COPD, анализируемое по характеристикам респираторных заболеваний, для GALATHEA (фиг. 9A, 9C) и TERRANOVA (фиг. 9B, 9D) при дозах 30 и 100 мг у пациентов с исходным числом эозинофилов ≥ 220 /мкл. Приводимые на

[0037] **фиг. 10A-B** данные показывают эффект бенрализумаба по сравнению с плацебо в отношении годовой частоты обострений (AER) у пациентов с умеренной/тяжелой формой и тяжелой формой заболевания.

[0038] На **фиг. 11** показана блок-схема исследования, описанного в примере 3.

ПОДРОБНОЕ ОПИСАНИЕ

[0039] В настоящем изобретении описывается новая исследуемая популяция, которую идентифицировали на основании результатов GALATHEA и TERRANOVA, предыдущих исследований фазы 3 бенрализумаба у пациентов с COPD от умеренной до крайне тяжелой формы, описанных в примерах 1 и 2. В ходе анализов подгрупп в рамках GALATHEA и TERRANOVA неизменно идентифицировали пациентов с более частыми обострениями в анамнезе и пациентов, получающих тройную фоновую терапию, как наиболее склонных к ответу на лечение 100 мг бенрализумаба. В частности, процедуры анализа подгрупп показали следующее.

- Среднегодовая частота тяжелых обострений COPD снижалась на $> 30\%$ при использовании 100 мг бенрализумаба по сравнению с плацебо.

- Пациенты, подвергаемые тройной фоновой терапии (ICS/LABA/LAMA) (примерно 70% и 60% пациентов в случае GALATHEA и TERRANOVA соответственно), характеризовались наличием у них устойчивого лечебного эффекта в отношении годовой

частоты обострений COPD при использовании 100 мг бенрализумаба в обоих исследованиях. При использовании 100 мг бенрализумаба в ходе GALATHEA наблюдали снижение AER на 18% по сравнению с плацебо у пациентов, получающих тройную фоновую терапию. При использовании 100 мг бенрализумаба в ходе TERRANOVA наблюдали уменьшение AER на 17% для пациентов, получающих тройную фоновую терапию, по сравнению со снижением AER на 7% для общей популяции.

- Пациенты с более частыми обострениями в течение года, предшествующего введению бенрализумаба (≥ 3 по сравнению с ≤ 2), характеризовались наличием у них более сильного лечебного эффекта в отношении годовой частоты обострений COPD и годовой частоты обострений тяжелой формы COPD при использовании 100 мг бенрализумаба. Однако пациенты с ≤ 2 обострениями в течение года, предшествующего введению, все же получили пользу от терапии бенрализумабом.

- Не наблюдали какого-либо лечебного эффекта в отношении годовой частоты обострений COPD у пациентов с исходным числом эозинофилов в крови $< 220/\text{мкл}$.

[0040] Полученные результаты в случае этих субпопуляций согласовывались во всех исследованиях и подтверждались объединенными анализами. Взятые вместе, эти характеристики идентифицируют тех пациентов, для которых, скорее всего, лечение бенрализумабом принесет пользу.

[0041] Следует отметить, что форма единственного числа объекта относится к одному или нескольким таким объектам; например, подразумевается, что "антитело к IL-5 α " представляет собой одно или несколько антител к IL-5 α . В связи с этим, формы единственного числа, выражения "один или несколько" и "по меньшей мере один" можно использовать в данном документе взаимозаменяемо.

[0042] В данном документе представлены способы лечения хронической обструктивной болезни легких (COPD). Представленные способы включают введение эффективного количества бенрализумаба или его антигенсвязывающего фрагмента.

[0043] Информация, имеющая отношение к бенрализумабу (или его фрагментам), для применения в способах, представленных в данном документе, может быть найдена, например, в публикации заявки на патент США № 2010/0291073 A1, раскрытие которой включено в данный документ посредством ссылки во всей ее полноте. Бенрализумаб и его антигенсвязывающие фрагменты для применения в способах, предусмотренных в данном

документе, содержат тяжелую цепь и легкую цепь, или переменную область тяжелой цепи и переменную область легкой цепи. В дополнительном аспекте бенрализумаб или его антигенсвязывающий фрагмент для применения в способах, предусмотренных в данном документе, содержит любую из аминокислотных последовательностей с SEQ ID NO: 1-4. В конкретном аспекте бенрализумаб или его антигенсвязывающий фрагмент для применения в способах, предусмотренных в данном документе, содержит переменную область легкой цепи, содержащую аминокислотную последовательность с SEQ ID NO:1, и переменную область тяжелой цепи, содержащую аминокислотную последовательность с SEQ ID NO:3. В конкретном аспекте бенрализумаб или его антигенсвязывающий фрагмент для применения в способах, предусмотренных в данном документе, содержит легкую цепь, содержащую аминокислотную последовательность с SEQ ID NO: 2, и тяжелую цепь, содержащую аминокислотную последовательность с SEQ ID NO:4. В конкретном аспекте бенрализумаб или его антигенсвязывающий фрагмент для применения в способах, предусмотренных в данном документе, содержит переменную область тяжелой цепи и переменную область легкой цепи, где переменная область тяжелой цепи содержит определенные по Kabat последовательности CDR1, CDR2 и CDR3 с SEQ ID NO: 7-9, и где переменная область легкой цепи содержит определенные по Kabat последовательности CDR1, CDR2 и CDR3 с SEQ ID NO: 10-12. Специалисты в данной области техники с легкостью смогут распознать определенные по Chothia, определенные по Abm или другие CDR. В конкретном аспекте бенрализумаб или его антигенсвязывающий фрагмент для применения в способах, предусмотренных в данном документе, содержит последовательности CDR переменной области тяжелой цепи и переменной области легкой цепи антитела KM1259, как раскрыто в патенте США № 6018032, который включен в данный документ посредством ссылки во всей своей полноте.

[0044] Острым приступом COPD (AECOPD) является устойчивое ухудшение состояния пациента от стабильного состояния и за пределами нормальных суточных вариаций, которое является острым в начале и требует изменения регулярного приема лекарственного препарата пациентом с первопричинным COPD.

[0045] В некоторых аспектах бенрализумаб или его антигенсвязывающий фрагмент вводят пациенту с COPD, находящемуся в кабинете врача или в отделении неотложной помощи (ED). Принимая во внимание способность бенрализумаба уменьшать или снижать

число эозинофилов в течение до 12 недель или больше (см. заявку на патент США № 2010/0291073), бенрализумаб или его антигенсвязывающий фрагмент можно вводить только один раз или редко с обеспечением пользы для пациента. В следующих аспектах пациенту вводят дополнительные последующие дозы. Последующие дозы можно вводить с различными временными интервалами в зависимости от возраста, веса, способности соблюдать инструкции врача, клинической оценки, числа эозинофилов (измерения эозинофилов или эозинофильного катионного белка (ЕСР) в крови или в мокроте) или/и других факторов, связанных с пациентом, в том числе от мнения лечащего врача.

Интервалы между дозами могут представлять собой каждые 4 недели, каждые 5 недель, каждые 6 недель, каждые 8 недель, каждые 10 недель, каждые 12 недель или более продолжительные интервалы. В некоторых аспектах интервалы между дозами могут представлять собой каждые 4 недели или каждые 8 недель. В некоторых аспектах интервалы между дозами могут представлять собой каждые 4 недели и каждые 8 недель. В некоторых аспектах бенрализумаб или его антигенсвязывающий фрагмент вводят с тремя четырехнедельными интервалами между введениями доз (т.е. в день 0, неделю 4 и неделю 8), а затем с восьминедельными интервалами между введениями доз (т.е. в неделю 16, неделю 24, неделю 32 и т.д.). В некоторых аспектах бенрализумаб или его антигенсвязывающий фрагмент вводят один раз в 4 недели в течение 12 недель. В некоторых аспектах бенрализумаб или его антигенсвязывающий фрагмент вводят один раз в 4 недели в течение 12 недель, а затем один раз в 8 недель.

[0046] В некоторых аспектах одну дозу или первую дозу вводят пациенту с COPD сразу после возникновения у пациента острого обострения, например, слабого, умеренного или тяжелого обострения. Например, однократную или первую дозу бенрализумаба или его антигенсвязывающего фрагмента можно вводить во время визита в амбулаторию или поступления в больницу или, в случае очень тяжелых обострений, не позднее 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7 или более суток, например, 7 суток после острого обострения, с обеспечением возможности стабилизации симптомов пациента перед введением бенрализумаба.

[0047] В некоторых вариантах осуществления пациенту вводят по меньшей мере две дозы бенрализумаба или его антигенсвязывающего фрагмента. В некоторых вариантах осуществления пациенту вводят по меньшей мере три дозы, по меньшей мере четыре дозы, по меньшей мере пять доз, по меньшей мере шесть доз или по меньшей мере семь доз. В

некоторых вариантах осуществления бенрализумаб или его антигенсвязывающий фрагмент вводят курсом в четыре недели, курсом в восемь недель, курсом в двенадцать недель, курсом в двадцать четыре недели, курсом в сорок восемь недель или курсом в год или больше.

[0048] Количество бенрализумаба или его антигенсвязывающего фрагмента для введения пациенту может зависеть от различных параметров, таких как возраст, вес, клиническая оценка, число эозинофилов (измерение эозинофилов, эозинофильного катионного белка (ЕСР) в крови или мокроте или измерение эозинофильного нейротоксина (EDN)) или от других факторов, связанных с пациентом, в том числе от мнения лечащего врача. В определенных аспектах доза или интервал между дозами не зависят от уровня эозинофилов.

[0049] В определенных аспектах пациенту вводят одну или несколько доз бенрализумаба или его антигенсвязывающего фрагмента, где доза составляет приблизительно 100 мг.

[0050] В определенных аспектах введение бенрализумаба или его антигенсвязывающего фрагмента согласно способам, предусмотренным в данном документе, осуществляют посредством парентерального введения. Например, бенрализумаб или его антигенсвязывающий фрагмент можно вводить путем внутривенной инфузии или путем подкожной инъекции. В некоторых вариантах осуществления бенрализумаб или его антигенсвязывающий фрагмент можно вводить путем подкожной инъекции.

[0051] В некоторых аспектах бенрализумаб или его антигенсвязывающий фрагмент вводят согласно способам, представленным в данном документе, в комбинации или в сочетании с дополнительными терапевтическими средствами. Такие терапевтические средства включают без ограничения кортикостероидное терапевтическое средство (в том числе ингаляционные кортикостероиды (ICS)), агонисты β -адренорецепторов длительного действия (LABA, в том числе агонисты β 2-адренорецепторов длительного действия), антагонист мускариновых рецепторов длительного действия (LAMA, в том числе тиотропий) или другие стандартные терапевтические средства. В некоторых аспектах бенрализумаб или его антигенсвязывающий фрагмент вводят согласно способам, представленным в данном документе, в комбинации или в сочетании с ICS и LABA, с

LABA и LAMA или с ICS, LABA и LAMA. В некоторых аспектах термин "тройная фоновая терапия" означает применение ICS, LABA и LAMA.

[0052] В некоторых случаях в результате введения бенрализумаба или его антигенсвязывающего фрагмента происходит уменьшение обострений COPD, в том числе, например, измеренное с помощью частоты обострений, годовой частоты обострений, времени до первого обострения и/или годовой частоты обострений COPD, которые связаны с визитом в отделение неотложной помощи или госпитализацией.

[0053] Способы, представленные в данном документе, могут приводить к снижению частоты обострений у пациентов с COPD. В некоторых аспектах в результате применения способов, представленных в данном документе, т.е. введения бенрализумаба или его антигенсвязывающего фрагмента, происходит снижение числа обострений, возникающих у пациента, по сравнению с числом обострений, ожидаемых исходя из анамнеза пациента, по сравнению со средним числом обострений, ожидаемых в сопоставимой группе пациентов, или по сравнению с сопоставимой группой, лечение в которой осуществляют с использованием плацебо, за одинаковый период времени. В некоторых аспектах в результате введения бенрализумаба или его антигенсвязывающего фрагмента происходит снижение числа обострений у пациентов с COPD с числом эозинофилов до введения по меньшей мере 300 эозинофилов/мкл. В некоторых аспектах в результате введения бенрализумаба или его антигенсвязывающего фрагмента происходит снижение числа обострений у пациентов с COPD с числом эозинофилов до введения по меньшей мере 400 эозинофилов/мкл. В некоторых аспектах в результате введения бенрализумаба или его антигенсвязывающего фрагмента происходит снижение числа обострений у пациентов с COPD, которые характеризуются наличием у них тяжелой формой COPD, в соответствии с определением, данным Глобальной инициативой по хронической обструктивной болезни легких (GOLD) в Глобальной стратегии диагностики, лечения и профилактики хронической обструктивной болезни легких (пересмотренной в 2018 г.). В некоторых аспектах в результате введения бенрализумаба или его антигенсвязывающего фрагмента происходит снижение числа обострений у пациентов с COPD с очень тяжелой формой COPD в соответствии с определением в GOLD. В некоторых аспектах в результате введения бенрализумаба или его антигенсвязывающего фрагмента происходит снижение числа обострений у пациентов с COPD с тяжелой или очень тяжелой формой COPD в

соответствии с определением в GOLD. В некоторых аспектах в результате введения бенрализумаба или его антигенсвязывающего фрагмента происходит снижение числа обострений у пациентов с COPD, которые принимают кортикостероиды (например, ингаляционные кортикостероиды (ICS), агонисты β -адренорецепторов длительного действия (LABA) (например, агонисты β_2 -адренорецепторов длительного действия) и антагонисты мускариновых рецепторов длительного действия (LAMA) (например, тиотропий).

[0054] В некоторых аспектах введение бенрализумаба или его антигенсвязывающего фрагмента снижает число обострений (например, снижает годовую частоту обострений) COPD у пациентов, у которых ранее наблюдалось ≥ 2 обострений в течение года, предшествующего введению. В некоторых аспектах введение бенрализумаба или его антигенсвязывающего фрагмента снижает число обострений (например, снижает годовую частоту обострений) COPD у пациентов, у которых ранее наблюдалось ≥ 3 обострений в течение года, предшествующего введению. В некоторых аспектах введение бенрализумаба или его антигенсвязывающего фрагмента снижает число тяжелых обострений COPD (например, снижает годовую частоту тяжелых обострений) у пациентов, у которых ранее наблюдалось ≥ 3 обострений в течение года, предшествующего введению.

[0055] В некоторых аспектах введение бенрализумаба или его антигенсвязывающего фрагмента снижает число обострений (например, снижает годовую частоту обострений) COPD у пациентов, которые до введения демонстрировали следующие характеристики: а) имели число эозинофилов в крови ≥ 300 эозинофилов/мкл; б) ранее перенесли ≥ 2 обострений в течение года, предшествующего введению; и с) проходили тройную фоновую терапию, предусматривающую ингаляционные кортикостероиды (ICS), агонисты β -адренорецепторов длительного действия (LABA) (например, агонисты β_2 -адренорецепторов длительного действия) и антагонисты мускариновых рецепторов длительного действия (LAMA) (например, тиотропий). В некоторых аспектах введение бенрализумаба или его антигенсвязывающего фрагмента снижает число обострений (например, снижает годовую частоту обострений) COPD у пациентов, которые до введения демонстрировали следующие характеристики: а) имели число эозинофилов в крови ≥ 300 эозинофилов/мкл; б) ранее перенесли ≥ 3 обострений в течение года, предшествующего введению; и с) проходили тройную фоновую терапию, предусматривающую

ингаляционные кортикостероиды (ICS), агонисты β -адренорецепторов длительного действия (LABA) (например, агонисты β_2 -адренорецепторов длительного действия) и антагонисты мускариновых рецепторов длительного действия (LAMA) (например, тиотропий).

[0056] В некоторых аспектах введение бенрализумаба или его антигенсвязывающего фрагмента обеспечивает лечение хронической обструктивной болезни легких (COPD) у пациентов, которые до введения демонстрировали следующие характеристики: (а) имели число эозинофилов в крови ≥ 300 эозинофилов/мкл; (b) ранее перенесли ≥ 3 обострений в течение года, предшествующего введению; и (с) проходили тройную фоновую терапию, предусматривающую ингаляционный кортикостероид (ICS), агонист бета-адренорецепторов длительного действия (LABA) и антагонист мускариновых рецепторов длительного действия (LAMA); при этом пациент больше не получает тройную фоновую терапию после введения 100 мг бенрализумаба один раз в четыре недели на протяжении двенадцати недель, а затем один раз в восемь недель. В некоторых аспектах введение бенрализумаба или его антигенсвязывающего фрагмента обеспечивает лечение хронической обструктивной болезни легких (COPD) у пациентов, которые до введения демонстрировали следующие характеристики: (а) имели число эозинофилов в крови ≥ 300 эозинофилов/мкл; (b) ранее перенесли ≥ 2 обострений в течение года, предшествующего введению; и (с) проходили тройную фоновую терапию, предусматривающую ингаляционный кортикостероид (ICS), агонист бета-адренорецепторов длительного действия (LABA) и антагонист мускариновых рецепторов длительного действия (LAMA); при этом пациент больше не получает тройную фоновую терапию после введения 100 мг бенрализумаба один раз в четыре недели на протяжении двенадцати недель, а затем один раз в восемь недель.

[0057] В некоторых аспектах введение бенрализумаба или его антигенсвязывающего фрагмента обеспечивает снижение частоты обострений на по меньшей мере приблизительно 15%, на по меньшей мере приблизительно 20%, на по меньшей мере приблизительно 25%, на по меньшей мере приблизительно 30%, на по меньшей мере приблизительно 35%, на по меньшей мере приблизительно 40%, на по меньшей мере приблизительно 45%, на по меньшей мере приблизительно 50% или на по меньшей мере

приблизительно 55% или на по меньшей мере 60%. В некоторых вариантах осуществления частота обострений снижается на приблизительно 17% или приблизительно 18%. В некоторых вариантах осуществления введение бенрализумаба или его антигенсвязывающего фрагмента обеспечивает снижение частоты тяжелых обострений на по меньшей мере приблизительно 15%, на по меньшей мере приблизительно 20%, на по меньшей мере приблизительно 25%, на по меньшей мере приблизительно 30%, на по меньшей мере приблизительно 35%, на по меньшей мере приблизительно 40%, на по меньшей мере приблизительно 45%, на по меньшей мере приблизительно 50%, или на по меньшей мере приблизительно 55%, или на по меньшей мере 60%. В некоторых вариантах осуществления частота тяжелых обострений снижается на приблизительно 32% или приблизительно 43%. Частота обострений (умеренных или тяжелых) может быть снижена, например, в течение года после первого введения бенрализумаба или его антигенсвязывающего фрагмента. В одном аспекте частота обострений (умеренных или тяжелых) может быть снижена в течение 6 месяцев после первого введения бенрализумаба или его антигенсвязывающего фрагмента.

[0058] В некоторых аспектах применение способов, представленных в данном документе, т. е. введения бенрализумаба или его антигенсвязывающего фрагмента, обеспечивает снижение частоты обострений (например, снижение годовой частоты обострений) COPD (например, умеренной или тяжелой форм) в течение 4 недель, в течение 8 недель, в течение 12 недель, в течение 16 недель, в течение 20 недель, в течение 24 недель, в течение 28 недель, в течение 32 недель, в течение 36 недель, в течение 40 недель, в течение 44 недель, в течение 48 недель или в течение 52 недель.

[0059] Способы, представленные в данном документе, также могут обеспечивать снижение частоты обострений (например, снижение годовой частоты обострений) COPD (например, умеренной или тяжелой форм) у пациентов с числом эозинофилов ≥ 300 эозинофилов/мкл до введения, например, на по меньшей мере 20%, на по меньшей мере 30%, на по меньшей мере 50% или на по меньшей мере 60%.

[0060] Способы, представленные в данном документе, также могут обеспечивать снижение частоты обострений (например, снижение годовой частоты обострений) у пациентов с COPD с тяжелой формой или крайне тяжелой формой COPD (в соответствии с

определением, данным GOLD), например, на по меньшей мере 40%, на по меньшей мере 50%, на по меньшей мере 60% или на по меньшей мере 70%.

[0061] Используемые в данном документе термины "значения годовой частоты обострений", "среднегодовая частота обострений", "частота обострений" или "годовая частота обострений" используют взаимозаменяемо. Способы, представленные в данном документе, могут обеспечивать снижение значений годовой частоты обострений у пациентов с COPD от умеренной до крайне тяжелой формы. При оценивании значений годовой частоты обострений COPD обострение COPD определяют как симптоматическое ухудшение состояния при COPD, при котором требуется:

[0062] применение системных кортикостероидов в течение по меньшей мере 3 дней (одна вводимая депо-инъекцией доза кортикостероидов считается эквивалентной 3-дневному курсу системных кортикостероидов); и/или

[0063] применение антибиотиков; и/или

[0064] госпитализация пациента в стационар по причине COPD.

[0065] Способы, представленные в данном документе, могут приводить к снижению времени до первого обострения COPD после первого введения бенрализумаба или его антигенсвязывающего фрагмента по сравнению с первым введением плацебо.

[0066] В некоторых случаях в результате введения бенрализумаба или его антигенсвязывающего фрагмента происходит уменьшение вероятности обострения COPD (например, в течение 52 недель после первого введения бенрализумаба или его антигенсвязывающего фрагмента) по сравнению с вероятностью обострения COPD после лечения с использованием плацебо.

[0067] В некоторых случаях в результате введения бенрализумаба или его антигенсвязывающего фрагмента происходит уменьшение годовой частоты обострений COPD, которые связаны с визитом в отделение неотложной помощи или госпитализацией, по сравнению с введением плацебо.

[0068] В некоторых случаях в результате введения бенрализумаба или его антигенсвязывающего фрагмента происходит улучшение легочной функции у пациента с COPD, например, измеренной с помощью объема форсированного выдоха за одну секунду (FEV1) или форсированной жизненной емкости легких.

[0069] Способы, представленные в данном документе, могут приводить к увеличению объема форсированного выдоха за одну секунду (FEV1) у пациентов с COPD. Увеличение можно измерять исходя из ожидаемого FEV1 на основе данных для большой группы пациентов, FEV1, измеренного в контрольной группе, или FEV1 у отдельного пациента до введения. В некоторых аспектах применение способов, представленных в данном документе, т.е. введение бенрализумаба или его антигенсвязывающего фрагмента, может приводить к увеличению FEV1 по сравнению с исходным значением FEV1 у пациента. В некоторых вариантах осуществления увеличиваемый FEV1 представляет собой FEV1 до введения бронходилататора. В некоторых вариантах осуществления увеличиваемый FEV1 представляет собой FEV1 после введения бронходилататора. В некоторых вариантах осуществления увеличиваемый FEV1 представляет собой FEV1 до введения бронходилататора и FEV1 после введения бронходилататора. Может происходить увеличение FEV1 (например, FEV1 до введения бронходилататора и/или после введения бронходилататора), например, в течение года от первого введения бенрализумаба или его антигенсвязывающего фрагмента.

[0070] "Бронходилататор", как используется в данном документе, означает любое лекарственное средство, которое приводит к расширению или дилатации бронхов и бронхиол или дыхательных путей легких, уменьшению сопротивления в дыхательных путях и/или облегчению дыхания путем расслабления гладких мышц бронхов. Например, бронходилататоры предусматривают β 2-агонисты короткого и пролонгированного действия, такие как альбутерол/сальбутамол, и другие лекарственные средства, традиционно используемые для лечения астмы.

[0071] В некоторых вариантах осуществления после введения бронходилататора пациент характеризовался $FEV1 \leq 80\%$ (например, $\leq 70\%$ или $\leq 65\%$) от прогнозируемого нормального значения до введения бенрализумаба или его антигенсвязывающего фрагмента.

[0072] В некоторых аспектах способы, представленные в данном документе, могут приводить к увеличению FEV1 по меньшей мере на 5% или по меньшей мере на 10%. В некоторых аспектах способы, представленные в данном документе, могут приводить к увеличению FEV1 на приблизительно 12%. В некоторых аспектах способы, представленные в данном документе, могут приводить к увеличению FEV1 до введения бронходилататора

по меньшей мере на 5% или по меньшей мере на 10%. В некоторых аспектах способы, представленные в данном документе, могут приводить к увеличению FEV₁ до введения бронходилататора на приблизительно 12%.

[0073] В некоторых аспектах способы, представленные в данном документе, могут приводить к увеличению FEV₁ по меньшей мере на 5%. В некоторых аспектах способы, представленные в данном документе, могут приводить к увеличению FEV₁ на приблизительно 7%. В некоторых аспектах способы, представленные в данном документе, могут приводить к увеличению FEV₁ после введения бронходилататора по меньшей мере на 5%. В некоторых аспектах способы, представленные в данном документе, могут приводить к увеличению FEV₁ после введения бронходилататора на приблизительно 7%.

[0074] В некоторых аспектах способы, представленные в данном документе, могут приводить к увеличению FEV₁ до введения бронходилататора и после введения бронходилататора по меньшей мере на 5%. В некоторых аспектах способы, представленные в данном документе, могут приводить к увеличению FEV₁ до введения бронходилататора по меньшей мере на 10% и после введения бронходилататора по меньшей мере на 5%. В некоторых аспектах способы, представленные в данном документе, могут приводить к увеличению FEV₁ до введения бронходилататора на приблизительно 12% и FEV₁ после введения бронходилататора на приблизительно 7%.

[0075] Как представлено в данном документе, введение бенрализумаба или его антигенсвязывающего фрагмента также может приводить к увеличению процентного значения прогнозируемого FEV₁ у пациентов с COPD, например, до введения бронходилататора и/или после введения бронходилататора. В качестве примера, может происходить увеличение процентного значения прогнозируемого FEV₁ на приблизительно 3,0, приблизительно 3,5, приблизительно 4,0 или приблизительно 4,5.

[0076] Способы, представленные в данном документе, могут приводить к увеличению FEV₁ у пациентов с COPD с числом эозинофилов в крови по меньшей мере 300 эозинофилов/мкл, и/или у пациентов, получающих кортикостероиды (например, ингаляционные кортикостероиды (ICS), агонисты β -адренорецепторов длительного действия (LABA) (например, агонисты β 2-адренорецепторов длительного действия) и антагонисты мускариновых рецепторов длительного действия (например, тиотропий), и/или у пациентов, которые ранее перенесли ≥ 2 или ≥ 3 обострений в течение года,

предшествующего введению. В некоторых аспектах способы, представленные в данном документе, могут приводить к увеличению FEV1 у пациентов с COPD а) с числом эозинофилов в крови по меньшей мере 300 эозинофилов/мкл, б) получающих кортикостероиды (например, ингаляционные кортикостероиды (ICS), агонисты β -адренорецепторов длительного действия (LABA) (например, агонисты β 2-адренорецепторов длительного действия) и антагонисты мускариновых рецепторов длительного действия (например, тиотропий), и с) ранее перенесших ≥ 2 обострений в течение года, предшествующего введению. В некоторых аспектах способы, представленные в данном документе, могут приводить к увеличению FEV1 у пациентов с COPD а) с числом эозинофилов в крови по меньшей мере 300 эозинофилов/мкл, б) получающих кортикостероиды (например, ингаляционные кортикостероиды (ICS), агонисты β -адренорецепторов длительного действия (LABA) (например, агонисты β 2-адренорецепторов длительного действия) и антагонисты мускариновых рецепторов длительного действия (например, тиотропий), и с) ранее перенесших ≥ 3 обострений в течение года, предшествующего введению. В некоторых аспектах способы, представленные в данном документе, могут приводить к увеличению FEV1 у таких пациентов по меньшей мере на 10% или по меньшей мере на 15%. В некоторых аспектах способы, представленные в данном документе, могут приводить к увеличению FEV1 до введения бронходилататора у таких пациентов по меньшей мере на 10% или по меньшей мере на 15%. В некоторых аспектах способы, представленные в данном документе, могут приводить к увеличению FEV1 после введения бронходилататора у таких пациентов на приблизительно 10%. В некоторых аспектах способы, представленные в данном документе, могут приводить к увеличению FEV1 до введения бронходилататора и FEV1 после введения бронходилататора у таких пациентов по меньшей мере на 10%. В некоторых аспектах способы, представленные в данном документе, могут приводить к увеличению FEV1 до введения бронходилататора у таких пациентов по меньшей мере на 15% и FEV1 после введения бронходилататора у таких пациентов по меньшей мере на 10%.

[0077] Способы, представленные в данном документе, могут приводить к увеличению FEV1 у пациентов с COPD с числом эозинофилов в крови по меньшей мере 300 эозинофилов/мкл или у пациентов с COPD с тяжелой или очень тяжелой формой COPD в соответствии с определением в Глобальной инициативе по хронической обструктивной

болезни легких (GOLD). В некоторых аспектах способы, представленные в данном документе, могут приводить к увеличению FEV1 у таких пациентов по меньшей мере на 15% или по меньшей мере на 20%. В некоторых аспектах способы, представленные в данном документе, могут приводить к увеличению FEV1 до введения бронходилататора у таких пациентов по меньшей мере на 15% или по меньшей мере на 20%. В некоторых аспектах способы, представленные в данном документе, могут приводить к увеличению FEV1 после введения бронходилататора у таких пациентов на приблизительно 15%. В некоторых аспектах способы, представленные в данном документе, могут приводить к увеличению FEV1 до введения бронходилататора и FEV1 после введения бронходилататора у таких пациентов по меньшей мере на 15%. В некоторых аспектах способы, представленные в данном документе, могут приводить к увеличению FEV1 до введения бронходилататора у таких пациентов по меньшей мере на 20% и FEV1 после введения бронходилататора у таких пациентов по меньшей мере на 15%.

[0078] В некоторых аспектах в результате применения способов, представленных в данном документе, т.е. введения бенрализумаба или его антигенсвязывающего фрагмента, происходит увеличение FEV1 в течение 4 недель, в течение 8 недель, в течение 12 недель, в течение 16 недель, в течение 20 недель, в течение 24 недель, в течение 28 недель, в течение 32 недель, в течение 36 недель, в течение 40 недель, в течение 44 недель, в течение 48 недель, в течение 52 недель или в течение 56 недель или больше. В некоторых аспектах в результате введения бенрализумаба или его антигенсвязывающего фрагмента происходит улучшение FEV1 в течение 52 недель после первого введения бенрализумаба или его антигенсвязывающего фрагмента. Применение способов, представленных в данном документе, может приводить к увеличению FEV1 по меньшей мере на 0,05 л, по меньшей мере на 0,1 л, по меньшей мере на 0,13 л, по меньшей мере на 0,15 л, по меньшей мере на 0,20 л, по меньшей мере на 0,21 л, по меньшей мере на 0,22 л, по меньшей мере на 0,23 л, по меньшей мере на 0,24 л или по меньшей мере на 0,25 л, по меньшей мере на 0,30 л, по меньшей мере на 0,35 л, по меньшей мере на 0,40 л, по меньшей мере на 0,45 л или по меньшей мере на 0,50 л за 56-недельный период.

[0079] Способы, представленные в данном документе, могут приводить к увеличению форсированной жизненной емкости легких (FVC) у пациентов с COPD. Увеличение можно измерять исходя из ожидаемой FVC на основе данных для большой группы пациентов,

FVC, измеренной в контрольной группе, или FVC у отдельного пациента до введения. В некоторых аспектах применение способов, представленных в данном документе, т.е. введение бенрализумаба или его антигенсвязывающего фрагмента, может приводить к увеличению FVC по сравнению с исходным значением FVC у пациента. В некоторых вариантах осуществления увеличиваемой FVC является FVC до введения бронходилататора. В некоторых вариантах осуществления увеличиваемой FVC является FVC после введения бронходилататора. В некоторых вариантах осуществления увеличиваемой FVC является FVC до введения бронходилататора и FVC после введения бронходилататора. Может происходить увеличение FVC (например, FVC до введения бронходилататора и/или после введения бронходилататора), например, в течение года от первого введения бенрализумаба или его антигенсвязывающего фрагмента.

[0080] В некоторых аспектах способы, представленные в данном документе, могут приводить к увеличению FVC по меньшей мере на 3%. В некоторых аспектах способы, представленные в данном документе, могут приводить к увеличению FVC до введения бронходилататора по меньшей мере на 2%, по меньшей мере на 3%, по меньшей мере на 5% или по меньшей мере на 10%. В некоторых аспектах способы, представленные в данном документе, могут приводить к увеличению FVC после введения бронходилататора на по меньшей мере 2%, на по меньшей мере 3%, на по меньшей мере 5% или на по меньшей мере 10%. В некоторых аспектах способы, представленные в данном документе, могут приводить к увеличению FVC до введения бронходилататора и после введения бронходилататора по меньшей мере на 2%, по меньшей мере на 3%, по меньшей мере на 5% или по меньшей мере на 10%. В некоторых аспектах в результате применения способов, представленных в данном документе, т.е. введения бенрализумаба или его антигенсвязывающего фрагмента, происходит увеличение FVC в течение 4 недель, в течение 8 недель, в течение 12 недель, в течение 16 недель, в течение 20 недель, в течение 24 недель, в течение 28 недель, в течение 32 недель, в течение 36 недель, в течение 40 недель, в течение 44 недель, в течение 48 недель, в течение 52 недель или в течение 56 недель или больше.

[0081] В некоторых случаях в результате введения бенрализумаба или его антигенсвязывающего фрагмента происходит уменьшение респираторных симптомов у пациента с COPD, например, измеренных с помощью исходного/динамического индекса

одышки (BDI/TDI) и/или инструмента для оценки обострений хронического заболевания легких - респираторных симптомов (E-RS).

[0082] Также в данном документе представлены способы уменьшения респираторных симптомов, измеренных с помощью исходного/динамического индекса одышки (TDI). Например, введение бенрализумаба или его антигенсвязывающего фрагмента может приводить к улучшению (увеличению) показателя BDI у пациента с COPD по меньшей мере на 1, по меньшей мере на 2 или по меньшей мере на 3 и/или может приводить в результате к положительному значению показателя TDI. Может происходить улучшение показателя BDI/TDI, например, в течение года от первого введения бенрализумаба или его антигенсвязывающего фрагмента.

[0083] В некоторых аспектах в результате применения способов, представленных в данном документе, т.е. введения бенрализумаба или его антигенсвязывающего фрагмента, происходит улучшение показателя BDI/TDI в течение 4 недель, в течение 8 недель, в течение 12 недель, в течение 16 недель, в течение 20 недель, в течение 24 недель, в течение 28 недель, в течение 32 недель, в течение 36 недель, в течение 40 недель, в течение 44 недель, в течение 48 недель, в течение 52 недель или в течение 56 недель или больше.

[0084] Также в данном документе представлены способы уменьшения респираторных симптомов, измеренных с помощью инструмента для оценки обострений хронического заболевания легких - респираторных симптомов (E-RS). Например, введение бенрализумаба или его антигенсвязывающего фрагмента может приводить к улучшению (уменьшению) показателя E-RS у пациента с COPD по меньшей мере на 3, по меньшей мере на 4, по меньшей мере на 6, по меньшей мере на 7, по меньшей мере на 8, по меньшей мере на 9 или по меньшей мере на 10. Может происходить улучшение показателя E-RS, например, в течение года от первого введения бенрализумаба или его антигенсвязывающего фрагмента.

[0085] В некоторых аспектах в результате применения способов, представленных в данном документе, т.е. введения бенрализумаба или его антигенсвязывающего фрагмента, происходит улучшение показателя E-RS в течение 4 недель, в течение 8 недель, в течение 12 недель, в течение 16 недель, в течение 20 недель, в течение 24 недель, в течение 28 недель, в течение 32 недель, в течение 36 недель, в течение 40 недель, в течение 44 недель, в течение 48 недель, в течение 52 недель или в течение 56 недель или больше.

[0086] В некоторых случаях в результате введения бенрализумаба или его антигенсвязывающего фрагмента происходит улучшение состояния здоровья и/или связанного со здоровьем качества жизни у пациента с COPD, например, как измерено с помощью респираторного опросника больницы святого Георгия (SGRQ), респираторного опросника больницы святого Георгия с учетом специфики COPD (SGRQ-C) и/или инструмента для оценивания COPD (CAT).

[0087] В данном документе представлены способы уменьшения симптомов COPD, например, оцениваемых с использованием опросника по COPD, такого как респираторный опросник больницы святого Георгия (SGRQ). Например, введение бенрализумаба или его антигенсвязывающего фрагмента может приводить к улучшению показателя SGRQ у пациента на по меньшей мере 2, на по меньшей мере 3, на по меньшей мере 4, на по меньшей мере 6, на по меньшей мере 7, на по меньшей мере 8, на по меньшей мере 9 или на по меньшей мере 10. Может происходить улучшение показателя SGRQ, например, в течение года от первого введения бенрализумаба или его антигенсвязывающего фрагмента.

[0088] В некоторых аспектах в результате применения способов, представленных в данном документе, т.е. введения бенрализумаба или его антигенсвязывающего фрагмента, происходит улучшение показателя SGRQ в течение 4 недель, в течение 8 недель, в течение 12 недель, в течение 16 недель, в течение 20 недель, в течение 24 недель, в течение 28 недель, в течение 32 недель, в течение 36 недель, в течение 40 недель, в течение 44 недель, в течение 48 недель, в течение 52 недель или в течение 56 недель или больше. В некоторых аспектах в результате введения бенрализумаба или его антигенсвязывающего фрагмента происходит улучшение показателя SGRQ в течение 52 недель после первого введения бенрализумаба или его антигенсвязывающего фрагмента.

[0089] Также в данном документе представлены способы уменьшения симптомов COPD, например, оцениваемых с использованием опросника по COPD, такого как респираторный опросник больницы святого Георгия с учетом специфики COPD (SGRQ-C). Например, введение бенрализумаба или его антигенсвязывающего фрагмента может приводить к улучшению показателя SGRQ-C (для симптома) у пациента с COPD на по меньшей мере 2, на по меньшей мере 3, на по меньшей мере 4, на по меньшей мере 6, на по меньшей мере 7, на по меньшей мере 8, на по меньшей мере 9 или на по меньшей мере 10.

Может происходить улучшение показателя SGRQ-C (для симптома), например, в течение года от первого введения бенрализумаба или его антигенсвязывающего фрагмента.

[0090] В некоторых аспектах в результате применения способов, представленных в данном документе, т.е. введения бенрализумаба или его антигенсвязывающего фрагмента, происходит улучшение показателя SGRQ-C (для симптома) в течение 4 недель, в течение 8 недель, в течение 12 недель, в течение 16 недель, в течение 20 недель, в течение 24 недель, в течение 28 недель, в течение 32 недель, в течение 36 недель, в течение 40 недель, в течение 44 недель, в течение 48 недель, в течение 52 недель или в течение 56 недель или больше.

[0091] Также в данном документе представлены способы уменьшения симптомов COPD, например, которые оценивают с использованием инструмента для оценивания COPD (CAT). Например, введение бенрализумаба или его антигенсвязывающего фрагмента может приводить к улучшению (уменьшению) показателя CAT у пациента с COPD на по меньшей мере 2, на по меньшей мере 3, на по меньшей мере 4, на по меньшей мере 6, на по меньшей мере 7, на по меньшей мере 8, на по меньшей мере 9 или на по меньшей мере 10. Может происходить улучшение (уменьшение) показателя CAT, например, в течение года от первого введения бенрализумаба или его антигенсвязывающего фрагмента.

[0092] В некоторых аспектах в результате применения способов, представленных в данном документе, т.е. введения бенрализумаба или его антигенсвязывающего фрагмента, происходит улучшение (уменьшение) показателя CAT в течение 4 недель, в течение 8 недель, в течение 12 недель, в течение 16 недель, в течение 20 недель, в течение 24 недель, в течение 28 недель, в течение 32 недель, в течение 36 недель, в течение 40 недель, в течение 44 недель, в течение 48 недель, в течение 52 недель или в течение 56 недель или больше.

[0093] В некоторых аспектах в результате применения способов, представленных в данном документе, т.е. введения бенрализумаба или его антигенсвязывающего фрагмента, происходит снижение количества ночных пробуждений.

[0094] В некоторых аспектах в результате применения способов, представленных в данном документе, т.е. введения бенрализумаба или его антигенсвязывающего фрагмента, происходит снижение применения лекарственного препарата неотложной терапии.

[0095] В некоторых аспектах в результате применения способов, представленных в данном документе, т.е. введения бенрализумаба или его антигенсвязывающего фрагмента, происходит снижение тяжести, частоты и/или длительности проявлений, определенных с помощью EXACT-PRO.

[0096] В некоторых аспектах применение способов, представленных в данном документе, т. е. введение бенрализумаба или его антигенсвязывающего фрагмента, снижает годовую частоту госпитализаций по причине COPD.

[0097] В некоторых аспектах применение способов, представленных в данном документе, т. е. введение бенрализумаба или его антигенсвязывающего фрагмента, снижает годовую частоту госпитализаций и число визитов в отделение неотложной помощи по причине COPD.

[0098] В некоторых аспектах применение способов, представленных в данном документе, т. е. введение бенрализумаба или его антигенсвязывающего фрагмента, снижает годовую частоту внеплановых амбулаторных визитов по причине COPD.

[0099] В некоторых аспектах применение способов, представленных в данном документе, т. е. введение бенрализумаба или его антигенсвязывающего фрагмента, снижает годовую частоту внеплановых обращений за медицинской помощью по причине COPD.

[00100] В некоторых аспектах в результате применения способов, представленных в данном документе, т.е. введения бенрализумаба или его антигенсвязывающего фрагмента, происходит снижение использования ресурсов, связанного с COPD. Например, в результате введения бенрализумаба или его антигенсвязывающего фрагмента может происходить снижение количества незапланированных визитов к врачу, количества незапланированных телефонных звонков врачам и/или применения других лекарственных препаратов для лечения COPD.

[00101] В некоторых аспектах применение способов, представленных в данном документе, т. е. введение бенрализумаба или его антигенсвязывающего фрагмента, снижает среднегодовую частоту тяжелых обострений COPD, при этом тяжелое обострение COPD определяют как симптоматическое ухудшение состояния при COPD, которое требует госпитализации пациента в стационар или приводит к смерти по причине COPD.

[00102] В некоторых аспектах в результате применения способов, представленных в данном документе, т.е. введения пациенту бенрализумаба или его антигенсвязывающего

фрагмента с COPD, происходит увеличение объема форсированного выдоха за одну секунду (FEV₁), увеличение форсированной жизненной емкости легких (FVC), снижение частоты обострений COPD и/или улучшение показателя согласно опроснику по COPD (например, контрольному опроснику по COPD).

[00103] В некоторых аспектах применение способов, представленных в данном документе, т. е. введение бенрализумаба или его антигенсвязывающего фрагмента пациенту с COPD, снижает годовую частоту обострений COPD, улучшает показатели SGRQ и увеличивает FEV₁ (например, у пациентов с COPD с исходным числом эозинофилов в крови ≥ 300 клеток/мкл).

[00104] В некоторых аспектах пациентам с COPD прописывали или назначали применение кортикостероидов (например, ингаляционных кортикостероидов (ICS)), агонистов β -адренорецепторов длительного действия (LABA, например, агонистов β 2-адренорецепторов длительного действия) и антагониста мускариновых рецепторов длительного действия (LAMA) до введения бенрализумаба или его антигенсвязывающего фрагмента. В некоторых аспектах лечение пациента с COPD с помощью ICS, LABA и LAMA осуществляют параллельно с использованием бенрализумаба или его антигенсвязывающего фрагмента. В некоторых аспектах параллельное лечение пациента с COPD с помощью ICS, LABA и LAMA, а также бенрализумаба или его антигенсвязывающего фрагмента не осуществляют.

[00105]

[00106] В некоторых аспектах способов, представленных в данном документе, у пациента имеется анамнез обострений COPD. В некоторых аспектах анамнез обострений включает по меньшей мере два обострения в течение года, предшествующего введению бенрализумаба или его антигенсвязывающего фрагмента. В некоторых аспектах анамнез обострений включает по меньшей мере три обострения в течение года, предшествующего введению бенрализумаба или его антигенсвязывающего фрагмента. В некоторых аспектах до введения пациент имеет объем форсированного выдоха (FEV₁) менее 80% прогнозируемого значения. В некоторых аспектах до введения пациент имеет FEV₁/FVC менее 0,70.

[00107] В некоторых аспектах пациент с COPD имеет определенное число эозинофилов в крови, например, до введения бенрализумаба или его антигенсвязывающего

фрагмента. Количество эозинофилов в крови можно измерять, например, с применением общего анализа крови (СВС) с лейкоцитарной формулой. В некоторых аспектах пациент с COPD имеет число эозинофилов в крови ≥ 300 эозинофилов/мкл до введения бенрализумаба или его антигенсвязывающего фрагмента. В некоторых аспектах пациент имеет число эозинофилов в крови 300-450 эозинофилов/мкл до введения бенрализумаба или его антигенсвязывающего фрагмента. В некоторых аспектах пациент имеет число эозинофилов в крови более 400 эозинофилов/мкл до введения бенрализумаба или его антигенсвязывающего фрагмента. В некоторых аспектах пациент имеет число эозинофилов в крови более 450 эозинофилов/мкл до введения бенрализумаба или его антигенсвязывающего фрагмента.

[00108] В некоторых аспектах у пациента с COPD имеется умеренная форма COPD, определенная согласно Глобальной инициативе по хронической обструктивной болезни легких (GOLD), т.е. GOLD II. В некоторых аспектах у пациента с COPD имеется тяжелая форма COPD, определенная согласно Глобальной инициативе по хронической обструктивной болезни легких (GOLD), т.е. GOLD III. В некоторых аспектах у пациентов с COPD имеется очень тяжелая форма COPD, определенная согласно GOLD, т.е. GOLD IV. В некоторых аспектах пациент с COPD имеет тяжелую или очень тяжелую форму COPD в соответствии с определением в GOLD, т.е. GOLD III или IV.

Примеры

ПРИМЕР 1. Пациенты и способы

[00109] GALATHEA и TERRANOVA представляли собой дополнительные исследования фазы III, разработанные для оценивания эффективности (на основании снижения годовой частоты обострений от умеренной до тяжелой степени) и безопасности бенрализумаба для пациентов с COPD от умеренной до крайне тяжелой формы, характеризующихся наличием риска обострений и числом эозинофилов в крови ≥ 220 /мкл (прогнозируемое пороговое значение для выбора пациентов, которые, вероятно, будут отвечать на лечение с помощью бенрализумаба, исходя из предыдущих результатов). В следующих примерах представлены первичные результаты GALATHEA и TERRANOVA.

[00110] *Схема испытания*

[00111] GALATHEA (NCT02138916) и TERRANOVA (NCT02155660) представляли собой рандомизированные двойные слепые плацебо-контролируемые испытания фазы III с параллельными группами. Каждое испытание включало в себя визит для включения в исследование, 3-недельный период скрининга, 56-недельный период рандомизированного лечения и визит последующего наблюдения (фиг. 1).

[00112] Подходящих для участия в исследовании пациентов стратифицировали по стране и числу эозинофилов в крови ($\geq 300/\text{мкл}$ и $< 300/\text{мкл}$). Набор ограничивали централизованно для когорт с исходными значениями числа эозинофилов $< 220/\text{мкл}$, $220\text{--}299/\text{мкл}$ и $\geq 300/\text{мкл}$ с целью поддержания предварительно определенных размеров когорт и соотношения пациентов с числом эозинофилов $\geq 220/\text{мкл}$ (первичная анализируемая популяция) и $< 220/\text{мкл}$ на уровне $\sim 2:1$. Такая схема повышала в испытываемой популяции количество пациентов, которые, вероятно, будут отвечать на бенрализумаб (характеризующихся числом эозинофилов в крови $\geq 220/\text{мкл}$), и позволяла проводить оценку соотношения польза:риск при применении бенрализумаба в отношении пациентов с COPD по диапазону значений числа эозинофилов в крови. Выбор дозировки основывался на одобренной дозе при астме, составляющей 30 мг, 100 мг для получения информации о пределе безопасности и 10 мг для оценивания зависимости эффективности от дозы.

[00113] При рандомизации подходящих для участия в исследовании пациентов распределяли в соотношении 1:1:1 или 1:1:1:1 соответственно для получения плацебо или бенрализумаба (30 мг или 100 мг в случае GALATHEA; 10 мг, 30 мг или 100 мг в случае TERRANOVA). Полные критерии включения в исследование представлены в протоколах испытаний (доступных на NEJM.org). Исследуемое лекарственное средство вводили подкожной инъекцией каждые 4 недели для первых трех доз, а затем каждые 8 недель. Применение лекарственного препарата поддерживающей и неотложной терапии пациентами регистрировали ежедневно посредством электронного дневника (eDiary) в ходе исследования. Соответствие критериям для рандомизации предусматривало $\geq 70\%$ соблюдение предписанной ингаляционной поддерживающей терапии в ходе вводного периода (на основании eDiary).

[00114] Первичная популяция для всех анализов включала пациентов с исходным числом эозинофилов в крови $\geq 220/\text{мкл}$. Первичная конечная точка для обоих испытаний представляла собой среднегодовую частоту обострений COPD по состоянию на неделю 56.

Ключевые вторичные конечные точки включали в себя изменение значения объема форсированного выдоха за 1 секунду (FEV₁) до приема бронходилататора по сравнению с исходным уровнем и показателя согласно респираторному опроснику больницы святого Георгия (SGRQ). Конечные точки безопасности включали типы и значения частоты возникновения нежелательных явлений (АЕ).

[00115] Обострение COPD определяли как симптоматическое ухудшение COPD, приводящее к применению пероральных кортикостероидов в течение ≥ 3 дней, и/или к применению антибиотиков, и/или к госпитализации или смерти, связанной с COPD (см. дополнительное приложение). Респираторные симптомы регистрировали ежедневно в eDiary и оценивали при визитах в центр. Пациенты заполняли SGRQ во время визитов в центр. Дополнительные используемые, но не представленные процедуры оценки, включали тест для оценивания COPD, исходный/динамический индекс одышки, инструмент для оценки обострений хронического заболевания легких – результат, сообщаемый пациентом, и EuroQOL 5D 5L. Данные спирометрии собирали при визитах в центр вместе с данными по безопасности, однако считывание результатов было централизованным (см. дополнительное приложение).

[00116] *Процедуры исследования*

[00117] Данные собирали для всех пациентов в следующие периоды:

- включение в исследование (неделя -4),
- каждые 2 недели в ходе вводного/скринингового период (недели от -3 до -1),
- рандомизация (неделя 0), а также в ходе фазы индукции (неделя 2),
- каждые 4 недели в ходе фаз снижения и поддержания дозы (недели 4-56),
- последующее наблюдение (неделя 60).

[00118] *Спирометрия*

[00119] Пациенты проходили спирометрию до введения бронходилататора при включении в исследование, во время визита 2 (неделя 3) в ходе вводной/скрининговой фазы и в недели -3, 0, 4, 8, 16, 24, 32, 40, 48 и 56 в ходе периода лечения. Пациенты проходили спирометрию после введения бронходилататора во время визита 2 (неделя -3), и подгруппа пациентов также проходила спирометрию после введения бронходилататора при включении в исследование, в недели -3, 0, 4, 8, 16, 24, 32, 40, 48 и 56. Спирометрию

проводили исследователи или уполномоченные лица в соответствии с руководством Американского торакального общества (ATS)/Европейского респираторного общества.

[00120] *Тест для оценивания COPD*

[00121] Тест для оценивания COPD (CAT) представляет собой инструмент для оценивания результатов, сообщенных пациентом (PRO), состоящий из восьми вопросов, разработанный для измерения влияния COPD на состояние здоровья. В этом инструменте используются шкалы ответов "семантический дифференциал" с шестью градациями, которые определяются с помощью антонимичных прилагательных для отражения влияния COPD. Содержание включает в себя вопросы, относящиеся к кашлю, мокроте, сдавленности в груди, дыхательной недостаточности при подъеме на возвышения/по лестнице, ограничению деятельности в домашних условиях, уверенности при выходе из дома, сну и энергичности. Общий показатель CAT представляет собой сумму ответов на вопросы. Показатели варьируют от 0 до 40, при этом более высокие значения показателей указывают на большее влияние COPD на состояние здоровья. Тест CAT выполнялся пациентами при следующих визитах в исследовательский центр: визит 4 (неделя 0), визит 6 (неделя 4), визит 7 (неделя 8), визит 9 (неделя 16), визит 11 (неделя 24), визит 13 (неделя 32), визит 15 (неделя 40), визит 17 (неделя 48) и визит 19 (неделя 56).

[00122] *Оценивание обострений COPD*

[00123] Обострение COPD определяли как изменение обычных симптомов COPD у пациента, которое длилось 2 или более дней, выходило за рамки нормальных ежедневных вариаций, характеризовалось острым началом, и могло служить основанием для изменения регулярного режима приема лекарственного препарата и приводить к любому из следующего:

- применению системных кортикостероидов в течение не менее 3 дней;
- введению посредством депо-инъекции одной дозы кортикостероидов, которая считается эквивалентной 3-дневному курсу системных кортикостероидов;
- применению антибиотиков;
- госпитализации пациента в стационар по причине COPD (определяемая как пребывание пациента в течение ≥ 24 часов в больнице, зоне наблюдения, отделении неотложной помощи или другом эквивалентном лечебном учреждении в зависимости от страны и системы здравоохранения).

[00124] Обострения COPD считали умеренными, если они требовали лечения системными стероидами и/или антибиотиками и не приводили к госпитализации или смерти. Обострения считали тяжелыми, если они приводили к госпитализации или смерти. Симптомы оценивались пациентом каждое утро посредством eDiary с целью оповещения об ухудшении симптомов. Цель этого оповещения заключалась в том, чтобы уведомить как пациента, так и исследовательский центр о потенциальном проявлении ухудшения симптомов, которое требует обращения пациента в центр для дальнейшей оценки. Каждое утро пациент отвечал на три вопроса, относящиеся к основным симптомам проявления, связанного с ухудшением (одышке, объему мокроты и цвету мокроты). Сообщение пациентов об ухудшении одного или нескольких из этих симптомов, приводило к оцениванию второстепенных симптомов проявления, связанного с ухудшением (боли в горле, насморка, лихорадки, не имеющей другой причины, кашля и хрипа). Вопросы, относящиеся к тяжести симптомов по сравнению с их обычным статусом, имели три варианта ответа (например, насколько сильной была имеющаяся у вас дыхательная недостаточность в последние 24 часа? Дыхательная недостаточность присутствовала в меньшей степени, чем обычно, присутствовала обычная степень дыхательной недостаточности, дыхательная недостаточность присутствовала в большей степени, чем обычно). Вопросы, связанные с наличием или отсутствием симптома, имели дихотомический ответ (например, болело ли у вас горло за последние 24 часа? Нет; да, горло болело).

[00125] Если наблюдалось ухудшение по меньшей мере двух основных симптомов или одного основного и одного второстепенного симптомов в течение 2 последовательных дней, система eDiary генерировала предупреждение, направляемое пациенту и в исследовательский центр. Если проявление не было связано с генерируемым eDiary предупреждением об ухудшении симптомов, как описано выше (например, возникновение технической проблемы, самостоятельная оценка пациентом проявления, связанного с ухудшением/обострения симптомов, выявление обострения во время визита или телефонного контакта, оценка и лечение обострения в центре, не относящемся к исследованию, или острое/тяжелое усугубление симптомов, которое не регистрируется в системе ePRO), исследователь опрашивал пациента и оценивал возможное ухудшение и продолжительность следующих симптомов: одышки, объема мокроты, гноя в мокроте,

кашля, хрипа, боли в горле, симптомов простуды, таких как насморк или заложенность носа, лихорадка, и сдавленности в груди, в числе прочих наблюдений.

[00126] Начало обострения определяли как дату начала лечения системными кортикостероидами или антибиотиками или поступления в больницу, в зависимости от того, что происходило раньше, а дату окончания определяли как последний день лечения системными кортикостероидами или антибиотиками или выписки из больницы, в зависимости от того, что наступало позже. Обострение COPD, которое происходило через ≤ 7 дней после последней дозы системных стероидов (пероральных, внутримышечных, внутривенных) или антибиотиков или последнего дня госпитализации, считали тем же проявлением обострения.

[00127] *Оценивание количества эозинофилов в крови*

[00128] Пациентов стратифицировали по абсолютному числу эозинофилов в крови согласно результатам оценки, проведенной центральной лабораторией (взятие гематологического образца осуществляли во время визита 1 [неделя –4]). Рандомизацию ограничивали на предусматриваемом исследовании уровне для когорт с исходным уровнем эозинофилов ($< 220/\text{мкл}$, $220\text{--}299/\text{мкл}$, $\geq 300/\text{мкл}$), чтобы сохранить предварительно определенный для когорт размер выборки и составляющее примерно 2:1 соотношение пациентов с уровнями выше и ниже границы $220/\text{мкл}$. После заполнения любой из формируемых по уровню эозинофилов когорт пациенты, отнесенные к данной конкретной когорте на основании числа эозинофилов во время визита 1, скринингу не подвергались.

[00129] *Безопасность*

[00130] Независимый комитет по мониторингу данных оценивал совокупные данные по безопасности и другие данные клинических испытаний. Основные неблагоприятные кардиологические явления и злокачественные новообразования оценивались независимым экспертным комитетом.

[00131] *Составы, используемые в ходе исследований*

[00132] Растворы бенрализумаба в концентрациях 20 мг/мл , 30 мг/мл или 100 мг/мл для инъекций, находящиеся в снабженных всеми необходимыми компонентами предварительно заполненных шприцах, соответствующие дозам 10 мг , 30 мг и 100 мг , вводили в исследовательском центре путем подкожной инъекции каждые 4 недели для первых трех

доз, а затем каждые 8 недель, при этом последнюю дозу бенрализумаба вводили в неделю 48. Соответствующий раствор плацебо для инъекций в снабженных всеми необходимыми компонентами предварительно заполненных шприцах вводили в исследовательском центре путем подкожной инъекции по той же схеме, что и бенрализумаб. Каждый пациент в исследовании получал два шприца с объемом заполнения 1 мл и 0,5 мл соответственно для обеспечения маскировки в режиме двойной имитации.

[00133] *Процедуры клинической оценки*

[00134] *Тест для оценивания COPD.* Тест для оценивания COPD (CAT) представляет собой инструмент для оценивания результатов, сообщенных пациентом (PRO), состоящий из восьми вопросов, разработанный для измерения влияния COPD на состояние здоровья. В этом инструменте используются шкалы ответов "семантический дифференциал" с шестью градациями, которые определяются с помощью антонимичных прилагательных для отражения влияния COPD. Содержание включает в себя вопросы, относящиеся к кашлю, мокроте, сдавленности в груди, дыхательной недостаточности при подъеме на возвышения/по лестнице, ограничению деятельности в домашних условиях, уверенности при выходе из дома, сну и энергичности. Общий показатель CAT представляет собой сумму ответов на вопросы. Показатели варьируют от 0 до 40, при этом более высокие значения показателей указывают на большее влияние COPD на состояние здоровья. Тест CAT выполнялся пациентами при следующих визитах в исследовательский центр: визит 4 (неделя 0), визит 6 (неделя 4), визит 7 (неделя 8), визит 9 (неделя 16), визит 11 (неделя 24), визит 13 (неделя 32), визит 15 (неделя 40), визит 17 (неделя 48) и визит 19 (неделя 56).

[00135] *Респираторный опросник больницы святого Георгия.* Респираторный опросник больницы святого Георгия (SGRQ) представляет собой инструмент PRO из 50 вопросов, разработанный для измерения состояния здоровья пациентов с обструктивными заболеваниями дыхательных путей. Опросник разделен на две части: часть 1 состоит из восьми вопросов, относящихся к тяжести респираторных симптомов за предыдущие 4 недели; часть 2 состоит из 42 вопросов, относящихся к повседневной деятельности и психосоциальному влиянию респираторного состояния индивидуума. SGRQ дает общий показатель и показатели по трем категориям (симптомы, деятельность и влияние). Общий показатель указывает на влияние заболевания на общее состояние здоровья. Этот общий показатель выражают как процентное значение для патологического состояния в целом, при

котором 100 процентов указывает на наихудшее возможное состояние здоровья, а 0 указывает на наилучшее возможное состояние здоровья. Подобным образом, показатели в категориях варьируют от 0 до 100, при этом более высокие значения показателей указывают на большую выраженность нарушения. Конкретные подробности, относящиеся к алгоритмам оценивания, представлены разработчиком в руководстве для пользователя.² SGRQ заполнялся пациентами при следующих визитах в исследовательский центр: визит 4 (неделя 0), визит 6 (неделя 4), визит 7 (неделя 8), визит 9 (неделя 16), визит 11 (неделя 24), визит 13 (неделя 32), визит 15 (неделя 40), визит 17 (неделя 48) и визит 19 (неделя 56).

[00136] *Исходный/динамический индекс одышки.* Исходный/динамический индекс одышки (BDI/TDI) является инструментом, разработанным для обеспечения комплексного измерения одышки в связи с деятельностью в повседневной жизни. BDI представляет меру одышки при одном состоянии, исходном, а TDI оценивает изменения одышки по сравнению с исходным состоянием. Инструмент состоит из трех компонентов: функционального нарушения, величины задания и величины усилия, оцениваемых по пятибалльной шкале для BDI и семибалльной шкале для TDI. BDI заполнялся пациентами во время визита 4 в исследовательский центр (неделя 0). TDI заполнялся пациентами при следующих визитах в исследовательский центр: визит 6 (неделя 4), визит 7 (неделя 8), визит 9 (неделя 16), визит 11 (неделя 24), визит 13 (неделя 32), визит 15 (неделя 40), визит 17 (неделя 48) и визит 19 (неделя 56).

[00137] *Модифицированная шкала одышки Совета по медицинским исследованиям.* Для шкалы одышки mMRC применяется простая система оценивания для оценки уровня одышки у пациента, которая состоит из пяти утверждений, относящихся к ощущаемой дыхательной недостаточности. Она представляет собой заполняемую интервьюером ранговую шкалу, при помощи которой пациенты оценивают свою одышку согласно пяти степеням повышающейся тяжести. Шкала одышки mMRC заполнялась во время визита 4 в исследовательский центр (неделя 0).

[00138] *Инструмент для оценки обострений хронического заболевания легких – результат, сообщаемый пациентом.* EXACT-PRO/E-RS COPD представляет собой инструмент PRO из 14 вопросов, разработанный для оценки частоты, тяжести и длительности обострений COPD. Инструмент разработали для ежедневного заполнения в домашних условиях с использованием портативного электронного устройства.

Респондентам поручали заполнять дневник каждый вечер непосредственно перед сном и отвечать на вопросы с учетом их ощущений в этот день. Показатели варьируют от 0 до 100, при этом более высокие показатели указывают на тяжесть состояния. Пациенты заполняли EXACT-PRO/E-RS COPD на дому каждый день вечером.

[00139] *EuroQOL 5D 5L.* EuroQOL 5D 5L оценивает пять категорий: мобильность, самообслуживание, повседневная деятельность, боль/дискомфорт и тревожность/депрессия. По каждой категории имеется пять вариантов ответа (проблем нет, небольшие проблемы, умеренные проблемы, тяжелые проблемы и критические проблемы), которые отражают возрастающие уровни тяжести. Пациенты заполняли EuroQOL 5D 5L на дому еженедельно (± 2 дня).

[00140] *Процедуры оценки безопасности*

[00141] Исходные данные для полного физикального обследования собирали во время визита 1. Любые новые результаты или ухудшение существующих результатов регистрировали как нежелательное явление. В дополнение к физикальным обследованиям при каждом визите регистрировали статус курения, антропометрические измерения, жизненно важные показатели. Также выполняли ECG в 12 отведениях в положении лежа на спине после пребывания участника в состоянии покоя в течение по меньшей мере 5 минут. ECG подлежала регистрации между процедурами вмешательства.

[00142] Лабораторные процедуры оценки безопасности также проводили применительно к клинической биохимии, гематологии и анализу мочи. Параметры, предусматриваемые клинической биохимией, включали следующее: щелочную фосфатазу, ALT, AST, азот мочевины в крови, кальций, хлорид, диоксид углерода, креатинин, гамма-глутамилтранспептидазу, глюкозу, фосфор, натрий, общий билирубин, общий холестерин и мочевую кислоту.

[00143] Гематологические анализы включали определение гематокрита, гемоглобина, среднего корпускулярного объема, числа тромбоцитов, числа эритроцитов и числа отдельных видов лейкоцитов.

[00144] Анализ мочи включал следующее: внешний вид, наличие крови, цвет, глюкозу, кетоны, микроскопию лейкоцитов и эритроцитов, pH и относительную плотность.

[00145] *Статистический анализ*

[00146] В первичном анализе число обострений COPD, наблюдавшихся у пациента в течение 56-недельного периода лечения в двойном слепом режиме, использовали в качестве переменной ответа.

[00147] *Годовая частота обострений = число обострений * 365,25 / (последняя дата последующего наблюдения – дата визита 4 + 1).*

[00148] Частоту обострений в каждой из групп, получавших дозу бенрализумаба, сравнивали с частотой обострений в группе плацебо посредством отрицательной биномиальной модели. Модель включала ковариаты группы лечения, сформированной по уровню эозинофилов когорты (220–299/мкл или ≥ 300 /мкл), страны, фоновой терапии (ICS/LABA, LABA/LAMA или ICS/LABA/LAMA) и числа обострений в год до исследования. Логарифм времени последующего наблюдения использовали в качестве переменной смещения в модели.

[00149] Все вторичные конечные точки эффективности анализировали для пациентов с исходным числом эозинофилов в крови ≥ 220 /мкл. Изменение по сравнению с исходным уровнем FEV₁ до введения дозы/до введения бронходилататора в неделю 56 сравнивали между каждой из трех групп, получавших дозу бенрализумаба, и группой плацебо с помощью анализа повторных измерений у пациентов с исходным значением FEV₁ до введения дозы/до введения бронходилататора и по меньшей мере одним измерением после рандомизации значением FEV₁ до введения дозы/до введения бронходилататора в полной выборке для анализа. Зависимой переменной служило изменение относительно исходного значения FEV₁ до введения бронходилататора при визитах после исходного, указанных в протоколе (вплоть до визита завершения лечения). Группу лечения аппроксимировали в качестве объясняющей переменной, а сформированную по уровню эозинофилов когорту (220–299/мкл или ≥ 300 /мкл), страну, фоновую терапию (ICS/LABA, LABA/LAMA или ICS/LABA/LAMA), визит, взаимосвязь между визитом и лечением и исходное значение FEV₁ до введения бронходилататора аппроксимировали как ковариаты. Визит аппроксимировали как категориальную переменную, а матрица дисперсий и ковариаций рассматривалась как неструктурированная. Модель описывалась следующим образом:

Изменение FEV₁ = группа лечения + сформированная по уровню эозинофилов когорты (220–

$299/\text{мкл}$ или $\geq 300/\text{мкл}$) + исходное значение FEV_1 + страна + фоновая терапия (ICS/LABA, LABA/LAMA или ICS/LABA/LAMA) + визит + лечение*визит.

[00150] Анализировали изменение относительно исходного значения общего показателя и показателей по отдельным категориям (симптомы, активность и воздействия) согласно SGRQ в неделю 56 с использованием модели, подобной приведенной выше модели изменения значения FEV_1 до введения дозы/до введения бронходилататора относительно исходного значения.

[00151] Анализы чувствительности для первичной конечной точки и ключевых вторичных конечных точек, основанные на различных допущениях в отношении механизма пропущенных данных, в том числе предполагаемых как более консервативные, как например неслучайные пропуски, использовали для изучения устойчивости любого лечебного эффекта, включая подходы множественного восстановления.

[00152] Чтобы учесть множественность сравнений при тестировании первичных (частота обострений) и двух ключевых вторичных конечных точек (FEV_1 и SGRQ) для каждой из получавших дозу 30 мг и 100 мг групп (для пациентов с исходным числом эозинофилов в крови $\geq 220/\text{мкл}$), использовали следующую стратегию тестирования для контроля общего коэффициента ошибок I рода на уровне значимости 0,05.

[00153] **Шаг 1.** Выполняли два теста в отношении годовой частоты обострений COPD (по одному тесту для каждой дозы по сравнению с плацебо) при групповой вероятности ошибки (FWER) 0,04 с использованием процедуры Хохберга. Если оба p -значения были $< 0,04$, то выполняли шаг 2; если меньшее p -значение было $< 0,02$, то выполняли шаг 2а. В противном случае никакую из нулевых гипотез не отклоняли.

[00154] **Шаг 2.** Две ключевые вторичные конечные точки для обеих дозировок тестировали как одну группу при FWER 0,05 с использованием процедуры Холма.

[00155] **Шаг 2а.** Две ключевые вторичные конечные точки для дозы с меньшим P -значением тестировали при FWER 0,01 с использованием процедуры Холма.

[00156] *Вторичные конечные точки*

[00157] Регистрировали улучшения показателей SGRQ для пациентов в обоих исследованиях; при этом регистрировали общее улучшение показателей SGRQ для пациентов из группы плацебо, а также из всех групп лечения (изменение среднего значения,

определенного по методу наименьших квадратов, относительно исходного уровня в случае GALATHEA: плацебо $[-3,86]$ по сравнению с 10 мг $[0,00]$ по сравнению с 30 мг $[-4,87]$ по сравнению с 100 мг $[-5,99]$, и в случае TERRANOVA: плацебо $[-6,50]$ по сравнению с 10 мг $[-7,51]$ по сравнению с 30 мг $[-7,89]$ по сравнению с 100 мг $[-7,10]$ (фиг. 3)).

[00158] *Пациенты*

[00159] В GALATHEA и TERRANOVA включали пациентов возрастом 40–85 лет с 1) COPD от умеренной до крайне тяжелой формы (определенные при скрининге FEV_1 /форсированная жизненная емкость легких после введения бронходилататора $< 0,70$ и FEV_1 после введения бронходилататора $> 20\%$ и $\leq 65\%$ от прогнозируемого нормального значения); 2) совокупным или прошлым воздействием курения ≥ 10 пачко-лет; 3) наличием симптомов (показатели модифицированной шкалы одышки Совета по медицинским исследованиям ≥ 1 при скрининге); и 4) наличием задокументированных в анамнезе ≥ 2 умеренных обострений COPD, требующих лечения пероральными кортикостероидами и/или антибиотиками, или ≥ 1 обострения COPD, требующего госпитализации в течение года до включения в исследование, несмотря на лечение двойной терапией (ICS/LABA или LABA/LAMA) или тройной терапией (ICS/LABA/LAMA) на протяжении предыдущего года. Пациентов исключали, если у них был первичный диагноз астма (в анамнезе допускалось наличие астмы в прошлом [например, в детстве или подростковом возрасте]).

[00160] *Критерии исключения*

Пациенты не допускались к участию в исследовании, если выполнялся любой из следующих критериев исключения:

- клинически важное заболевание легких, отличное от COPD (например, острая инфекция легких, клинически значимый бронхоэктаз, фиброз легких, кистозный фиброз, синдром гиповентиляции, связанный с ожирением, рак легкого, дефицит альфа-1-антитрипсина и первичная цилиарная дискинезия), или другое диагностированное заболевание легких или системное заболевание, которое связано с повышенным числом периферических эозинофилов (например, аллергический бронхолегочный аспергиллез/микоз, синдром Черджа-Стросс или гиперэозинофильный синдром), и/или результаты рентгенологического исследования, указывающие на респираторное заболевание, отличное от COPD, которое способствует проявлению респираторных симптомов у пациента;
- любое нарушение, включая без ограничения сердечно-сосудистое, желудочно-кишечное,

печеночное, почечное, неврологическое, скелетно-мышечное, инфекционное, эндокринное, метаболическое, гематологическое, психическое или серьезное физическое расстройство, которое, по мнению исследователя, не являлось стабильным и/или могло:

- влиять на безопасность пациента на протяжении всего исследования;
 - влиять на результаты исследования или их интерпретацию; или
 - препятствовать способности пациента участвовать в исследовании на всем его протяжении;
- лечение системными кортикостероидами и/или антибиотиками, и/или госпитализация по причине обострения COPD в течение 2 недель до включения в исследование (визита 1) или во время включения в исследование и скринингового/вводного периода исходя из сведений относительно приема последней дозы стероидов или последней даты госпитализации, в зависимости от того, что произошло позже;
- острая инфекция верхних или нижних дыхательных путей в течение 2 недель до включения в исследование (визит 1) или во время включения в исследование и скринингового/вводного периода;
- пневмония в течение 8 недель до включения в исследование (визит 1) исходя из сведений относительно последнего дня лечения антибиотиками или даты госпитализации, в зависимости от того, что произошло позже, или во время включения в исследование и скринингового/вводного периода.

Статистический анализ

[00161] Для расчетов размера выборки, согласно оценке, 348 пациентов с исходным числом эозинофилов в крови ≥ 220 /мкл на группу лечения (общее количество пациентов: в GALATHEA 1044; в TERRANOVA 1392) требовались для первичной конечной точки, чтобы обеспечить 90% статистическую мощность для выявления 30% снижения годовой частоты обострений в получавших 30 мг или 100 мг бенрализумаба группах по сравнению с плацебо при двустороннем уровне значимости 4%.

[00162] Значения частоты обострений сравнивали для групп, получавших бенрализумаб и плацебо, с использованием отрицательной биномиальной модели для пациентов в первичной анализируемой популяции с исходным числом эозинофилов в крови ≥ 220 /мкл. Переменной ответа в модели было число обострений в течение 56-недельного периода лечения. Модель включала ковариаты группы лечения, сформированной по числу

эозинофилов когорты (220–299/мкл или ≥ 300 /мкл), региона, фоновой терапии (ICS/LABA, LABA/LAMA или ICS/LABA/LAMA) и числа обострений за предыдущий год. Поправку на множественность сравнений для общего коэффициента ошибок I рода учитывали с помощью процедуры Хохберга. В TERRANOVA для получающей 10 мг бенрализумаба группы лечения поправка на множественность сравнений не предусматривалась.

[00163] Вторичные конечные точки эффективности анализировали для пациентов с исходным числом эозинофилов в крови ≥ 220 /мкл. Поправка на множественность сравнений при анализе вторичных конечных точек не предусматривалась. Изменения относительно исходного значения FEV₁ до введения бронходилататора в неделю 56 сравнивали между каждой из получавших дозу бенрализумаба групп и плацебо с помощью анализа повторных измерений. Анализировали изменение относительно исходного значения общего показателя согласно SGRQ в неделю 56 отдельно с помощью аналогичной модели. Параметры безопасности анализировали путем подсчета итогов по периоду исследования.

[00164] Для каждого испытания выполняли предварительно определенные процедуры анализа подгрупп по демографическим характеристикам пациентов, характеристикам респираторных заболеваний, ранее применявшимся лекарственным препаратам и ранее наблюдавшимся обострениям (< 3 или ≥ 3) для первичной переменной эффективности. Исследование не предназначалось для оценки эффективности в этих подгруппах и не было рассчитано на ее проведение. Таким образом, эти процедуры анализа считаются исследовательскими.

Пример 2. Результаты

[00165] *Исследуемая популяция*

[00166] В целом характеристики и демографические данные пациентов, участвующих в GALATHEA и TERRANOVA, были аналогичны таковым в первичной анализируемой популяции с исходным числом эозинофилов в крови ≥ 220 /мкл (таблица 1). Большинство пациентов были мужчинами европеоидной расы, а их средний возраст составлял 65 лет. Значения частоты случаев текущей (не являющийся первичным диагнозом) и ранее перенесенной астмы были низкими ($< 7\%$ и $\leq 10\%$ соответственно во всех исследуемых группах) (таблица 1). Большинство пациентов (93,0%) при исходном визите

классифицировали как группу D согласно Глобальной инициативе по COPD (GOLD). Процент пациентов, изменивших фоновую поддерживающую терапию в период лечения или после лечения, был низким ($< 5\%$ и $< 1\%$ соответственно). Все представленные результаты относятся к первичной анализируемой популяции (GALATHEA, $n = 1120$; TERRANOVA, $n = 1545$).

[00167] В GALATHEA и TERRANOVA $\geq 83\%$ и $\geq 79\%$ пациентов соответственно во всех группах лечения завершили лечение. Основными причинами прекращения лечения были АЕ и решение пациента (данные не показаны).

Таблица 1. Демографические данные и исходные клинические характеристики участвующих в GALATHEA и TERRANOVA пациентов с COPD и исходным числом эозинофилов в крови ≥ 220 /мкл

	GALATHEA			TERRANOVA			
	Бенрализумаб, 30 мг Q8W n = 382	Бенрализумаб, 100 мг Q8W n = 379	Плацебо n = 359	Бенрализумаб, 10 мг Q8W n = 377	Бенрализумаб, 30 мг Q8W n = 394	Бенрализумаб, 100 мг Q8W n = 386	Плацебо n = 388
Возраст в годах, среднее значение (SD)	65,8 (7,95)	65,5 (8,29)	65,6 (8,56)	65,1 (8,49)	65,9 (8,26)	64,9 (8,17)	65,0 (8,38)
Мужской пол, n (%)	270 (70,7)	262 (69,1)	260 (72,4)	252 (66,8)	269 (68,3)	250 (64,8)	253 (65,2)
Раса, n (%)							
Европеоидная	339 (88,7)	334 (88,1)	315 (87,7)	300 (79,6)	312 (79,2)	296 (76,7)	303 (78,1)
Негроидная или афроамериканская	2 (0,5)	9 (2,4)	7 (1,9)	6 (1,6)	7 (1,8)	13 (3,4)	14 (3,6)
Монголоидная	36 (9,4)	35 (9,2)	33 (9,2)	46 (12,2)	49 (12,4)	55 (14,2)	50 (12,9)
Другая	5 (1,3)	1 (0,3)	4 (1,1)	25 (6,6)	26 (6,6)	22 (5,7)	21 (5,4)
BMI, кг/м ² , среднее значение (SD)	27,37 (5,672)	27,81 (6,174)	27,37 (6,069)	26,81 (5,566)	27,15 (6,668)	26,82 (5,804)	26,51 (5,737)
Исходное число эозинофилов, клеток/мкл, среднее значение (SD)	451,3 (281,5)	458,5 (276,6)	449,8 (283,6)	518,2 (420,12)	503,2 (388,55)	504,2 (403,63)	492,9 (359,55)
Поддерживающая терапия, n (%)							
ICS/LABA	72 (18,8)	80 (21,1)	86 (24,0)	131 (34,7)	127 (32,2)	133 (34,5)	133 (34,3)
LABA/LAMA	33 (8,6)	37 (9,8)	31 (8,6)	29 (7,7)	42 (10,7)	16 (4,1)	25 (6,4)
ICS/LABA/LAMA	276 (72,3)	262 (69,1)	242 (67,4)	216 (57,3)	224 (56,9)	237 (61,4)	229 (59,0)
Число пациентов с обострениями за предыдущие 12 месяцев, среднее значение (SD)	2,31 (1,17)	2,33 (1,15)	2,35 (1,42)	2,3 (1,02)	2,2 (0,98)	2,3 (1,01)	2,3 (1,0)
1, ^a n (%)	70 (18,3)	62 (16,4)	69 (19,2)	48 (12,7)	62 (15,7)	50 (13,0)	45 (11,6)
2	205 (53,7)	210 (55,4)	198 (55,2)	244 (64,7)	234 (59,4)	235 (60,9)	232 (59,8)
3	65 (17,0)	61 (16,1)	52 (14,5)	54 (14,3)	71 (18,0)	62 (16,1)	75 (19,3)
4	24 (6,3)	29 (7,7)	17 (4,7)	17 (4,5)	15 (3,8)	24 (6,2)	21 (5,4)
5	5 (1,3)	8 (2,1)	9 (2,5)	9 (2,4)	5 (1,3)	7 (1,8)	9 (2,3)
6	7 (1,8)	5 (1,3)	3 (0,8)	0	4 (1,0)	6 (1,6)	2 (0,5)
7	4 (1,0)	2 (0,5)	5 (1,4)	3 (0,3)	1 (0,3)	1 (0,3)	1 (0,3)
≥ 8	2 (0,5)	2 (0,5)	6 (1,7)	2 (0,5)	2 (0,5)	1 (0,3)	3 (0,8)

≥ 1 обострения за предыдущий год, которые привели к госпитализации, n (%)	152 (39,8)	153 (40,4)	147 (40,9)	112 (29,7)	142 (36,0)	140 (36,3)	130 (33,5)
FEV ₁ до введения BD, средний % прогнозируемого нормального значения (SD)	39,7 (13,1)	40,5 (12,5)	41,1 (14,9)	42,7 (14,3)	40,5 (13,2)	40,9 (13,6)	41,2 (13,0)
FEV ₁ после введения BD, средний % прогнозируемого нормального значения (SD)	42,4 (11,8)	43,5 (12,0)	43,4 (12,8)	43,7 (11,8)	42,6 (12,1)	42,5 (12,3)	42,9 (11,5)
FEV ₁ /FVC после введения BD, средний % (SD)	43 (11)	44 (11)	44 (12)	45 (11)	44 (11)	45 (11)	45 (11)
FEV ₁ после введения BD, L, среднее значение (SD)	1,203 (0,416)	1,234 (0,423)	1,237 (0,448)	1,204 (0,406)	1,152 (0,383)	1,175 (0,426)	1,171 (0,393)
Диагноз хронического обструктивного бронхита, ^b n (%)	301 (78,8)	283 (74,7)	265 (73,8)	242 (64,2)	251 (63,7)	263 (68,1)	257 (66,2)
Диагноз хронической эмфиземы, ^c n (%)	211 (55,2)	211 (55,7)	206 (57,4)	196 (52,0)	224 (56,9)	215 (55,7)	189 (48,7)
Текущий диагноз астмы, n (%)	17 (4,5)	26 (6,9)	18 (5,0)	6 (1,6)	17 (4,3)	12 (3,1)	16 (4,1)
Предшествующий диагноз астмы, n (%)	26 (6,8)	38 (10,0)	29 (8,1)	18 (4,8)	21 (5,3)	28 (7,3)	28 (7,2)

^aПациенты могли участвовать в исследованиях с одним предшествующим обострением только в том случае, если оно было тяжелым (привело к госпитализации).

^bКашель и выработка слизи на протяжении не менее 3 месяцев за 2 последовательных года.

^cНаличие в анамнезе или недавно установленное наличие признаков эмфиземы на рентгеновском снимке грудной клетки или компьютерной томограмме.

АЕ – нежелательное явление; BMI – индекс массы тела; COPD – хроническая обструктивная болезнь легких; FEV₁ – объем форсированного выдоха за 1 секунду; FVC – форсированная жизненная емкость легких; ICS – ингаляционные кортикостероиды; LABA – агонисты β₂-адренорецепторов длительного действия; LAMA – антагонисты мускариновых рецепторов длительного действия; до введения BD – до введения бронходилататора; после введения BD – после введения бронходилататора; Q8W – каждые 8 недель (первые три дозы каждые 4 недели); SD – стандартное отклонение.

[00168] *Первичные конечные точки.* В GALATHEA у пациентов, получавших лечение бенрализумабом, в неделю 56 наблюдали снижение годовой частоты обострений COPD по сравнению с плацебо. Оцененные значения среднегодовой частоты обострений (95% доверительные интервалы [CI]) составляли 1,19 (1,04, 1,36), 1,03 (0,90, 1,19) и 1,24 (1,08, 1,42) для 30 мг, 100 мг бенрализумаба и плацебо соответственно; и лечебный эффект при сравнении с плацебо составлял 0,96 ($P = 0,6490$) и 0,83 ($P = 0,0525$) для 30 мг и 100 мг бенрализумаба соответственно (таблица 2, фиг. 2). 100 мг бенрализумаба также снижали годовую частоту тяжелых обострений (лечебный эффект при сравнении с плацебо составлял 0,57 [номинальное $P = 0,0175$]) (таблица 2, фиг. 2).

[00169] В TERRANOVA у пациентов, получавших лечение 10 мг или 100 мг бенрализумаба, в неделю 56 наблюдали снижение годовой частоты обострений COPD по сравнению с плацебо. Оцененные значения среднегодовой частоты обострений (95% CI) составляли 0,99 (0,87, 1,13), 1,21 (1,08, 1,37), 1,09 (0,96, 1,23) и 1,17 (1,04, 1,32) для 10 мг, 30 мг, 100 мг бенрализумаба и плацебо соответственно; лечебный эффект при сравнении с плацебо составлял 0,85 ($P = 0,0638$), 1,04 ($P = 0,6575$) и 0,93 ($P = 0,3988$) для 10 мг, 30 мг и 100 мг бенрализумаба соответственно (таблица 2). Численные различия, свидетельствующие в пользу бенрализумаба, также наблюдали в отношении снижения годовой частоты тяжелых обострений (лечебный эффект по сравнению с плацебо составлял 0,75 [номинальное $P = 0,1478$], 0,88 [номинальное $P = 0,4835$] и 0,68 [номинальное $P = 0,0516$] для 10 мг, 30 мг и 100 мг бенрализумаба соответственно) (таблица 2, фиг. 2).

[00170] *Ключевые вторичные результаты.* Каких-либо статистически значимых различий в отношении вторичных результатов в неделю 56 для бенрализумаба по сравнению с плацебо не наблюдалось. В GALATHEA изменение относительно исходного значения FEV₁ до введения бронходилататора по сравнению с плацебо составляло 7 мл и 21 мл для 30 мг и 100 мг бенрализумаба соответственно. Применительно к общему показателю SGRQ лечебный эффект для бенрализумаба по сравнению с плацебо составлял -1,011 и -2,136 для 30 мг и 100 мг бенрализумаба соответственно (таблица 2 и фиг. 3). В TERRANOVA изменения относительно исходного значения FEV₁ до введения бронходилататора по сравнению с плацебо составляли 15 мл, -7 мл и 20 мл для 10 мг, 30 мг и 100 мг бенрализумаба соответственно. Применительно к общему показателю SGRQ лечебный эффект для бенрализумабом по сравнению с плацебо составлял -1,011, -1,388 и -0,602 для 10 мг, 30 мг и 100 мг бенрализумаба соответственно (таблица 2 и фиг. 3). В неделю 56 также

наблюдали значительные улучшения показателей SGRQ для пациентов, рандомизированных на получение плацебо в ходе проведения GALATHEA и TERRANOVA (среднее изменение относительно исходного значения составляло $-3,856$ и $-6,863$ соответственно).

Таблица 2. Эффективность бенрализумаба для участвующих в испытаниях GALATHEA и TERRANOVA фазы III пациентов с COPD и исходным числом эозинофилов в крови ≥ 220 /мкл

		GALATHEA			TERRANOVA			
		Бенрализумаб 30 мг Q8W	Бенрализумаб, 100 мг Q8W	Плацебо	Бенрализумаб 10 мг Q8W	Бенрализумаб 30 мг Q8W	Бенрализумаб, 100 мг Q8W	Плацебо
Отношение годовой частоты обострений, бенрализумаб по сравнению с плацебо ^a	N	382	379	359	377	394	386	388
	Лечебный эффект (95% CI)	0,96 (0,80, 1,15)	0,83 (0,69, 1,00)		0,85 (0,71, 1,01)	1,04 (0,88, 1,23)	0,93 (0,78, 1,10)	
	P-значение	0,6490	0,0525		0,0638	0,6575	0,3988	
Отношение годовой частоты тяжелых обострений, бенрализумаб по сравнению с плацебо ^b	N	382	379	359	377	394	386	388
	Лечебный эффект (95% CI)	1,20 (0,80, 1,80)	0,57 (0,36, 0,91)		0,75 (0,51, 1,11)	0,88 (0,61, 1,27)	0,68 (0,46, 1,00)	
	P-значение	0,3861	0,0175		0,1478	0,4835	0,0516	
Изменение FEV ₁ до введения BD (L) относительно исходного значения, разница средних значений, определенных методом LS, бенрализумаб по сравнению с плацебо ^c	N	381	376	356	325	322	347	344
	Лечебный эффект (95% CI)	0,007 (-0,035, 0,048)	0,021 (-0,021, 0,062)		0,015 (-0,029, 0,059)	-0,007 (-0,051, 0,037)	0,020 (-0,024, 0,064)	
	P-значение	0,7550	0,3285		0,5043	0,7691	0,3767	
Изменение общего показателя SGRQ относительно исходного значения, разница средних значений, определенных методом LS, бенрализумаб по сравнению с плацебо ^c	N	381	373	355	331	329	354	349
	Лечебный эффект (95% CI)	-1,011 (-2,887, 0,865)	-2,136 (-4,020, -0,251)		-1,011 (-3,192, 1,171)	-1,388 (-3,562, 0,786)	-0,602 (-2,763, 1,560)	
	P-значение	0,2906	0,0264		0,3636	0,2106	0,5851	

CI – доверительный интервал; COPD – хроническая обструктивная болезнь легких; FEV₁ – объем форсированного выдоха за 1 секунду; LS – наименьшие квадраты; до введения BD – до введения бронходилататора; Q8W – каждые 8 недель (первые три дозы каждые 4

недели); SGRQ – респираторный опросник больницы святого Георгия (опросник связанного с состоянием здоровья качества жизни из 50 вопросов; диапазон показателей: 100 = худший, 0 = лучший).

^aОтрицательная биномиальная модель с поправкой на лечение, сформированную по числу эозинофилов когорту (220–299/мкл, $\geq$ 300/мкл), географический регион, фоновую терапию (ингаляционные кортикостероиды [ICS]/агонисты β_2 -адренорецепторов длительного действия [LABA], LABA/антагонисты мускариновых рецепторов длительного действия [LAMA], ICS/LABA/LAMA) и число предыдущих обострений.

^bБез поправки на множественность сравнений, номинальное Р-значение.

[00171] ^cСтратегия использования процедуры гейткипинга для контроля общей ошибки I рода при уровне значимости 0,05; модель со смешанными эффектами для повторных измерений с поправкой на лечение, исходное значение, сформированную по числу эозинофилов когорту (220–299/мкл, $\geq$ 300/мкл), географический регион и фоновую терапию (ICS/LABA, LABA/LAMA, ICS/LABA/LAMA).

[00172] В обоих испытаниях все дозировки бенрализумаба приводили к полному истощению эозинофилов в крови в течение периода от недели 4 до завершения исследования по сравнению с отсутствием истощения в случае плацебо (фиг. 4). В подисследовании GALATHEA бенрализумаб вызывал почти полное истощение в неделю 24 (среднее значение: 0,02% и 0,13% для 30 мг и 100 мг соответственно по сравнению с 5,38% для плацебо), что сохранялось до недели 56.

[00173] *Процедуры анализа предварительно определенных подгрупп.* Точечные оценки отношения значений годовой частоты обострений COPD (RR) свидетельствовали в пользу 100 мг бенрализумаба по сравнению с плацебо для всех демографических подгрупп, за исключением текущих курильщиков, участвующих в GALATHEA, у которых результаты при использовании бенрализумаба и плацебо (точечная оценка 1,00) были аналогичными. Подгруппы пациентов, которые ранее перенесли ≥ 3 обострений, по сравнению с таковыми, ранее перенесшими < 3 обострений, демонстрировали более выраженный лечебный эффект, обеспечиваемый 100 мг бенрализумаба (снижение по сравнению с плацебо в GALATHEA составляло 39% и 2% соответственно; при этом в TERRANOVA оно составляло 23% и 2% соответственно) (фиг. 5 и 6). Более значительное снижение частоты обострений при использовании 100 мг бенрализумаба было продемонстрировано у пациентов с исходным числом эозинофилов ≥ 220 /мкл (RR по сравнению с плацебо [95% CI]: 0,83 [0,69, 1,00] в GALATHEA; 0,93 [0,78, 1,10] в TERRANOVA) по сравнению с < 220 /мкл (RR по сравнению с плацебо [95% CI]: 1,02 [0,82, 1,27] в GALATHEA; 1,02 [0,80, 1,30] в TERRANOVA). Не наблюдалась какой-либо тенденции между увеличением числа эозинофилов и лечебными эффектами (фиг. 7).

[00174] 100 мг бенрализумаба обеспечивали усиленный лечебный эффект для пациентов, получавших тройную терапию, по сравнению с другими режимами лечения (снижение частоты обострений COPD по сравнению с плацебо: 18% в GALATHEA; 17% в TERRANOVA) (фиг. 5 и 6). В обоих испытаниях ответ у пациентов, которые характеризовались частыми предшествующими обострениями (≥ 3) или крайне тяжелой формой затрудненности воздушного потока согласно GOLD, характеризовался более сильным лечебным эффектом, обеспечиваемым бенрализумабом, по сравнению с пациентами с несколькими предшествующими обострениями или умеренной степенью затрудненности воздушного потока согласно GOLD. Лечебный эффект, обеспечиваемый бенрализумабом, незначительно варьировался в зависимости от региона (данные не показаны).

[00175] *Безопасность.* В GALATHEA и TERRANOVA типы и значения частоты случаев АЕ были сходными в группах бенрализумаба и плацебо, а коэффициенты смертности были низкими (таблица 3). Наиболее частые АЕ были связаны с COPD или респираторными состояниями. Менее 15% пациентов характеризовались положительным ответом в виде продуцирования антител к лекарственному средству (ADA) (таблица 3), и это, по-видимому, не влияло на клинические результаты.

[00176] Таблица 3. Безопасность применения бенрализумаба в испытаниях GALATHEA и TERRANOVA фазы III для пациентов с COPD и исходным числом эозинофилов в крови ≥ 220 /мкл

Предпочтительный термин, n (%)	GALATHEA			TERRANOVA			
	Бенрализумаб, 30 мг Q8W	Бенрализумаб, 100 мг Q8W	Плацебо	Бенрализумаб, 10 мг Q8W	Бенрализумаб, 30 мг Q8W	Бенрализумаб, 100 мг Q8W	Плацебо
Пациенты с любым АЕ	427 (77,1)	445 (80,6)	421 (76,5)	395 (70,4)	424 (75,3)	397 (70,6)	406 (71,5)
АЕ, приводящее к смерти	15 (2,7)	11 (2,0)	13 (2,4)	17 (3,0)	21 (3,7)	17 (3,0)	19 (3,3)
Любое SAE	151 (27,3)	177 (32,1)	176 (32,0)	144 (25,7)	177 (31,4)	127 (22,6)	158 (27,8)
АЕ, приводящее к прекращению участия	30 (5,4)	33 (6,0)	26 (4,7)	20 (3,6)	33 (5,9)	26 (4,6)	16 (2,8)
COPD	98 (17,7)	83 (15,0)	105 (19,1)	97 (17,3)	113 (20,1)	85 (15,1)	93 (16,4)
Вирусная инфекция верхних дыхательных путей	83 (15,0)	95 (17,2)	66 (12,0)	62 (11,1)	47 (8,3)	60 (10,7)	70 (12,3)
Бронхит	60 (10,8)	86 (15,6)	83 (15,1)	66 (11,8)	73 (13,0)	64 (11,4)	66 (11,6)
Инфекция верхних дыхательных путей	69 (12,5)	75 (13,6)	66 (12,0)	68 (12,1)	71 (12,6)	68 (12,1)	67 (11,8)
Инфекция нижних дыхательных путей	50 (9,0)	32 (5,8)	29 (5,3)	26 (4,6)	23 (4,1)	15 (2,7)	21 (3,7)
Пневмония	32 (5,8)	29 (5,3)	24 (4,4)	28 (5,0)	33 (5,9)	22 (3,9)	38 (6,7)
Инфекция мочевыводящих путей	24 (4,3)	23 (4,2)	15 (2,7)	25 (4,5)	26 (4,6)	28 (5,0)	19 (3,3)
Распространенность наличия ADA	40 (10,5)	48 (12,7)	27 (7,5)	52 (13,8)	41 (10,4)	59 (15,3)	22 (5,7)

ADA – антитело к лекарственному средству; АЕ – нежелательное явление; COPD – хроническая обструктивная болезнь легких; Q8W – каждые 8 недель (первые три дозы каждые 4 недели); SAE – тяжелое нежелательное явление.

[00177] *Обсуждение.*

[00178] Хотя это и не является статистически значимым по сравнению с плацебо, бенрализумаб при использовании в качестве дополнительного поддерживающего лечения для пациентов с COPD от умеренной до крайне тяжелой формы, получающих ингаляционную терапию ICS/LABA, LABA/LAMA или ICS/LABA/LAMA, с обострениями COPD в анамнезе и числом эозинофилов в крови ≥ 220 /мкл демонстрировал наличие способности к уменьшению значений частоты обострений. В ходе процедур анализа подгрупп в обоих исследованиях неизменно идентифицировали пациентов с числом эозинофилов в крови ≥ 300 эозинофилов/мкл, с более частыми обострениями в анамнезе (например, ≥ 3 обострений в течение года, предшествующего введению), а также пациентов, получающих тройную фоновую терапию (например, ICS/LABA/LAMA), как характеризующихся наибольшей вероятностью ответа на лечение 100 мг бенрализумаба. Кроме того, годовая частота тяжелых обострений COPD снижалась на $> 30\%$ при использовании 100 мг бенрализумаба по сравнению с плацебо.

[00179] Большинство доз бенрализумаба было ассоциировано с небольшим улучшением функции легких по сравнению с исходным уровнем. Лечение бенрализумабом также улучшило показатель SGRQ, как и плацебо. Все пациенты в ходе исследования получали ингаляционную терапию, которая могла дифференциально улучшать результаты в группе плацебо. Это, в сочетании с сильным эффектом плацебо, могло потенциально способствовать тому, что бенрализумаб не смог обеспечить результат, характеризующийся статистической значимостью, в отношении улучшения функции легких и других предусматриваемых конечными точками показателей.

[00180] Во время этих испытаний количество АЕ/тяжелых АЕ характеризовалось сбалансированным распределением по группам лечения, а коэффициенты смертности были низкими. Эти данные по безопасности согласуются с данными, зарегистрированными в ходе испытаний фазы III по применению бенрализумаба при тяжелой неконтролируемой эозинофильной астме (Bleecker et al., Lancet, 388:2115-2127, 2016; Fitzgerald et al., Lancet, 388:2128-2142, 2016).

[00181]

COPD представляет собой комплексное состояние, в развитии которого участвует ряд разнообразных механизмов, что приводит к широкому спектру клинических проявлений заболевания (Singh et al., BRN Review, 4:34-52, 2018). Биологические средства, такие как бенрализумаб, нацеливаются на дискретный потенциальный патологический механизм (эозинофильное воспаление). По достижении недели 4 и вплоть до недели 56 бенрализумаб приводил к полному истощению эозинофилов в крови и мокроте. Наряду

с аналогичным эффектом в отношении эозинофилов, наблюдавшимся в испытаниях меполизумаба, при минимальном влиянии на частоту обострений COPD данный результат предполагает, что истощение эозинофилов не может полностью улучшить результаты в отношении обострений у пациентов с COPD. Кроме того, число эозинофилов в периферической крови может не отражать с достаточной точностью эозинофилию дыхательных путей. Клинические признаки COPD являются дополнительными ключевыми факторами. Как в ходе GALATHEA, так и в ходе TERRANOVA было показано, что в случае пациентов с более частыми обострениями COPD в год до включения в исследование несмотря на получение тройной ингаляционной терапии обеспечиваемый бенрализумабом лечебный эффект являлся наибольшим. Авторы настоящего изобретения считают это важным результатом, поскольку обе переменные поддаются легкой идентификации и наряду с числом эозинофилов в крови могут способствовать персонализированию применения бенрализумаба для лечения пациентов с COPD.

Пример 3. Дальнейшее исследование фазы 3

[00182] Это рандомизированное двойное слепое плацебо-контролируемое многоцентровое исследование фазы 3 с параллельными группами для оценивания эффективности и безопасности дозы 100 мг бенрализумаба, вводимой подкожной (SC) инъекцией каждые 4 недели для первых 3 доз, а затем каждые 8 недель (далее называется Q8W), у пациентов с COPD от умеренной до крайне тяжелой формы с частыми обострениями COPD в анамнезе и повышенным числом эозинофилов в периферической крови ($\geq 300/\text{мкл}$). Подходящие для участия в исследовании пациенты должны иметь в анамнезе ≥ 2 умеренных и/или тяжелых обострений COPD за предыдущий год, несмотря на получение тройной фоновой терапии (ICS/LABA/LAMA). Подходящие для участия в исследовании пациенты должны иметь повышенное число эозинофилов в крови $\geq 300/\text{мкл}$ при скрининге, подтвержденное по меньшей мере 1 результатом в анамнезе $\geq 150/\text{мкл}$ в течение предыдущего года.

[00183] В предыдущих исследованиях фазы 3, GALATHEA и TERRANOVA, длительное лечение с помощью 10, 30 или 100 мг бенрализумаба Q8W до недели 48 хорошо переносилось пациентами с COPD от умеренной до крайне тяжелой формы. Не наблюдали заметные различия в результатах по безопасности между получавшими 3 дозы группами.

[00184] Результаты обоих исследований обеспечили последовательные и четкие доказательства большего лечебного эффекта дозы 100 мг бенрализумаба по сравнению с дозой 30 мг в снижении годовой частоты обострений COPD (объединенных умеренной и тяжелой форм) и тяжелых обострений, а также всех других конечных точек обострений у пациентов с исходным числом эозинофилов в крови ≥ 220 /мкл. Доза 10 мг бенрализумаба (только TERRANOVA) обеспечивала противоречивые результаты по сравнению с дозой 100 мг в отношении конечных точек обострения. Однако при тяжелых обострениях наблюдали больший лечебный эффект при дозе 100 мг бенрализумаба по сравнению с дозой 10 мг (уменьшение на 32% и 25% по сравнению с плацебо соответственно) у пациентов с исходным числом эозинофилов в крови ≥ 220 /мкл. У пациентов с более частыми предшествующими обострениями (≥ 3 обострений за предыдущий год) и исходным числом эозинофилов в крови ≥ 220 /мкл гораздо больший лечебный эффект при дозе 100 мг бенрализумаба по сравнению с дозой 10 мг был очевиден в отношении обострений COPD (объединенных умеренной и тяжелой форм; уменьшение на 23% по сравнению с 9% с плацебо соответственно), а также в отношении тяжелых обострений (уменьшение на 34% по сравнению с 17% с плацебо). В целом, любые улучшения, наблюдаемые у пациентов, получавших лечение бенрализумабом, были больше в группах, получающих 100 мг, по сравнению с группами, получающими 30 мг. В обоих исследованиях 100 мг бенрализумаба снижали годовую частоту тяжелых обострений на $> 30\%$ по сравнению с плацебо. Однако в ходе GALATHEA у пациентов, получающих 30 мг бенрализумаба, частота тяжелых обострений была выше по сравнению с плацебо. Эти результаты говорят о том, что для достижения ответа на лечение для пациентов с COPD может потребоваться более высокая дозировка бенрализумаба, чем для пациентов с астмой, при этом 30 мг бенрализумаба достаточно для достижения лечебного эффекта при астме. Учитывая более последовательные результаты об эффективности, особенно в субпопуляции с более частыми обострениями и повышенным числом эозинофилов (≥ 220 /мкл), для этого исследования выбрали дозу 100 мг бенрализумаба.

[00185] Пациенты, потенциально подходящие для участия в исследовании, войдут в вводный период продолжительностью 5 недель. Пациенты, которые отвечают критериям включения, будут рандомизированы в отношении 1:1 для получения 100 мг бенрализумаба или плацебо Q8W. Период лечения будет различной продолжительности и будет продолжаться до тех пор, пока последний пациент не будет иметь возможность завершить минимум 56 недель, после чего все пациенты завершат исследование. Первичная конечная точка будет проанализирована на неделе 56.

[00186] При рандомизации пациенты будут стратифицированы по странам и числу обострений за предыдущий год (2 или ≥ 3). Рандомизация в страту с 2 обострениями за предыдущий год будет ограничена, чтобы обеспечить участие $\geq 70\%$ пациентов с ≥ 3 обострениями за предыдущий год в исследуемой популяции.

[00187] Пациенты будут получать тройную фоновую терапию (ICS/LABA/LAMA) с момента включения в исследование в течение вводного периода и периода лечения.

[00188] *Число пациентов*

[00189] Предполагается, что в исследовании будут рандомизированы в общей сложности 868 пациентов в отношении 1:1 либо в группу лечения со 100 мг бенрализумаба SC, либо в соответствующую группу лечения плацебо.

[00190] *Виды лечения и продолжительность лечения*

[00191] После включения пациенты войдут во вводный период с минимальной продолжительностью 5 недель, который может быть продлен до 13 недель. После вводного периода пациенты, у которых подтверждено соответствие критериям участия в исследовании, будут рандомизированы в отношении 1:1 для получения 100 мг бенрализумаба или плацебо SC Q8W. Период лечения будет различной продолжительности и будет продолжаться до тех пор, пока последний пациент не будет иметь возможность завершить минимум 56 недель. Когда для последнего пациента будет определен визит по окончании лечения (ЕОТ), будут назначены последние визиты для всех пациентов. Исследование закончится, когда все пациенты осуществят свой последний визит.

[00192] *Статистические способы*

[00193] Анализы эффективности будут осуществляться с использованием полной выборки для анализа (FAS), которая будет включать всех рандомизированных пациентов, получивших по меньшей мере 1 дозу IP, независимо от следования ими протоколу и продолжающегося участия в исследовании, в соответствии с назначенным лечением.

[00194] Первичная конечная точка эффективности представляет собой среднегодовую частоту умеренных и тяжелых обострений COPD в течение первых 56 недель. Оцениваемый показатель тактики лечения будет применяться к первичному анализу первичной конечной точки (наряду с основным анализом ключевых вторичных конечных точек), в который включены все данные, независимо от того, остается ли пациент на IP в слепом режиме или нет.

[00195] Первичная конечная точка будет оцениваться сначала в первичной популяции (пациенты с ≥ 3 обострениями за предыдущий год), а затем будет

оцениваться в общей популяции пациентов с ≥ 2 обострениями за предыдущий год. Частоту обострений в получавшей 100 мг бенрализумаба группе будут сравнивать с частотой обострений в группе плацебо с использованием отрицательной биномиальной модели. Переменной ответа в модели будет число обострений COPD в течение первых 56 недель периода лечения. Модель будет включать ковариаты группы лечения, области и числа обострений за предыдущий год. Логарифм времени последующего наблюдения в течение первых 56 недель будут использовать в качестве переменной смещения в модели. Тестирование гипотез для первичного анализа будут осуществлять при 5% уровне значимости для двухстороннего критерия.

[00196] Среднегодовую частоту обострений COPD, приводящих к госпитализации или смерти (т. е. тяжелых обострений), будут анализировать до ЕОТ с использованием аналогичной отрицательной биномиальной модели, описанной для первичной переменной эффективности.

[00197] Если не указано иное, все вторичные конечные точки эффективности будут проанализированы у пациентов с ≥ 3 обострениями в анамнезе за предыдущий год и повторены у пациентов с ≥ 2 обострениями в анамнезе за предыдущий год с использованием данных до недели 56. Если серийно измеренные конечные точки (например, SGRQ и FEV1) также собирают после недели 56, для оценивания этих конечных точек до ЕОТ будут использовать дополнительные модели, аналогичные моделям, аппроксимированным по данным до недели 56.

[00198] В исследование будут включены пациенты, проходящие тройную фоновую терапию (ICS/LABA/LAMA) с исходным числом эозинофилов ≥ 300 эозинофилов/мкл и ≥ 2 обострениями за предыдущий год, при этом будет по меньшей мере 70% пациентов с ≥ 3 обострениями за предыдущий год. Это исследование рассчитано на первичную популяцию пациентов с ≥ 3 обострениями за предыдущий год. Для первичной конечной точки среднегодовой частоты обострений в течение первых 56 недель минимум 304 пациента/группа с ≥ 3 обострениями за предыдущий год (всего 608) будут рандомизированы для достижения по меньшей мере 90% эффективности выявления 30% снижения при использовании 100 мг бенрализумаба по сравнению с плацебо. Этот расчет предполагает 5% уровень значимости для двухстороннего критерия, годовую частоту при получении плацебо, составляющую 2, и параметр отрицательной биномиальной дисперсии, составляющий 0,5.

[00199] Предполагается, что в исследовании будут рандомизированы в общей сложности 868 пациентов, в том числе когорта пациентов с 2 обострениями за

предыдущий год (примерно 260 пациентов), чтобы охарактеризовать эффективность у пациентов с ≥ 2 обострениями за предыдущий год.

[00200] Общая схема исследования представлена на фиг. 11.

[00201] Популяцию исследования идентифицировали на основании результатов GALATHEA и TERRANOVA, предыдущих исследований фазы 3 бенрализумаба у пациентов с COPD от умеренной до крайне тяжелой формы. Два исследования фазы 3 имели почти идентичную схему и включали пациентов с обострениями в анамнезе, несмотря на двойную или тройную фоновую терапию с ICS/LABA, LAMA/LABA или ICS/LAMA/LABA по диапазону исходного числа эозинофилов в крови. В GALATHEA и TERRANOVA первичную популяцию составляли пациенты с исходным числом эозинофилов ≥ 220 /мкл. В этом новом исследовании первичная популяция представляла собой пациентов с исходным числом эозинофилов ≥ 300 эозинофилов/мкл, которые получали тройную фоновую терапию (ICS/LABA/LAMA) и имели ≥ 3 обострений за предыдущий год. Общая популяция представляла собой пациентов с исходным числом эозинофилов ≥ 300 эозинофилов/мкл, которые получали тройную фоновую терапию (ICS/LABA/LAMA) и имели ≥ 2 обострений за предыдущий год.

[00202] В первичном анализе в рамках GALATHEA и TERRANOVA доза 100 мг бенрализумаба приводила к снижению на 17% и 7% по сравнению с плацебо первичной конечной точки годовой частоты обострения COPD (объединенных умеренной и тяжелой форм) в ходе GALATHEA и TERRANOVA соответственно. Однако клинически значимое снижение тяжелых обострений (определяемых как обострения, приводящие к госпитализации или смерти) наблюдали в обоих исследованиях, при этом наибольший эффект наблюдали в получавшей 100 мг бенрализумаба группе (43% и 32% для GALATHEA и TERRANOVA соответственно).

[00203] В предварительно запланированных анализах оценивали определенные субпопуляции и получали следующие результаты.

- Пациенты, подвергаемые тройной фоновой терапии (ICS/LABA/LAMA), (примерно 70% и 60% пациентов в случае GALATHEA и TERRANOVA соответственно), характеризовались устойчивым лечебным эффектом в отношении годовой частоты обострений COPD при использовании 100 мг бенрализумаба в обоих исследованиях: снижение на 18% и 17% по сравнению с плацебо соответственно.

- Пациенты с более частыми обострениями за предыдущий год (≥ 3 по сравнению с ≤ 2) характеризовались наличием у них более сильного лечебного эффекта в отношении годовой частоты обострений COPD и годовую частоту тяжелых обострений с применением 100 мг бенрализумаба.

- Не наблюдали какого-либо лечебного эффекта в отношении годовой частоты обострений COPD у пациентов с исходным числом эозинофилов в крови $< 220/\text{мкл}$.

[00204] Полученные результаты в случае этих субпопуляций согласовывались во всех исследованиях и подтверждались объединенными анализами. Взятые вместе, эти характеристики идентифицируют тех пациентов, для которых, скорее всего, лечение бенрализумабом принесет пользу.

[00205] В данном исследовании используется предельное значение эозинофилов $\geq 300/\text{мкл}$. В предыдущих исследованиях GALATHEA и TERRANOVA не наблюдали эффективность у пациентов с низким числом эозинофилов ($< 220/\text{мкл}$). Ответ на лечение был аналогичным у пациентов с $\geq 220/\text{мкл}$ и $\geq 300/\text{мкл}$. GOLD 2019 ссылается на пороговое значение $300/\text{мкл}$ в случае ответа в отношении ICS, и пороговое значение $300/\text{мкл}$ более практично с клинической точки зрения и согласуется с разрешением данных подсчета клеток крови в клинической лаборатории.

[00206] Наличие в анамнезе частых обострений за предыдущий год (≥ 3) было самым сильным и наиболее последовательным прогностическим фактором ответа на лечение в ходе GALATHEA и TERRANOVA. Таким образом, это исследование будет рассчитано на первичную популяцию пациентов с ≥ 3 обострениями за предыдущий год. Включение в исследование расширяют, чтобы также включить пациентов с 2 обострениями за предыдущий год, чтобы обеспечить дальнейшее исследование в более широкой популяции (пациенты с ≥ 2 обострениями за предыдущий год), учитывая, что наблюдали доказательства лечебного эффекта в этой подгруппе пациентов, получающих тройную фоновую терапию (ICS/LABA/LAMA), с исходным числом эозинофилов в крови $\geq 220/\text{мкл}$ в исследованиях GALATHEA и TERRANOVA. В объединенном ретроспективном анализе в этой популяции (эозинофилы крови $\geq 220/\text{мкл}$, ≥ 2 обострения за предыдущий год, при тройной терапии) лечение с помощью 100 мг бенрализумаба приводило к уменьшению на 20% годовой частоты обострений по сравнению с плацебо и к уменьшению на 55% годовой частоты тяжелых обострений по сравнению с плацебо.

[00207] Изображение СТ грудной клетки будет включено в исследование, чтобы предоставить необходимую информацию, связанную с критерием исключения 3, и оценить потенциальное влияние структурного заболевания легких на эффективность.

[00208] *Критерии включения*

- Пациент (мужчина или женщина) должен быть в возрасте от 40 до 85 лет включительно на момент подписания ICF.

- Курильщик на данный момент или бывший курильщик с анамнезом курения табака ≥ 10 пачек-год (1 пачка-год = 20 сигарет, выкуриваемых в день в течение 1 года). (Примечание: применение электронных сигарет [е-сигарет] не учитывается при подсчете числа пачек-год для включения в исследование.)

- Наличие в анамнезе COPD от умеренной до крайне тяжелой формы с FEV1/форсированной жизненной емкостью легких (FVC) после введения бронходилататора $< 0,70$ и FEV1 после введения бронходилататора $\leq 65\%$ от прогнозируемого нормального значения при скрининговом центральном оценивании спирометрии.

- Документированные 2 или более умеренных и/или тяжелых обострений COPD в анамнезе, которые требовали лечения системными кортикостероидами (по меньшей мере 3 дня или одна депо-инъекция состава) и/или госпитализации в течение 52 недель до включения в исследование:

(a) обострения, которые лечили только антибиотиками, не считаются соответствующими

критерию, если они не сопровождаются лечением системными кортикостероидами и/или госпитализацией;

(b) госпитализацию определяют как пребывание пациента в течение ≥ 24 часов в больнице, зоне наблюдения, отделении неотложной помощи или другом эквивалентном лечебном учреждении в зависимости от страны и системы здравоохранения;

(c) в отношении предыдущих обострений должно быть подтверждено, что они происходили, когда пациент проходил стабильную тройную фоновую терапию (ICS/LABA/LAMA) по поводу COPD, а не в результате понижения терапии, т. е. перехода от тройной терапии к двойной.

- Документированное применение тройной фоновой терапии (ICS/LABA/LAMA) COPD на протяжении года (52 недели) до включения в исследование.

(a) Доза ICS должна быть эквивалентна ≥ 500 мкг флутиказона пропионата в день.

(b) Пациент мог менять терапию в течение предыдущего года и/или отказаться от нее на короткие периоды времени, хотя общая совокупная продолжительность, в течение которой пациент не применял тройную (ICS/LABA/LAMA) фоновую терапию, не должна превышать 2 месяцев.

(с) Пациент должен получать стабильную терапию/дозы в течение последних 3 месяцев до рандомизации (изменения отдельных компонентов или переключения между устройствами разрешены, пока пациент получает ICS/LABA/LAMA с приемлемой дозой ICS, эквивалентной ≥ 500 мкг флутиказона пропионата в день).

- Число эозинофилов в крови ≥ 300 /мкл при скрининговом тестировании в центральной лаборатории, подтвержденное по меньшей мере 1 документированным числом эозинофилов в крови ≥ 150 /мкл в анамнезе в течение 52 недель после включения в исследование. При отсутствии данных в анамнезе дополнительное число эозинофилов в крови может быть получено путем повторения тестирования во время вводного периода (с интервалом по меньшей мере 4 недели).

- Общий показатель САТ ≥ 15 при визите 1.

- Обострение будет считаться умеренным, если оно потребовало лечения системными кортикостероидами и не привело к госпитализации. Обострение будет считаться тяжелым, если оно привело к госпитализации.

[00209] *Критерии исключения*

[00210] 1. Клинически важное заболевание легких, отличное от COPD (например, острая инфекция легких, клинически значимый бронхоэктаз, фиброз легких, кистозный фиброз, синдром гиповентиляции, связанный с ожирением, рак легких, дефицит альфа-1-антитрипсина или первичная цилиарная дискинезия).

[00211] 2. Текущий диагноз астмы согласно руководствам Глобальной инициативы по астме (GINA) или другим приемлемым руководствам, синдром перекрывания астма-COPD в предшествующем анамнезе.

[00212] 3. Рентгенологические результаты, указывающие на респираторное заболевание, отличное от COPD, которое способствует респираторным симптомам пациента. Рентгенологические результаты о единичных легочных узелках без надлежащего последующего наблюдения и демонстрации стабильности в соответствии со стандартом лечения или результаты, указывающие на острую инфекцию.

[00213] 4. Другое диагностированное легочное или системное заболевание, связанное с повышенным числом периферических эозинофилов (например, аллергический бронхолегочный аспергиллез/микоз, эозинофильный гранулематоз с полиангитом, гиперэозинофильный синдром). Исследуемое лечение определяют как любой исследуемый продукт (включая продаваемый продукт для сравнения и плацебо) или медицинское устройство,

предназначенные для введения пациенту в соответствии с протоколом исследования.

Исследуемое лечение в данном исследовании относится к бенрализумабу или плацебо.

[00214] *Сопутствующая терапия*

[00215] - Все фоновые лекарственные препараты от COPD (например, ICS/LABA/LAMA, антибиотики, которые принимают в течение продолжительного времени, и т. д.) и лечение, принимаемые при обострениях COPD в течение 12 месяцев до включения в исследование.

[00216] - Все другие лекарственные препараты, принимаемые по любой причине в течение 3 месяцев до включения в исследование.

[00217] - Сопутствующие виды лечения, принимаемые в ходе исследования, с указанием причины лечения (при каждом визите исследования).

[00218] Лекарственные препараты от COPD, принимаемые во время обострений в анамнезе, включая любые недавние изменения в этих лекарственных препаратах, относительно времени обострения, должны регистрироваться в eCRF.

[00219] Состав, доза и режим обычной тройной фоновой терапии (ICS/LABA/LAMA) пациента, а также любые другие дополнительные разрешенные лекарственные препараты от COPD, которые могли приниматься до включения в исследование, должны продолжаться в течение всего периода включения в исследование, вводного периода и периода лечения.

[00220] *Фоновый (поддерживающий) лекарственный препарат*

[00221] Все пациенты должны получать лечение COPD тройной фоновой терапией (ICS/LABA/LAMA) в течение года до включения в исследование и в ходе исследования. Пациенты должны получать стабильные терапию/дозы ICS/LABA/LAMA в течение последних 3 месяцев до рандомизации с приемлемой дозой ICS, эквивалентной ≥ 500 мкг флутиказона пропионата в день.

[00222] Цель этого исследования заключается в установлении лечебного эффекта бенрализумабом в качестве дополнения к тройной терапии. Таким образом, от включения в исследование до конца исследования следует поддерживать прием фоновых лекарственных препаратов в той же дозе и по той же схеме.

[00223] Незначительные изменения в составе фоновых ингаляционных лекарственных препаратов пациента, например, изменение отдельного компонента (например, флутиказона на будесонид в эквивалентной дозе) или переключение между устройствами (например, будесонид/формотерол на флутиказон/сальметерол) разрешены, пока пациент остается на ICS/LABA/LAMA с приемлемой дозой ICS. В

случае таких незначительных изменений пациент должен оставаться стабильным на новом режиме лечения в течение по меньшей мере 4 недель до рандомизации.

[00224] *Лекарственный препарат неотложной терапии*

[00225] β 2-агонисты короткого действия (SABA, например, сальбутамол, альбутерол, тербуталин, левабутерол), антагонисты мускариновых рецепторов короткого действия (SAMA), комбинация SABA/SAMA или альтернативный лекарственный препарат неотложной помощи в соответствии с местными стандартами лечения могут использоваться во время исследования при проявлении ухудшения симптомов COPD.

[00226] Перечень разрешенных, ограниченных и запрещенных лекарственных препаратов представлен в таблице 4.

Таблица 4

Лекарственный препарат	Разрешен/ограничен/запрещен	Подробности
Фоновый (поддерживающий) лекарственный препарат от COPD: тройной (ICS/LABA/LAMA)	Разрешен	Пациенты должны иметь доказательства того, что они получали тройную фоновую терапию (ICS/LABA/LAMA) в отношении COPD в течение года до визита 1 и должны постоянно получать лечение лекарственными препаратами от COPD в приемлемых дозах* на протяжении исследования. Компоненты тройной фоновой терапии могут использоваться в комбинации(комбинациях) с фиксированной дозой или в отдельных устройствах. Небулизированный ICS (например, будесонид) и/или LABA являются приемлемыми как часть поддерживающей терапии. *Доза компонента ICS должна составлять ≥ 500 мкг эквивалента флутиказона.
SABA (β 2-агонисты короткого действия, например, сальбутамол, альбутерол, тербуталин, левабутерол)	Разрешены как лекарственный препарат неотложной помощи и для лечения острого обострения COPD	Профилактическое применение SABA при отсутствии симптомов не рекомендуется. Однако, если пациент и исследователь сочтут это необходимым (например, перед запланированной физической нагрузкой), его можно применять, но профилактические ингаляции не должны регистрироваться.

SAMA (антагонисты мускариновых рецепторов короткого действия = антихолинергические средства короткого действия, например, ипратропия бромид, MDI или небулизированный)	Разрешены	SAMA, принимаемые с регулярными интервалами (каждые 6-8 часов), будут считаться эквивалентом поддерживающего лечения с помощью LAMA. Разрешено экстренное применение.
Системные кортикостероиды (таблетки, суспензия или инъекции)	Ограничены	Разрешены для лечения обострения COPD. Разрешены для лечения АЕ при отсутствии альтернативного лечения в течение < 4 недель. Запрещены в течение 4 недель до рандомизации и по другим причинам на протяжении исследования.
Другой иммунодепрессантны й лекарственный препарат (в том числе без ограничения метотрексат, тролеандомицин, циклоспорин, азатиоприн)	Ограничен	Допускается для лечения АЕ при отсутствии альтернативного лечения в течение < 4 недель. Запрещен в течение 4 недель до рандомизации и по другим причинам на протяжении исследования.
Антибиотики	Ограничены	Разрешены для лечения обострений COPD и/или АЕ. Запрещено хроническое применение (> 3 недель) и применение для профилактики обострений COPD, за исключением случаев, когда пациент принимает стабильные дозу и режим в течение ≥ 9 месяцев до рандомизации и имел ≥ 2 обострений COPD при стабильной терапии. Во всех других случаях должен соблюдаться период вымывания ≥ 6 недель после приема последней дозы антибиотика и до рандомизации.
Противокашлевые средства и муколитические средства	Разрешены	

Кожные стероиды для местного применения, назальные стероиды, офтальмологические и ушные кортикостероиды для местного применения	Разрешены	
Антигистаминные средства и лекарственные препараты, содержащие эфедрин	Разрешены	
Ксантины	Ограничены	Разрешены в дозе, эквивалентной теофиллину ≤ 400 мг каждый день. Что касается доз более 400 мг, доза должна быть стабильной, а уровни в крови должны быть подтверждены как ≤ 12 мг/дл в течение 8 недель до включения в исследование или во время скрининга. Уровни в крови > 12 мг/дл следует контролировать в соответствии с местными стандартами лечения.

Пример 4. Оценивания и процедуры исследования

[00227] *Оценивание обострений COPD*

[00228] Для целей протокола обострение COPD будет определяться как ухудшение обычных симптомов COPD у пациента, которое выходит за рамки обычных ежедневных вариаций, имеет острое начало, длится 2 дня или более (или 1 день, если ухудшение настолько быстрое и глубокое, что лечащий врач решает, что интенсификацию лечения нельзя откладывать) и может потребовать изменения в регулярном приеме лекарственного препарата, а также может привести к любому из следующих:

[00229] - применению системных кортикостероидов в течение по меньшей мере 3 дней (одна вводимая депо-инъекцией доза кортикостероидов будет считаться эквивалентной 3-дневному курсу системных кортикостероидов);

- применению антибиотиков;

- госпитализации пациента в стационар по причине COPD (определяемая как пребывание пациента ≥ 24 часов в больнице, зоне наблюдения, отделении неотложной помощи или другом эквивалентном лечебном учреждении в зависимости от страны и системы здравоохранения);

- приводит к смерти.

[00230] Ухудшение/появление симптомов должно включать по меньшей мере 1 основной симптом COPD и по меньшей мере еще один основной или второстепенный симптом из приведенного ниже перечня:

- основные симптомы COPD: одышка, объем мокроты и цвет мокроты;
- незначительные симптомы COPD: кашель, хрип, боль в горле, симптомы простуды (ринорея или заложенность носа) и лихорадка без других причин.

[00231] Обострение будет считаться умеренным, если оно требует лечения системными кортикостероидами и/или антибиотиками и не приводит к госпитализации или смерти. Обострение будет считаться тяжелым, если оно приводит к госпитализации или смерти.

[00232] *Спирометрия*

[00233] Пациенты должны быть проинструктированы не применять свои лекарственные препараты ICS/LABA/LAMA в течение 12 часов (24 часа при приеме лекарственных препаратов один раз в день) после спирометрии при запланированном визите в место проведения, поскольку это повлияет на значение FEV1 до/после введения бронходилататора; затем они могут быть приняты на месте. По той же причине пациенты не должны применять свои лекарственные препараты неотложной помощи (SABA и/или SAMA) в течение 6 часов после спирометрии при запланированном визите в место проведения.

[00234] Несколько усилий форсированного выдоха (по меньшей мере 3, но не более 8) будут производиться на каждом сеансе спирометрии на месте проведения.

Классификация спирометрии будет соответствовать критериям приемлемости и воспроизводимости ATS/ERS, как подробно описано в руководстве по спирометрии. Самые высокие значения FEV1 и FVC будут основаны на лучших усилиях, соответствующих критериям приемлемости. Самые высокие зарегистрированные значения FEV1 и FVC не обязательно должны быть получены в результате одних и тех же усилий и могут быть получены при отдельных усилиях. Будет регистрироваться абсолютное измерение (для FEV1 и FVC) и процент от прогнозируемого нормального значения (Quanjer et al 2012).

[00235] *Спирометрия после введения бронходилататора*

[00236] Максимальная бронходилатация будет индуцирована с помощью 4 ингаляций альбутерола (отмеренная доза 90 мкг) или сальбутамола (отмеренная доза 100 мкг) со спейсерным устройством или без него в течение 30 ± 15 минут конечного спирометрического измерения до введения бронходилататора. Спирометрию после введения бронходилататора будут осуществлять через 20–30 минут. Если пациент не

переносит 4 впрыска β -агониста, по клиническому заключению исследователя может быть рассмотрено меньшее количество ингаляций.

[00237] *Сообщаемые пациентами результаты*

[00238] - Ежедневно: EXACT-PRO/E-RS:COPD (только первые 56 недель), применение фонового лекарственного препарата, применение лекарственного препарата неотложной терапии и опросник тяжести симптомов;

[00239] - каждые 4 недели на протяжении первых 56 недель, а затем каждые 8 недель: SGRQ, CAT и EQ-5D-5L;

[00240] - через неделю после каждого запланированного визита для введения IP: опросник о наступлении эффекта (OEQ) – вопрос 2 (только первые 56 недель).

[00241] *Респираторный опросник больницы святого Георгия (SGRQ)*

[00242] SGRQ представляет собой инструмент PRO из 50 вопросов, разработанный для измерения состояния здоровья пациентов с обструктивными заболеваниями дыхательных путей (Jones et al 1991). Опросник разделен на две части: часть 1 состоит из 8 вопросов, относящихся к тяжести респираторных симптомов за предыдущие 4 недели; часть 2 состоит из 42 вопросов, относящихся к повседневной деятельности и психосоциальному влиянию респираторного состояния индивидуума. SGRQ дает общий показатель и показатели по 3 категориям (симптомы, деятельность и влияние). Общий показатель указывает на влияние заболевания на общее состояние здоровья. Этот общий показатель выражают как процентное значение для патологического состояния в целом, при котором 100 процентов указывает на наихудшее возможное состояние здоровья, а 0 указывает на наилучшее возможное состояние здоровья. Подобным образом, показатели в категориях варьируют от 0 до 100, при этом более высокие значения показателей указывают на большую выраженность патологического состояния. Конкретные детали алгоритмов оценивания предоставлены разработчиком в руководстве пользователя (Jones 2009).

[00243] Пациент будет заполнять SGRQ в eDiary в месте проведения для скрининга во время визита 1 и при визите 3 (рандомизации) перед другими процедурами исследования. В течение вводного периода и до недели 56 периода лечения SGRQ будет доступен каждые 28 ± 7 дней, предпочтительно дома до визита при исследовании или в месте проведения во время запланированного визита. После недели 56 SGRQ будет доступен каждые 56 ± 7 дней, предпочтительно дома до визита при исследовании или в месте проведения во время запланированного визита.

[00244] *Тест для оценивания COPD (CAT)*

[00245] CAT представляет собой PRO из 8 вопросов, разработанный для измерения влияния COPD на состояние здоровья (Jones et al 2009). В этом инструменте используются шкалы ответов "семантический дифференциал" с 6 градациями, которые определяются с помощью антонимичных прилагательных для отражения влияния COPD. Содержание включает в себя вопросы, относящиеся к кашлю, мокроте, сдавленности в груди, дыхательной недостаточности при подъеме на возвышения/по лестнице, ограничению деятельности в домашних условиях, уверенности при выходе из дома, сну и энергичности. Общий показатель CAT представляет собой сумму ответов на вопросы. Показатели варьируют от 0 до 40, при этом более высокие значения показателей указывают на большее влияние COPD на состояние здоровья.

[00246] Пациент будет заполнять CAT в месте проведения для скрининга во время визита 1 и при визите 3 (рандомизации) перед другими процедурами исследования. В течение вводного периода и до недели 56 периода лечения CAT будет доступен каждые 28 ± 7 дней, предпочтительно дома до визита при исследовании или в месте проведения во время запланированного визита. После недели 56 CAT будет доступен каждые 56 ± 7 дней, предпочтительно дома до визита при исследовании или в месте проведения во время запланированного визита.

[00247] *Европейский опросник для оценки качества жизни в 5 категориях (EQ-5D-5L)*

[00248] В опроснике EQ-5D-5L оценивают 5 категорий: мобильность, самообслуживание, повседневная деятельность, боль/дискомфорт и тревожность/депрессия. По каждой категории имеется 5 вариантов ответа (проблем нет, небольшие проблемы, умеренные проблемы, тяжелые проблемы и критические проблемы), которые отражают возрастающие уровни тяжести.

[00249] Пациента попросят указать его/ее текущее состояние здоровья, выбрав наиболее подходящий уровень в каждой из 5 категорий. Опросник также включает визуальную аналоговую шкалу (VAS), по которой пациентов попросят оценить их текущее состояние по шкале от 0 до 100, где 0 представляет собой худшее возможное состояние здоровья. Пациент будет заполнять EQ-5D-5L в eDiary в месте проведения для скрининга во время визита 1 и при визите 3 (рандомизации) перед другими процедурами исследования. В течение вводного периода и до недели 56 периода лечения EQ-5D-5L будет доступен каждые 28 ± 7 дней, предпочтительно дома до визита при исследовании или в месте проведения во время запланированного визита. После недели 56 EQ-5D-5L будет доступен каждые 56 ± 7 дней, предпочтительно дома до визита при исследовании или в месте проведения во время запланированного визита.

[00250] *Статистические аспекты*

[00251] Первичная конечная точка эффективности представляет собой среднегодовую частоту умеренных и тяжелых обострений COPD в течение первых 56 недель. Первичная конечная точка будет оцениваться сначала в первичной популяции (пациенты с ≥ 3 обострениями за предыдущий год), а затем будет оцениваться в общей популяции пациентов с ≥ 2 обострениями за предыдущий год. Оцениваемый показатель тактики лечения будет применяться к первичному анализу первичной конечной точки, в который включены все данные, независимо от того, остается ли пациент на IP в слепом режиме или нет.

[00252] Нулевая гипотеза состоит в том, что частота обострений при получении 100 мг бенрализумаба равна частоте обострений при получении плацебо. Альтернативная гипотеза состоит в том, что частота обострений при получении 100 мг бенрализумаба не равна частоте обострений при получении плацебо, т. е.

[00253] H_0 : отношение частот (100 мг бенрализумаба по сравнению с плацебо) = 1.

[00254] H_1 : отношение частот (100 мг бенрализумаба по сравнению с плацебо) $\neq 1$.

[00255] Тестирование гипотез для первичного анализа, среднегодовой частоты умеренных и тяжелых обострений COPD в течение 56 недель у пациентов с ≥ 3 обострениями за предыдущий год, будут осуществлять при 5% уровне значимости для двухстороннего критерия. Если р-значение меньше 0,05 и лечебный эффект говорит в пользу бенрализумаба, H_0 отклоняется и принимается H_1 .

[00256] *Определение размера выборки*

[00257] В исследование будут включены пациенты, проходящие тройную фоновую терапию (ICS/LABA/LAMA) с исходным числом эозинофилов ≥ 300 /мкл и ≥ 2 обострениями за предыдущий год, при этом будет по меньшей мере 70% пациентов с ≥ 3 обострениями за предыдущий год. Это исследование рассчитано на первичную популяцию пациентов с ≥ 3 обострениями за предыдущий год. Для первичной конечной точки среднегодовой частоты обострений в течение первых 56 недель минимум 304 пациента/группа с ≥ 3 обострениями за предыдущий год (всего 608) будут рандомизированы для достижения по меньшей мере 90% эффективности выявления 30% снижения при использовании 100 мг бенрализумаба по сравнению с плацебо. Этот расчет предполагает 5% уровень значимости для двухстороннего критерия, годовую частоту при получении плацебо, составляющую 2, и параметр отрицательной биномиальной дисперсии, составляющий 0,5.

[00258] Предполагается, что в исследовании будут рандомизированы в общей сложности 868 пациентов, в том числе когорта пациентов с 2 обострениями за

предыдущий год, чтобы охарактеризовать эффективность у пациентов с ≥ 2 обострениями за предыдущий год.

[00259] Для ключевой вторичной конечной точки среднегодовой частоты тяжелых обострений за весь период лечения до ЕОТ ожидается по меньшей мере 80% эффективность выявления 40% снижения при использовании 100 мг бенрализумаба по сравнению с плацебо у пациентов с ≥ 3 обострениями за предыдущий год и по меньшей мере 90% эффективность у пациентов с ≥ 2 обострениями за предыдущий год. Этот расчет предполагает, что частоты при получении плацебо составляют 0,30 и 0,27 в первичной и общей популяциях соответственно, параметр отрицательной биномиальной дисперсии составляет 2,7, и среднее время последнего наблюдения составляет 2 года. Предполагается 5% уровень значимости для двухстороннего критерия в группах с > 3 и > 2 предшествующими обострениями после процедуры множественного тестирования.

[00260] *Конечные точки эффективности*

[00261] Все конечные точки эффективности (перечисленные в таблице 5) будут проанализированы у пациентов с ≥ 3 обострениями в анамнезе за предыдущий год (первичная популяция) и повторены у пациентов с ≥ 2 в анамнезе за предыдущий год (общая популяция). Если серийно измеренные конечные точки (например, SGRQ и FEV1) также собирают после недели 56, для оценивания этих конечных точек в течение более длительного периода последующего наблюдения до ЕОТ будут использовать дополнительные модели, аналогичные моделям, аппроксимированным по данным до недели 56.

[00262] Таблица 5. Конечные точки эффективности

Категория	Конечная точка	Основной момент времени для анализа
Первичная	Среднегодовая частота умеренных и тяжелых обострений COPF	В течение первых 56 недель
Ключевая вторичная	Среднегодовая частота тяжелых обострений COPD	До ЕОТ
	Изменение относительно исходного уровня общего показателя SGRQ	Неделя 56
	Изменение относительно исходного уровня FEV1 до введения дозы/до введения бронходилататора	Неделя 56
Вторичная	Среднегодовая частота обострений COPD, которые связаны с визитом в отделение неотложной	До ЕОТ

	помощи или с госпитализацией	
	Время до первого обострения COPD	В течение первых 56 недель
	Изменение относительно исходного уровня показателей в категориях SGRQ	Неделя 56
	Изменение относительно исходного уровня общего показателя CAT	Неделя 56
	E-RS: общие показатели COPD и показатели COPD в категориях	Неделя 56
	Показатель смертности от всех причин и респираторных заболеваний	До ЕОТ
	Годовая частота госпитализаций по причине COPD; продолжительность пребывания в больнице; дни пребывания в ICU; объединенные годовая частота госпитализаций и визитов отделения неотложной помощи по причине COPD; годовая частота внеплановых амбулаторных визитов, в том числе незапланированных визитов, в место проведения исследования по причине COPD; и годовая частота незапланированных обращений за медицинской помощью по причине COPD	До ЕОТ

[00263] *Способ первичного анализа*

[00264] Первичная переменная эффективности представляет собой среднегодовую частоту умеренных и тяжелых обострений COPD в течение первых 56 недель, а первичный анализ предназначен для сравнения среднегодовой частоты обострений COPD при получении 100 мг бенрализумаба по сравнению с плацебо у пациентов с ≥ 3 обострениями в анамнезе за предыдущий год.

[00265] Частоту обострений в группе лечения бенрализумабом будут сравнивать с частотой обострений в группе плацебо с использованием отрицательной биномиальной

модели. Переменной ответа в модели будет число обострений COPD в течение первых 56 недель периода лечения. Модель будет включать ковариаты группы лечения, региона и числа обострений за предыдущий год. Логарифм времени последующего наблюдения в течение первых 56 недель будет использоваться в качестве переменной смещения в модели.

[00266] Будет представлен оцениваемый лечебный эффект (т. е. отношение частот при получении бенрализумаба и получении плацебо), соответствующий 95% доверительному интервалу (CI), и 2-стороннее р-значение для отношения частот. Кроме того, будет представлена частота обострений и соответствующий 95% CI в каждой группе лечения.

[00267] *Способы анализа для вторичных переменных эффективности*

[00268] Первичный анализ будет повторен у пациентов с ≥ 2 обострениями в анамнезе за предыдущий год. Все вторичные конечные точки эффективности будут проанализированы у пациентов с ≥ 3 обострениями в анамнезе за предыдущий год и повторены у пациентов с ≥ 2 обострениями в анамнезе за предыдущий год. Если серийно измеренные конечные точки (например, SGRQ и FEV1) также собирают после недели 56, для оценивания этих конечных точек в течение более длительного периода последующего наблюдения до ЕОТ будут использовать дополнительные модели, аналогичные моделям, аппроксимированным по данным до недели 56.

[00269] Среднегодовую частоту обострений COPD, приводящих к госпитализации или смерти (т. е. тяжелых обострений), будут анализировать до ЕОТ с использованием аналогичной отрицательной биномиальной модели, как описано выше. Среднегодовая частота обострений COPD, связанных с визитом в отделение неотложной помощи или госпитализацией, до ЕОТ будет проанализирована аналогичным образом.

[00270] Доля пациентов с ≥ 1 обострением COPD будет рассматриваться как вспомогательная переменная для первичной цели. Долю в группе лечения бенрализумабом будут сравнивать с долей в группе плацебо с использованием модели логистической регрессии с областью и числом обострений за предыдущий год в качестве ковариат.

[00271] Время до первого обострения COPD будет проанализировано как еще одна вспомогательная переменная эффективности для первичной цели изучения того, насколько лечение бенрализумабом задерживает время до первого обострения по сравнению с плацебо. Модель пропорциональных рисков Кокса будет аппроксимирована по данным с ковариатами лечения, области и числа обострений за предыдущий год.

[00272] Изменение относительно исходного уровня общего показателя SGRQ и показателей по трем категориям (симптомы, активность и воздействия) на 56 неделе будут сравнивать между бенрализумабом и плацебо с использованием анализа повторных измерений в FAS. Зависимой переменной будет изменение относительно исходного уровня показателя SGRQ при визитах после исходного, указанных в протоколе (до визита на неделе 56). Группа лечения будет аппроксимирована в качестве объясняющей переменной, а область, визит, взаимосвязь между визитом и лечением и исходное значение SGRQ будут аппроксимированы как ковариаты. Визит будет аппроксимирован в качестве категориальной переменной, а матрица дисперсии и ковариации будет представлена в следующем порядке: неструктурированная, Теплица, авторегрессия первого порядка, составная симметричная и компоненты дисперсии. Если процедура не сходится, будет использована следующая ковариационная матрица. Модель представляет собой

[00273] *изменение показателя SGRQ = группа лечения + исходный показатель SGRQ + область + визит + лечение * визит.*

[00274] Доля пациентов с уменьшением на ≥ 4 единицы (улучшение) общего показателя SGRQ на неделе 56 в группе лечения бенрализумабом будут сравнивать с долей в группе плацебо с использованием критерия Кохрана-Мантеля-Гензеля с учетом области.

[00275] Изменение от исходного значения FEV1 до введения дозы/до введения бронходилататора на неделе 56 будут анализировать у пациентов с исходным значением FEV1 до введения дозы/до введения бронходилататора и по меньшей мере одним значением FEV1 после введения дозы/после введения бронходилататора с использованием аналогичной модели анализа повторных измерений в качестве модели изменения относительно исходного уровня показателя SGRQ.

[00276] Изменение относительно исходного уровня общего показателя CAT на неделе 56, а также общего показателя E-RS:COPD и показателей по категориям на неделе 56 будут анализировать отдельно с использованием модели, аналогичной модели изменения относительно исходного уровня показателя SGRQ.

[00277] Для специалистов в данной области будут очевидны многочисленные эквиваленты конкретных аспектов раскрытия, описанного в данном документе, или они смогут определить их с использованием не более чем обычного экспериментирования. Подразумевается, что такие эквиваленты охвачены приведенной ниже формулой изобретения.

[00278] В данном документе цитируются различные публикации, раскрытие которых включено посредством ссылки во всей их полноте.

[00279] Хотя вышеприведенное изобретение описано с некоторыми подробностями в качестве иллюстрации и примера для облегчения понимания, будет очевидно, что некоторые изменения и модификации могут быть осуществлены в пределах объема прилагаемой формулы изобретения.

ПЕРЕЧЕНЬ ПОСЛЕДОВАТЕЛЬНОСТЕЙ

SEQ ID NO:1

>US20100291073_1 Последовательность 1 из патентного документа США 20100291073 Организм:

Homo sapiens

DIQMTQSPSSLSASVGDRVITTCGTSEDIINYNLWYQQKPGKAPKLLIYHTSRLQSGVPSRFSGSG
SGTDFTLTISLQP
EDFATYYCQQGYTLPYTFGQGTKVEIK

SEQ ID NO:2

>US20100291073_2 Последовательность 2 из патентного документа США 20100291073 Организм:

Homo sapiens

DIQMTQSPSSLSASVGDRVITTCGTSEDIINYNLWYQQKPGKAPKLLIYHTSRLQSGVPSRFSGSG
SGTDFTLTISLQP
EDFATYYCQQGYTLPYTFGQGTKVEIKRTVAAPSVFIFPPSDEQLKSGTASVVCLLNNFYPREAK
VQWKVDNALQSGNSQ
ESVTEQDSKSTYSLSTLTLSKADYEEKHKVYACEVTHQGLSSPVTKSFNRGEC

SEQ ID NO:3

>US20100291073_3 Последовательность 3 из патентного документа США 20100291073 Организм:

Homo sapiens

EVQLVQSGAEVKKPGASVKVSCKASGYTFTSYVIHWVRQRPGQGLAWMGYINPYNDGTTYNE
RFKGKVTITSDRSTSTVY
MELSSLRSEDTAVYLCGREGIRYYGLLGDIYWGQGTLVTVSS

SEQ ID NO:4

>US20100291073_4 Последовательность 4 из патентного документа США 20100291073 Организм:

Homo sapiens

EVQLVQSGAEVKKPGASVKVSCKASGYTFTSYVIHWVRQRPGQGLAWMGYINPYNDGTTYNE
RFKGKVTITSDRSTSTVY
MELSSLRSEDTAVYLCGREGIRYYGLLGDIYWGQGTLVTVSSASTKGPSVFPLAPSSKSTSGGTAA
LGCLVKDYFPEPVT
SWNSGALTSGVHTFPAVLQSSGLYSLSVVTVPSSSLGTQTYICNVNHKPSNTKVDKKVEPKSCD
KTHTCPPCPAPELLG
GPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVDVSHEDPEVKFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQYNSTY
RVVSVLTVLHQDWLNG
KEYKCKVSNKALPAPIEKTISKAKGQPREPQVYTLPPSRDELTKNQVSLTCLVKGFYPSDIAVEW
ESNGQPENNYKTTTP
VLDSDGSFFLYSKLTVDKSRWQQGNVFCFSVMHEALHNHYTQKSLSLSPGK

SEQ ID NO:5

>US20100291073_5 Последовательность 5 из патентного документа США 20100291073 Организм:

Homo sapiens

DLLPDEKISLLPPVNFTIKVTGLAQVLLQWKPNPDQEQNRNVNLEYQVKINAPKEDDYETRITESK
CVTILHKGFSASVRT
ILQNDHSLASSWASAELHAPPGSPGTSIVNLTCTTNTTEDNYSRLRSYQVSLHCTWLVGTDAP
DTQYFLYYRYGSWTE
ECQEYSKDTLGRNIACWFPRTFILSKGRDWLAVLVNGSSKHSAIRPFDQLFALHAIDQINPPLNVT
AEIEGTRLSIQWEK
PVSAFPIHCFDYEVKIHNTNRNGYLQIEKLMTNAFISIIDDLSKYDVQVRAAVSSMCREAGLWSEW
SQPIYVGNDCHKPLR
EWFVIVIMATICFILLILSLICKICHLWIKLFPPIPAPKSNIKDLFVTTNYEKAGSSETEIEVICYIEKP
GVETLEDSVF

SEQ ID NO:6

>US20100291073_6 Последовательность 6 из патентного документа США 20100291073 Организм:

Mus musculus

DLLNHKKFLLLPPVNFTIKATGLAQVLLHWDPNPDQEQRHVDLEYHVKINAPQEDEYDTRKTES
KCVTPLHEGFAASVRT
ILKSSHTTLASSWVSAELKAPPGSPGTSVTNLTCTTHTTVSSHTHLRPYQVSLRCTWLVGKDAPE
DTQYFLYYRFGVLTE
KCQEYSRDALNRNTACWFPRTFINSKGFEQLAVHINGSSKRAAIKPFQDQLFSPLAIDQVNPPRNV
VEIESNSLYIQWEK
PLSAFPDHCFFNYELKIYNTKNGHIQKEKLIANKFISKIDDVSTYSIQVRAAVSSPCRMPGRWGEWS
QPIYVGKERKSLVE
WHLIVLPTAACFVLLIFSLICRVCHLWTRLFPPVPAPKSNIKDLPVVTEYEKPSNETKIEVVHCVEE
VGFEVMGNSTF

SEQ ID NO:7 - CDR1 VH

SYVIH

SEQ ID NO:8 – CDR2 VH

YINPYNDGTKYNERFKG

SEQ ID NO:9 – CDR3 VH

EGIRYYGLLGDY

SEQ ID NO:10 – CDR1 VL

GTSEDIINYLN

SEQ ID NO:11 – CDR2 VL

HTSRLQS

SEQ ID NO:12 – CDR3 VL

QQGYTLPYT

ФОРМУЛА ИЗОБРЕТЕНИЯ

1. Способ лечения хронической обструктивной болезни легких (COPD) у пациента-человека с COPD, включающий введение пациенту дозы 100 мг бенрализумаба или его антигенсвязывающего фрагмента, где до введения пациент

(a) имеет число эозинофилов в крови ≥ 300 эозинофилов/мкл;

(b) ранее перенес ≥ 2 обострений в течение года, предшествующего введению; и

(c) проходит тройную фоновую терапию, предусматривающую ингаляционный кортикостероид (ICS), агонист бета-адренорецепторов длительного действия (LABA) и антагонист мускариновых рецепторов длительного действия (LAMA).

2. Способ снижения годовой частоты обострений хронической обструктивной болезни легких (COPD), включающий введение пациенту-человеку с COPD дозы 100 мг бенрализумаба или его антигенсвязывающего фрагмента, где до введения пациент

(a) имеет число эозинофилов в крови ≥ 300 эозинофилов/мкл;

(b) ранее перенес ≥ 2 обострений в течение года, предшествующего введению; и

(c) проходит тройную фоновую терапию, предусматривающую ингаляционный кортикостероид (ICS), агонист бета-адренорецепторов длительного действия (LABA) и антагонист мускариновых рецепторов длительного действия (LAMA).

3. Способ увеличения объема форсированного выдоха за одну секунду (FEV_1) у пациента-человека с хронической обструктивной болезнью легких (COPD), включающий введение пациенту дозы 100 мг бенрализумаба или его антигенсвязывающего фрагмента, где до введения пациент

(a) имеет число эозинофилов в крови ≥ 300 эозинофилов/мкл;

(b) ранее перенес ≥ 2 обострений в течение года, предшествующего введению; и

(c) проходит тройную фоновую терапию, предусматривающую ингаляционный кортикостероид (ICS), агонист бета-адренорецепторов длительного действия (LABA) и антагонист мускариновых рецепторов длительного действия (LAMA).

4. Способ увеличения форсированной жизненной емкости легких (FVC) у пациента-человека с хронической обструктивной болезнью легких (COPD), включающий введение пациенту дозы 100 мг бенрализумаба или его антигенсвязывающего фрагмента, где до введения пациент

(a) имеет число эозинофилов в крови ≥ 300 эозинофилов/мкл;

(b) ранее перенес ≥ 2 обострений в течение года, предшествующего введению; и

(c) проходит тройную фоновую терапию, предусматривающую ингаляционный кортикостероид (ICS), агонист бета-адренорецепторов длительного действия (LABA) и антагонист мускариновых рецепторов длительного действия (LAMA).

5. Способ по любому из пп. 1-4, где показатель согласно опроснику по COPD, при помощи которого оценивают симптомы COPD у пациента-человека с COPD, улучшается.

6. Способ по любому из пп. 1-5, где у пациента имеется тяжелая или крайне тяжелая форма COPD в соответствии с определением, данным Глобальной инициативой по хронической обструктивной болезни легких (GOLD).

7. Способ по п. 6, где у пациента имеется крайне тяжелая форма COPD в соответствии с определением, данным GOLD.

8. Способ по любому из пп. 1-7, где введение обеспечивает снижение частоты обострений COPD.

9. Способ по любому из пп. 2-8, где частота обострений снижается на по меньшей мере 20%.

10. Способ по любому из пп. 2-8, где частота обострений снижается на по меньшей мере 30%.

11. Способ по любому из пп. 2-8, где частота обострений снижается на по меньшей мере 40%.

12. Способ по любому из пп. 2-8, где частота обострений снижается на по меньшей мере 50%.

13. Способ по любому из пп. 2-8, где частота обострений снижается на по меньшей мере 60%.

14. Способ по любому из пп. 1-13, где введение обеспечивает увеличение FEV_1 у пациента.

15. Способ по любому из пп. 1-13, где введение обеспечивает увеличение FVC у пациента.

16. Способ по п. 6, где опросником по COPD является респираторный опросник больницы святого Георгия с учетом специфики COPD (SGRQ-C).

17. Способ по п. 16, где у пациента показатель согласно SGRQ-C (для симптома) снижается на по меньшей мере 5.
18. Способ по любому из пп. 1-17, где у пациента показатель согласно SGRQ-C (для симптома) снижается на по меньшей мере 9.
19. Способ по любому из пп. 1-17, где пациент ранее перенес ≥ 3 обострений в течение года, предшествующего введению.
20. Способ по любому из пп. 1-19, где пациент, получающий бенрализумаб, подвергается параллельному лечению посредством тройной фоновой терапии, где тройная фоновая терапия предусматривает ингаляционный кортикостероид (ICS), агонист бета-адренорецепторов длительного действия (LABA) и антагонист мускариновых рецепторов длительного действия (LAMA).
21. Способ по любому из пп. 1-19, где пациент, получающий бенрализумаб, не подвергается параллельному лечению посредством тройной фоновой терапии, где тройная фоновая терапия предусматривает ингаляционный кортикостероид (ICS), агонист бета-адренорецепторов длительного действия (LABA) и антагонист мускариновых рецепторов длительного действия (LAMA).
22. Способ по любому из пп. 1-21, где пациент характеризовался $FEV_1 \leq 80\%$ от прогнозируемого значения до введения бенрализумаба или его антигенсвязывающего фрагмента.
23. Способ по любому из пп. 1-21, где пациент характеризовался $FEV_1 \leq 70\%$ от прогнозируемого значения до введения бенрализумаба или его антигенсвязывающего фрагмента.
24. Способ по любому из пп. 1-21, где пациент характеризовался $FEV_1 \leq 65\%$ от прогнозируемого значения до введения бенрализумаба или его антигенсвязывающего фрагмента.
25. Способ по любому из пп. 1-21, где пациент характеризовался FEV_1 /форсированной жизненной емкостью легких (FVC) $< 0,70$ до введения бенрализумаба или его антигенсвязывающего фрагмента.
26. Способ по любому из пп. 1-25, где вводят по меньшей мере две дозы бенрализумаба или его антигенсвязывающего фрагмента.
27. Способ по п. 26, где бенрализумаб или его антигенсвязывающий фрагмент вводят от одного раза в четыре недели до одного раза в двенадцать недель.

28. Способ по любому из пп. 1-26, где бенрализумаб или его антигенсвязывающий фрагмент вводят один раз в четыре недели.

29. Способ по любому из пп. 1-26, где бенрализумаб или его антигенсвязывающий фрагмент вводят один раз в восемь недель.

30. Способ по любому из пп. 1-26, где бенрализумаб или его антигенсвязывающий фрагмент вводят один раз в четыре недели на протяжении двенадцати недель, а затем один раз в восемь недель.

31. Способ по любому из пп. 1-30, где введение является подкожным.

32. Способ лечения хронической обструктивной болезни легких (COPD) у пациента-человека с COPD, включающий введение пациенту дозы 100 мг бенрализумаба или его антигенсвязывающего фрагмента, где до введения пациент

(a) имеет число эозинофилов в крови ≥ 300 эозинофилов/мкл;

(b) ранее перенес ≥ 3 обострений в течение года, предшествующего введению; и

(c) проходит тройную фоновую терапию, предусматривающую ингаляционный кортикостероид (ICS), агонист бета-адренорецепторов длительного действия (LABA) и антагонист мускариновых рецепторов длительного действия (LAMA).

33. Способ снижения частоты обострений хронической обструктивной болезни легких (COPD) у пациента-человека с COPD, включающий введение пациенту дозы 100 мг бенрализумаба или его антигенсвязывающего фрагмента, где до введения пациент

(a) имеет число эозинофилов в крови ≥ 300 эозинофилов/мкл;

(b) ранее перенес ≥ 3 обострений в течение года, предшествующего введению; и

(c) проходит тройную фоновую терапию, предусматривающую ингаляционный кортикостероид (ICS), агонист бета-адренорецепторов длительного действия (LABA) и антагонист мускариновых рецепторов длительного действия (LAMA).

34. Способ увеличения объема форсированного выдоха за одну секунду (FEV_1) у пациента-человека с хронической обструктивной болезнью легких (COPD), включающий введение пациенту дозы 100 мг бенрализумаба или его антигенсвязывающего фрагмента, где до введения пациент

(a) имеет число эозинофилов в крови ≥ 300 эозинофилов/мкл;

(b) ранее перенес ≥ 3 обострений в течение года, предшествующего введению; и

(с) проходит тройную фоновую терапию, предусматривающую ингаляционный кортикостероид (ICS), агонист бета-адренорецепторов длительного действия (LABA) и антагонист мускариновых рецепторов длительного действия (LAMA).

35. Способ увеличения форсированной жизненной емкости легких (FVC) у пациента-человека с хронической обструктивной болезнью легких (COPD), включающий введение пациенту дозы 100 мг бенрализумаба или его антигенсвязывающего фрагмента, где до введения пациент

(а) имеет число эозинофилов в крови ≥ 300 эозинофилов/мкл;

(b) ранее перенес ≥ 3 обострений в течение года, предшествующего введению; и

(с) проходит тройную фоновую терапию, предусматривающую ингаляционный кортикостероид (ICS), агонист бета-адренорецепторов длительного действия (LABA) и антагонист мускариновых рецепторов длительного действия (LAMA).

36. Способ по любому из пп. 32-25, где пациент, получающий бенрализумаб, подвергается параллельному лечению посредством тройной фоновой терапии, где тройная фоновая терапия предусматривает ингаляционный кортикостероид (ICS), агонист бета-адренорецепторов длительного действия (LABA) и антагонист мускариновых рецепторов длительного действия (LAMA).

37. Способ по любому из пп. 32-35, где пациент, получающий бенрализумаб, не подвергается параллельному лечению посредством тройной фоновой терапии, где тройная фоновая терапия предусматривает ингаляционный кортикостероид (ICS), агонист бета-адренорецепторов длительного действия (LABA) и антагонист мускариновых рецепторов длительного действия (LAMA).

38. Способ лечения хронической обструктивной болезни легких (COPD) у пациента-человека с COPD, включающий введение пациенту дозы 100 мг бенрализумаба или его антигенсвязывающего фрагмента, где до первого введения пациент

(а) имеет число эозинофилов в крови ≥ 300 эозинофилов/мкл;

(b) ранее перенес ≥ 2 обострений в течение года, предшествующего введению; и

(с) проходит тройную фоновую терапию, предусматривающую ингаляционный кортикостероид (ICS), агонист бета-адренорецепторов длительного действия (LABA) и антагонист мускариновых рецепторов длительного действия (LAMA); и где пациент больше не получает тройную фоновую терапию после введения 100 мг бенрализумаба

один раз в четыре недели на протяжении двенадцати недель, а затем один раз в восемь недель.

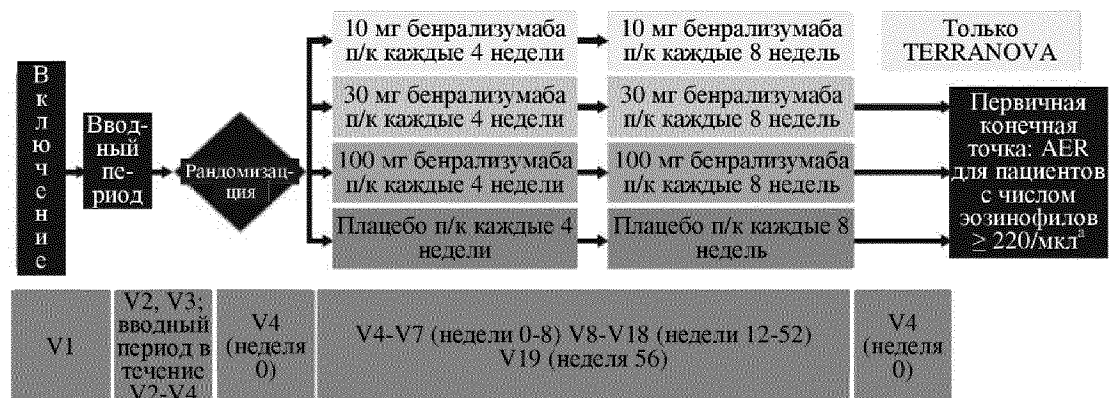
39. Способ лечения хронической обструктивной болезни легких (COPD) у пациента-человека с COPD, включающий введение пациенту дозы 100 мг бенрализумаба или его антигенсвязывающего фрагмента, где до первого введения пациент

(a) имеет число эозинофилов в крови ≥ 300 эозинофилов/мкл;

(b) ранее перенес ≥ 3 обострений в течение года, предшествующего введению; и

(c) проходит тройную фоновую терапию, предусматривающую ингаляционный кортикостероид (ICS), агонист бета-адренорецепторов длительного действия (LABA) и антагонист мускариновых рецепторов длительного действия (LAMA); и где пациент больше не получает тройную фоновую терапию после введения 100 мг бенрализумаба один раз в четыре недели на протяжении двенадцати недель, а затем один раз в восемь недель.

ФИГ. 1. Схемы клинических исследований GALATHEA и TERRANOVA

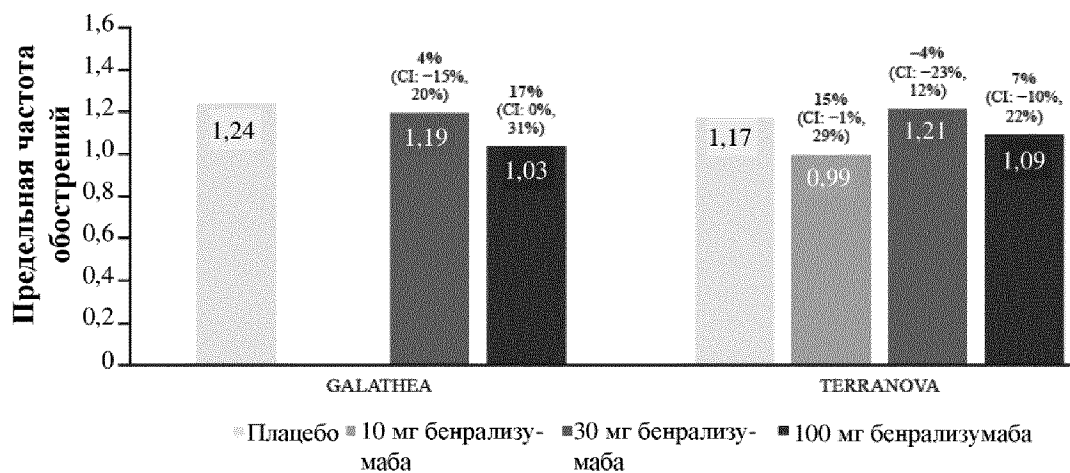


AER – годовая частота обострений; FU – последующее наблюдение; п/к – подкожно; V – визит.

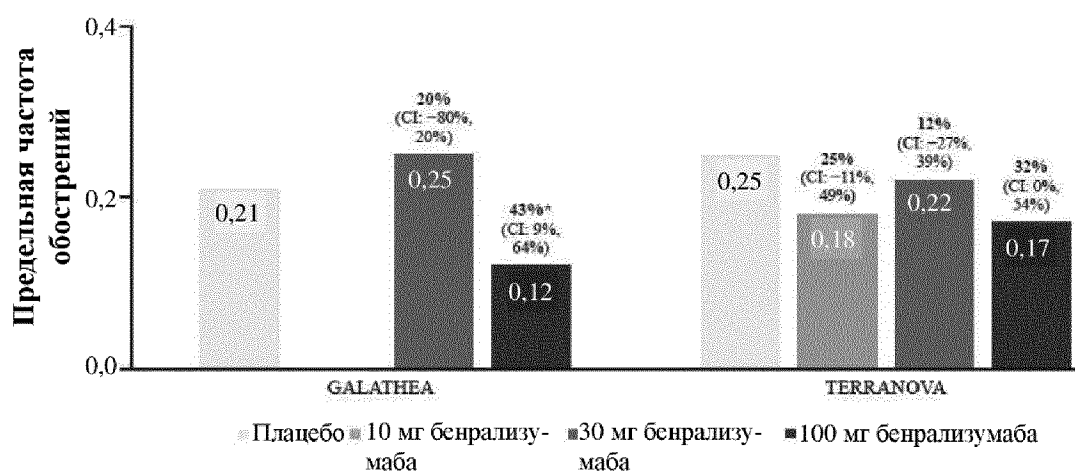
^a90% статистическая мощность обнаружения 30% снижения AER (с использованием процедур множественного сравнения) при сравнении 30 мг бенрализумаба и 100 мг плацебо.

ФИГ. 2. Значения годовой частоты обострений для пациентов, участвующих в клинических испытаниях GALATHEA и TERRANOVA, которые характеризуются наличием у них COPD и исходным числом эозинофилов в крови $\geq 220/\text{мкл}$

ФИГ. 2А. Все обострения



ФИГ. 2В. Тяжелые обострения

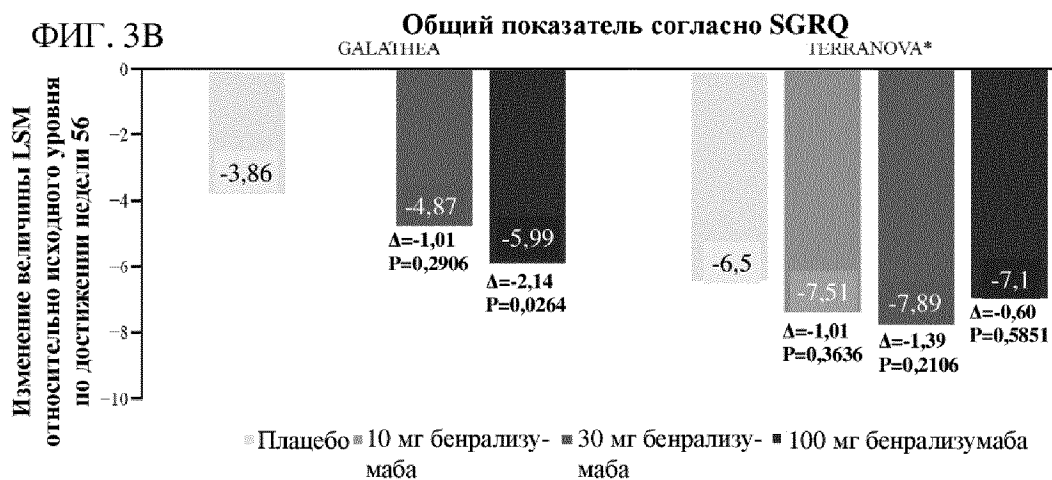
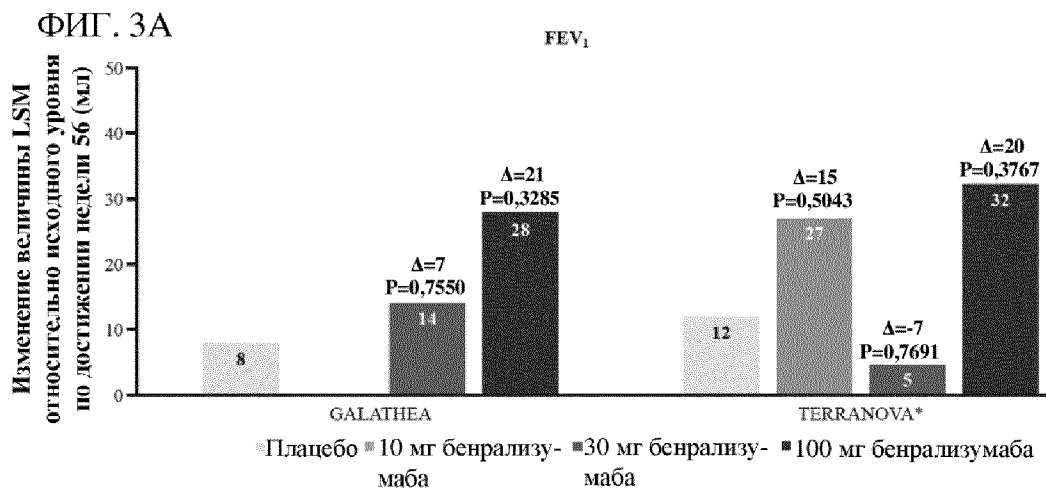


CI – доверительный интервал; COPD – хроническая обструктивная болезнь легких.

*Номинально значимо при $P < 0,05$

Поправка на множественность сравнений в отношении дозы не проводилась (номинальное $P < 0,05$).

ФИГ. 3. Изменения в отношении функции легких (FEV_1) и показателей SGRQ относительно исходного уровня у пациентов, участвующих в клинических испытаниях GALATHEA и TERRANOVA, которые характеризуются исходным числом эозинофилов в крови ≥ 220 /мкл

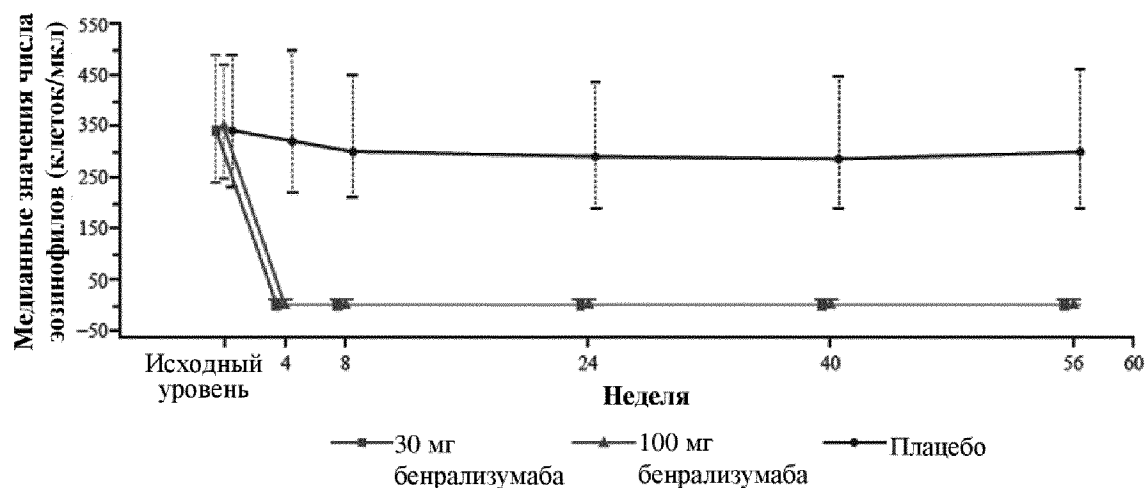


FEV_1 – объем форсированного выдоха за 1 секунду; LSM – среднее значение, рассчитанное методом наименьших квадратов; SGRQ - Респираторный опросник больницы святого Георгия.

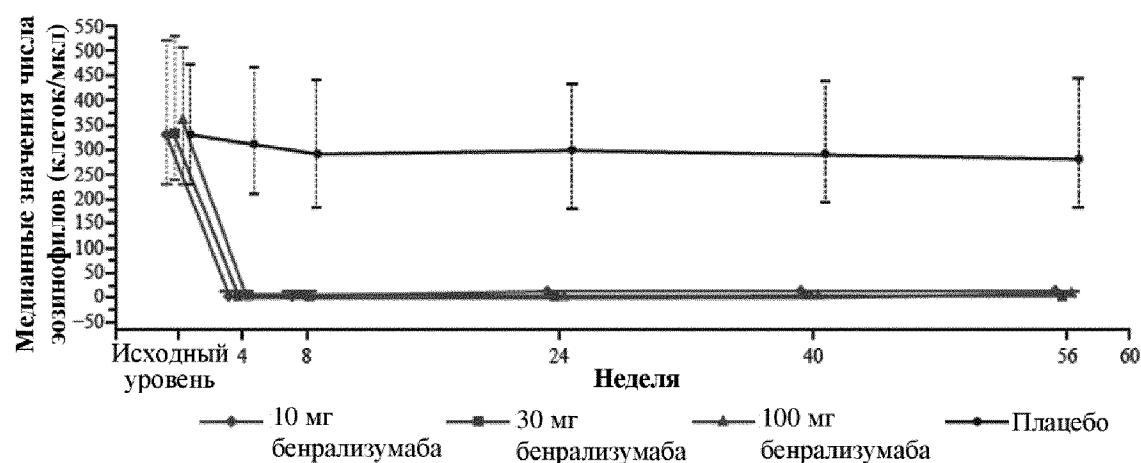
*Поправка на множественность сравнений в отношении конечной точки не проводилась.

ФИГ. 4. Изменение медианного числа эозинофилов в крови при лечении бенрализумабом у пациентов, которые характеризуются исходным числом эозинофилов в крови $\geq 220/\text{мкл}$, в случае а) GALATHEA и б) TERRANOVA

ФИГ. 4А



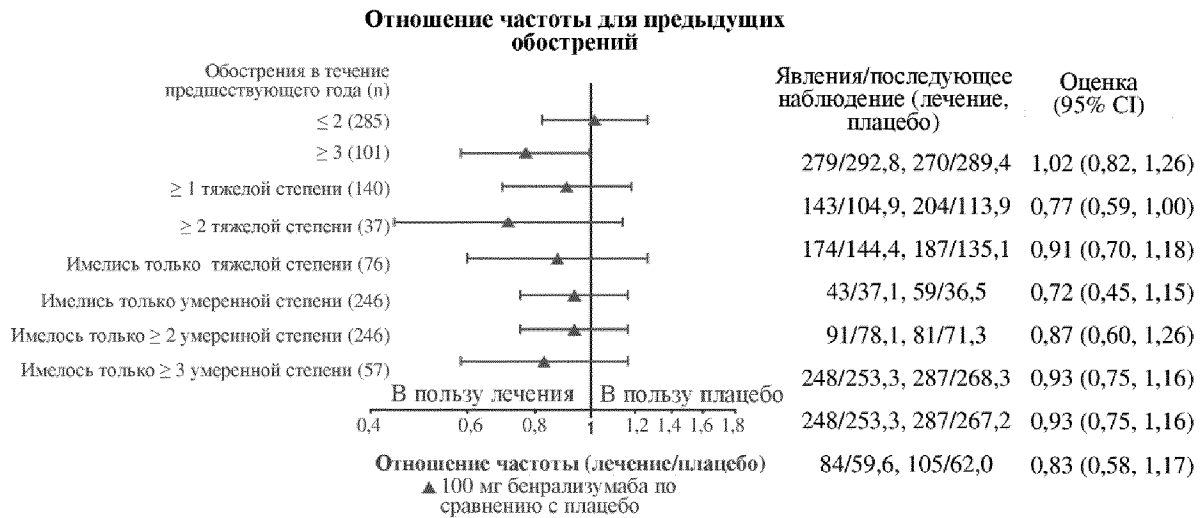
ФИГ. 4В



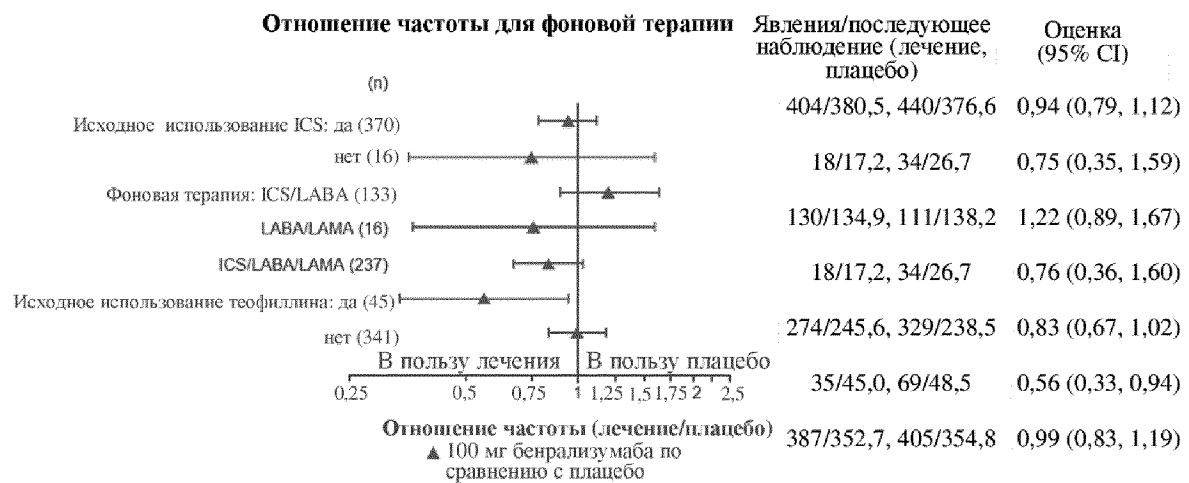
ФИГ. 5

TERRANOVA

ФИГ. 5A



ФИГ. 5B

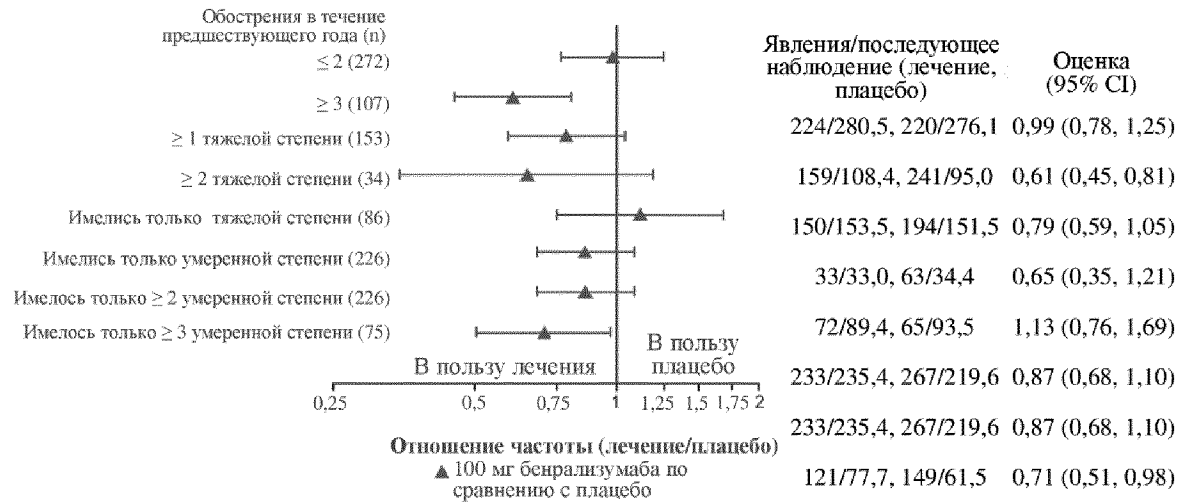


ФИГ. 6

GALATHEA

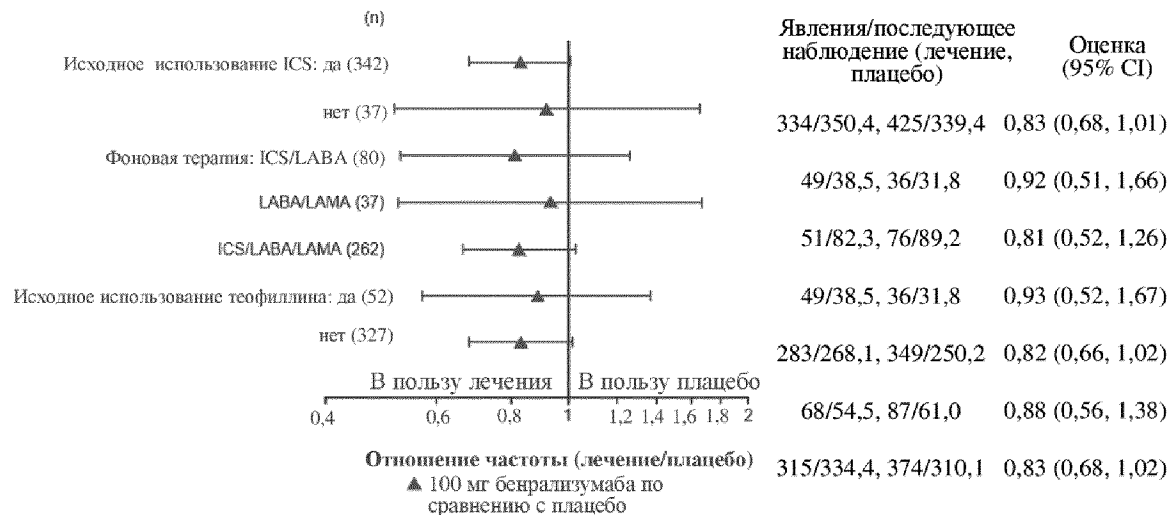
ФИГ. 6А

Отношение частоты для предыдущих обострений



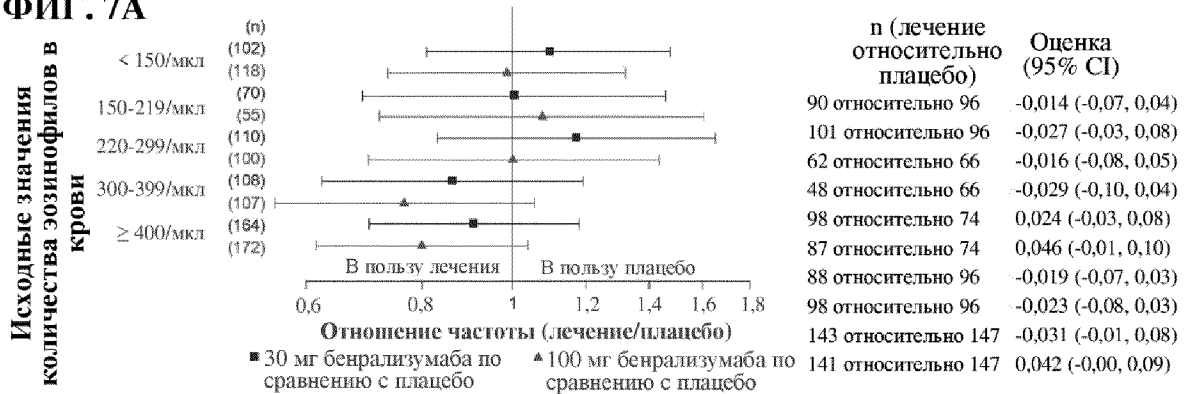
ФИГ. 6В

Отношение частоты для фоновой терапии

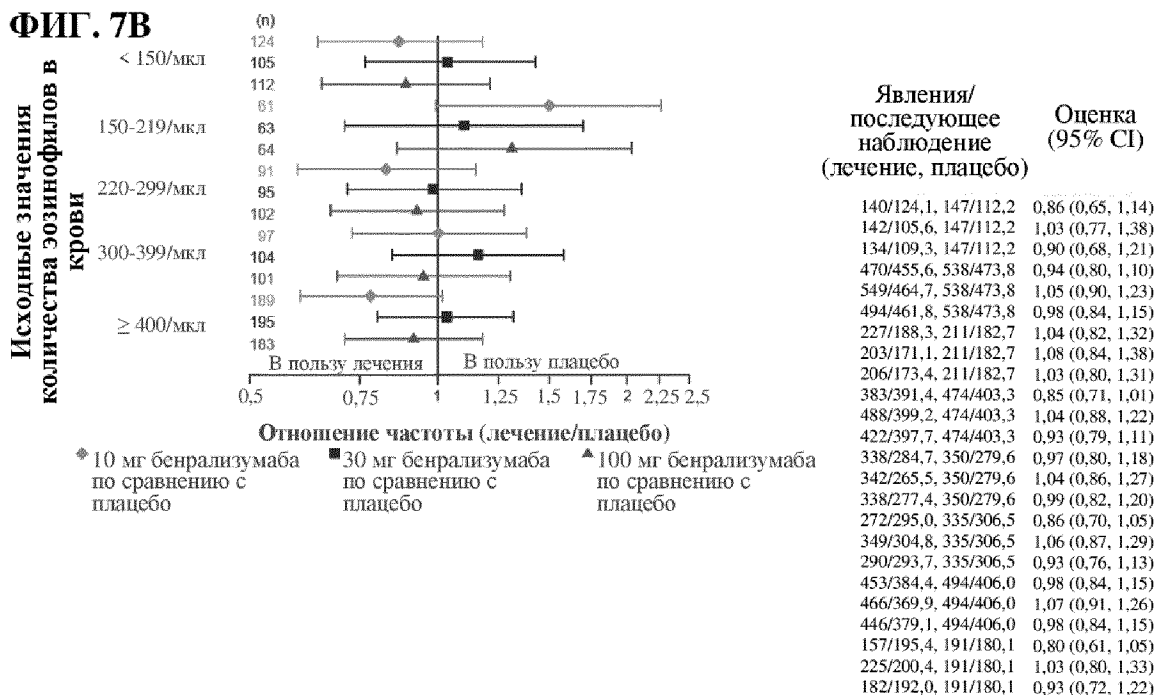


ФИГ. 7. Отношение значений годовой частоты обострений COPD, анализируемое по исходным уровням эозинофилов в крови для пациентов, участвующих в а) GALATHEA и б) TERRANOVA

ФИГ. 7А



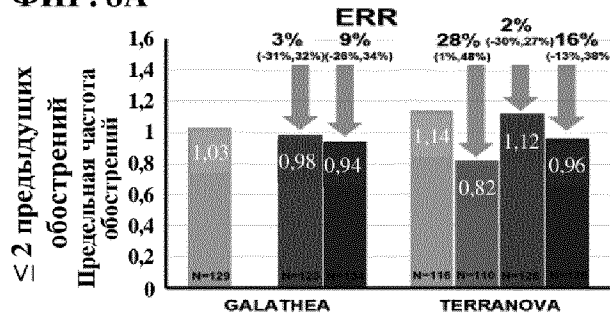
ФИГ. 7В



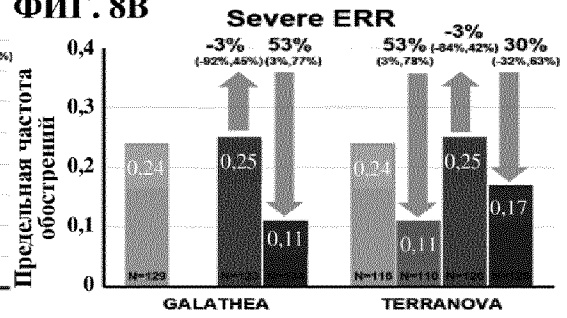
ФИГ. 8

■ Плацебо ■ 10 мг бенрализумаба
■ 30 мг бенрализумаба ■ 100 мг бенрализумаба

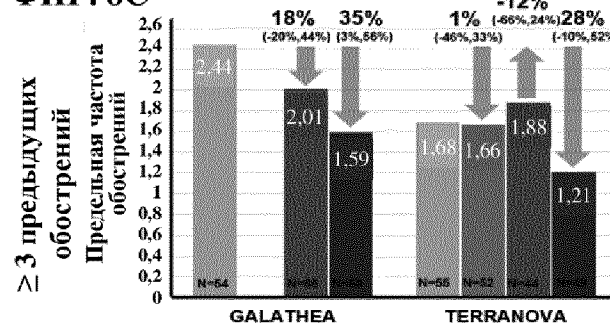
ФИГ. 8А



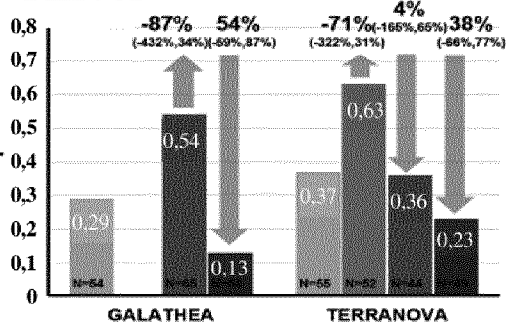
ФИГ. 8В



ФИГ. 8С

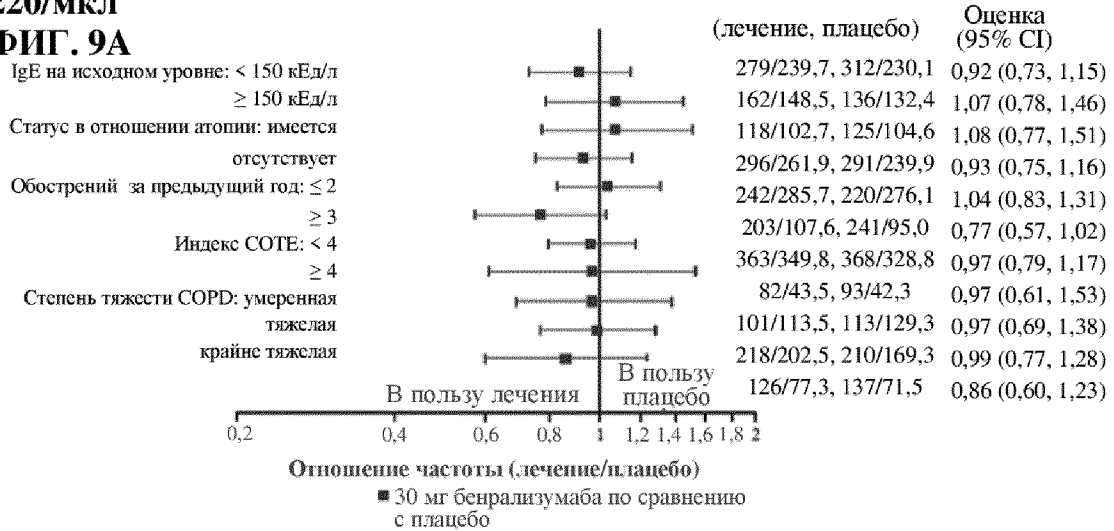


ФИГ. 8D

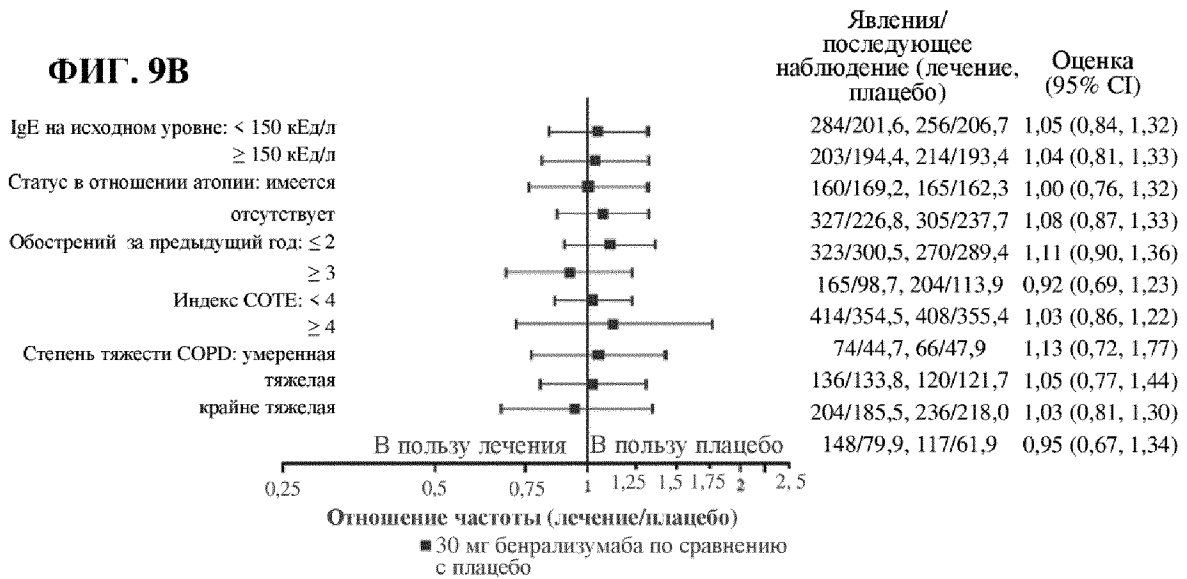


ФИГ. 9. Отношение значений годовой частоты обострений COPD, анализируемое по характеристикам респираторных заболеваний, для пациентов, участвующих в GALATHEA (A, C) и TERRANOVA (B, D), с исходными значениями числа эозинофилов в крови $\geq 220/\text{мкл}$

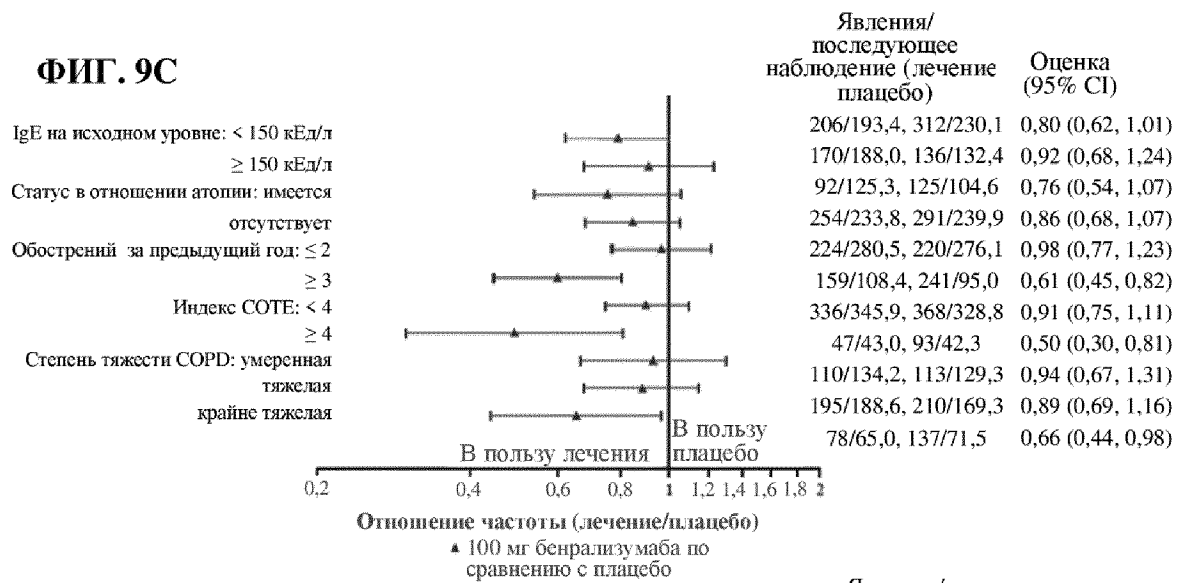
ФИГ. 9А



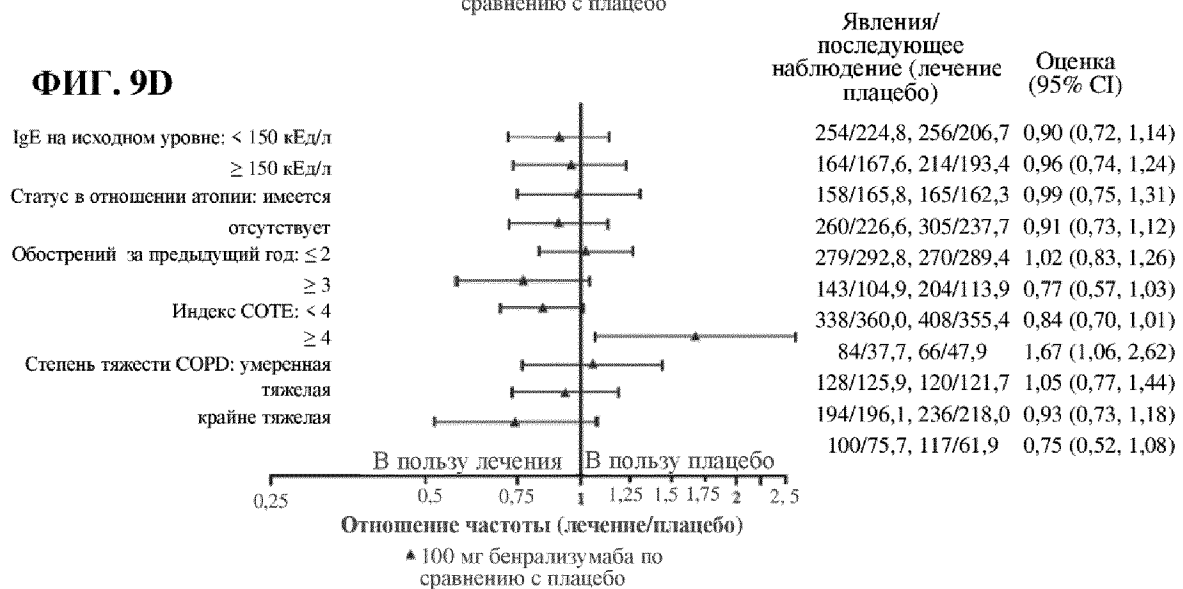
ФИГ. 9В



ФИГ. 9С

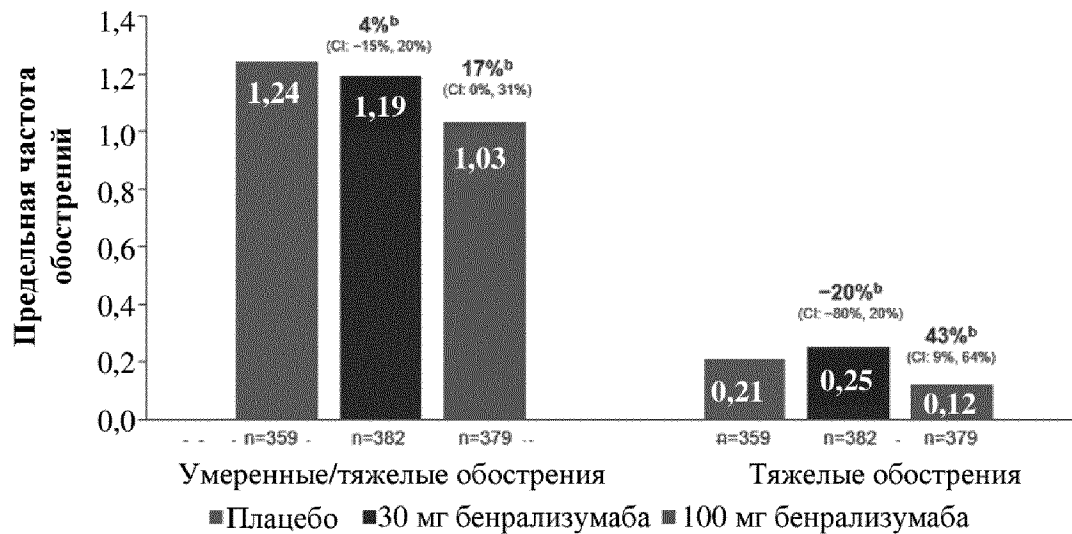


ФИГ. 9D

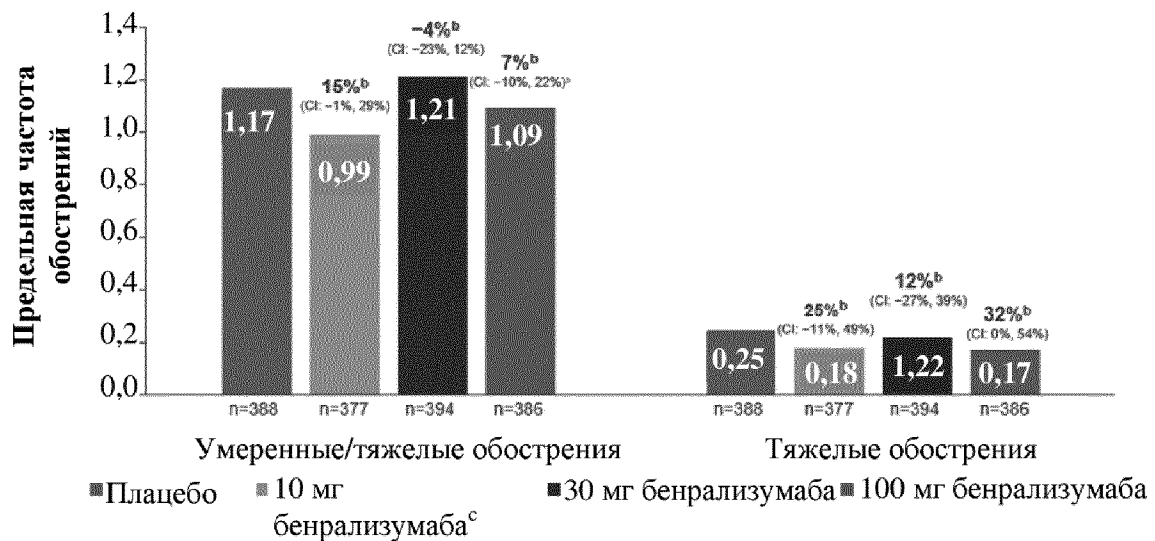


ФИГ. 10

ФИГ. 10А GALATHEA



ФИГ. 10В TERRANOVA



Пациенты с COPD и исходными значениями числа эозинофилов в крови ≥ 220 клеток/мкл^a

^aДля пациентов с исходными значениями числа эозинофилов в крови < 220 клеток/мкл какого-либо лечебного эффекта не наблюдалось; ^bотношение частоты при сравнении с плацебо. ^cПоправка на множественность сравнений в отношении дозы 10 мг не проводилась.

ФИГ. 11

