

(19)



**Евразийское
патентное
ведомство**

(21) **202291765** (13) **A1**

(12) **ОПИСАНИЕ ИЗОБРЕТЕНИЯ К ЕВРАЗИЙСКОЙ ЗАЯВКЕ**

(43) Дата публикации заявки
2023.08.11

(51) Int. Cl. *A61P 11/00* (2006.01)
C07K 16/24 (2006.01)

(22) Дата подачи заявки
2020.12.04

(54) **СПОСОБЫ ЛЕЧЕНИЯ COPD ПОСРЕДСТВОМ ВВЕДЕНИЯ АНТАГОНИСТА IL-33**

(31) **62/944,878; 62/964,966; 63/082,502**

(32) **2019.12.06; 2020.01.23; 2020.09.24**

(33) **US**

(86) **PCT/US2020/063404**

(87) **WO 2021/113707 2021.06.10**

(71) Заявитель:
**САНОФИ БАЙОТЕКНОЛОДЖИ
(FR); РИДЖЕНЕРОН
ФАРМАСЬЮТИКАЛЗ, ИНК. (US)**

(72) Изобретатель:

**Абдулай Раолат, Бодди Александр,
Лоу Сяодун, Дукович Дебора, Йессель
Андреас, Стодинджер Хериберт,
Тепер Ариэль (US), Гулауик Элен
(FR), Радди Марселла, Амин Никхил,
Харел Сайвен, Нивенс Чад, Ледерер
Дэвид (US)**

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

(57) Изобретение относится к способам лечения или предупреждения COPD и ассоциированных с ней состояний у пациента. Изобретение относится к способам, включающим введение нуждающемуся в этом субъекту терапевтической композиции, содержащей антагонист интерлейкина-33 (IL-33), такой как антитело к IL-33 или его антигенсвязывающий фрагмент.

202291765
A1

202291765

A1

ОПИСАНИЕ ИЗОБРЕТЕНИЯ

2420-574583EA/032

СПОСОБЫ ЛЕЧЕНИЯ COPD

ПОСРЕДСТВОМ ВВЕДЕНИЯ АНТАГОНИСТА ИЛ-33

РОДСТВЕННЫЕ ЗАЯВКИ

[0001] Данная заявка испрашивает приоритет предварительной заявки на патент США с серийными номерами 62/944878, поданной 6 декабря 2019 года, 62/964966, поданной 23 января 2020 года, и 63/082502, поданной 24 сентября 2020 года. Полное раскрытие каждой из вышеуказанных заявок таким образом включено в данный документ посредством ссылки во всей своей полноте.

ОБЛАСТЬ ТЕХНИКИ, К КОТОРОЙ ОТНОСИТСЯ ИЗОБРЕТЕНИЕ

[0002] Настоящее изобретение относится к лечению и/или предупреждению хронической обструктивной болезни легких (COPD) и связанных с ней состояний. В частности, настоящее изобретение относится к введению антагониста интерлейкина-33 (ИЛ-33) для лечения или предупреждения COPD и/или уменьшения количества явлений острого обострения COPD (AECOPD) у нуждающегося в этом пациента.

ПРЕДПОСЫЛКИ СОЗДАНИЯ ИЗОБРЕТЕНИЯ

[0003] Хроническая обструктивная болезнь легких (COPD) представляет собой гетерогенный синдром, ассоциированный с патологическим воспалительным иммунным ответом легкого на вредные частицы и газы. Хроническое воспаление вызывает структурные изменения, сужение мелких дыхательных путей и разрушение паренхимы легкого, что приводит к потере альвеолярных прикреплений к малым дыхательным путям и снижает эластическую тягу легких. Это приводит к прогрессирующей обструкции воздушного потока, которая является лишь частично обратимой или даже необратимой. Считается, что воспалительный компонент COPD охватывает много типов клеток, в том числе структурные клетки, Т-лимфоциты, нейтрофилы, макрофаги, а также их биологические продукты. У некоторых пациентов также может наблюдаться увеличение количества эозинофилов, Т-хелперов (Th) 2 или врожденных лимфоидных клеток группы 2, особенно при клиническом перекрытии с астмой. Основной причиной COPD является курение табака, но были выявлены и другие факторы, такие как загрязнение воздуха, воздействие, связанное с характером работы, и генетическая предрасположенность. К наиболее распространенным респираторным симптомам относятся хроническая одышка, кашель и/или выработка мокроты. Заболевание дополнительно усугубляется обострениями, особенно при тяжелой форме COPD. Чаще всего они возникают вследствие вирусных и бактериальных инфекций легких, которые запускают воспалительный ответ, разрушение тканей и, как результат, гипоксию. Обострения у пациентов с COPD связаны с быстрым прогрессированием заболевания (скоростью снижения функции легких с течением времени) и повышенным риском смертности. Среди пациентов с COPD распространены сопутствующие медицинские состояния, такие как сердечно-сосудистое заболевание, диабет, рак легких, дисфункция скелетных мышц, остеопороз, психологические

расстройства и метаболический синдром, и они проявляются в зависимости от спектра тяжести заболевания.

[0004] Хроническая обструктивная болезнь легких является широко распространенным, серьезным и прогрессирующим заболеванием, приводящим к значительной заболеваемости, смертности и экономическому бремени (Adeloye *et al.* Global and regional estimates of COPD prevalence: systematic review and meta-analysis. *J Glob Health.* 2015 Dec;5(2):020415; Guarascio *et al.* The clinical and economic burden of chronic obstructive pulmonary disease in the USA. *Clinicoecon. Outcomes Res.* 2013 Jun 17; 5:235-45). Только в США существует более 12 миллионов диагностированных пациентов, и ожидается, что заболеваемость COPD будет быстро расти по мере старения населения. COPD представляет собой прогрессирующее и частично обратимое или необратимое воспалительное заболевание легких, которое периодически сопровождается обострениями заболевания, приводящими к длительной инвалидизации и смертности. Ежегодно в мире имеет место около 3 миллионов смертельных исходов, связанных с COPD. Ожидается, что с ростом распространенности курения в развивающихся странах и старением населения в странах с высоким уровнем дохода распространенность будет расти, а количество смертельных исходов к 2030 году достигнет 4,5 миллиона.

[0005] При стандартном лечении COPD средней степени тяжести начинают с бронходилататоров (таких как мускариновые антагонисты (LAMA) длительного действия или β 2-агонисты (LABA) длительного действия), и по мере прогрессирования заболевания бронходилататоры комбинируют с другими лекарственными средствами, такими как ингаляционные кортикостероиды (ICS) и ингибиторы фосфодиэстеразы типа 4 (PDE-4) (рофлумиласт) (Aaron *et al.* Tiotropium in Combination with Placebo, Salmeterol, or Fluticasone-Salmeterol for Treatment of Chronic Obstructive Pulmonary Disease: a randomized trial. *Ann Intern Med.* 2007 Apr 17;146(8):545-55; Calverley *et al.* Roflumilast in symptomatic chronic obstructive pulmonary disease: two randomized clinical trials. *Lancet.* 2009 Aug 29;374(9691):685-94). Основные ограничения существующих средств для лечения COPD включают умеренную эффективность и риск респираторных инфекций. Пероральные или системные кортикостероиды оставляют в качестве запасных для лечения обострений, учитывая их неприемлемый долгосрочный профиль безопасности у пациентов с COPD. Ни одно одобренное терапевтическое средство не блокирует снижение объема форсированного выдоха за 1 секунду (FEV1) с течением времени или не модифицирует прогрессирующее течение такого заболевания, как COPD.

[0006] Таким образом, в растущей популяции пациентов с COPD продолжают существовать значительные неудовлетворенные медицинские потребности. Соответственно, в данной области техники существует потребность в новых целенаправленных терапевтических средствах для лечения и/или предупреждения COPD и/или уменьшения количества явлений острого обострения COPD (AECOPD).

КРАТКОЕ ОПИСАНИЕ ИЗОБРЕТЕНИЯ

[0007] В одном аспекте предусмотрен способ лечения хронической обструктивной

болезни легких (COPD) у нуждающегося в этом субъекта, включающий введение субъекту антитела или его антигенсвязывающего фрагмента, которые специфически связывают интерлейкин-33 (IL-33) и содержат три последовательности определяющих комплементарность участков тяжелой цепи (HCDR), предусматривающие последовательности под SEQ ID NO: 4, 6 и 8, и три последовательности определяющих комплементарность участков легкой цепи (LCDR), предусматривающие последовательности под SEQ ID NO: 12, 14 и 16. В одном аспекте предусмотрены антитело или его антигенсвязывающий фрагмент, которые специфически связывают интерлейкин-33 (IL-33) и содержат три последовательности определяющих комплементарность участков тяжелой цепи (HCDR), предусматривающие последовательности под SEQ ID NO: 4, 6 и 8, и три последовательности определяющих комплементарность участков легкой цепи (LCDR), предусматривающие последовательности под SEQ ID NO: 12, 14 и 16, для применения в лечении хронической обструктивной болезни легких (COPD) у нуждающегося в этом субъекта.

[0008] В определенных иллюстративных вариантах осуществления у субъекта улучшаются один или несколько ассоциированных с COPD параметров. В определенных иллюстративных вариантах осуществления один или более ассоциированных с COPD параметров выбраны из группы, состоящей из частоты в годовом исчислении выраженных обострений COPD (AECOPD) со степенью тяжести от умеренной до тяжелой, частоты в годовом исчислении тяжелых острых обострений COPD (AECOPD), объема форсированного выдоха за 1 секунду (FEV1), максимальной скорости выдоха (PEF), форсированной жизненной емкости легких (FVC), скорости форсированного выдоха (FEF) 25-75%, доли оксида азота в выдыхаемом воздухе (FeNO), частоты или дозировки лекарственного препарата для облегчения симптомов хронической обструктивной болезни легких (COPD), частоты или дозировки системного кортикостероида, частоты или дозировки антибиотика, количества проходимых шагов в сутки, частоты или дозировки перорального кортикостероида, насыщения кислородом в состоянии покоя и частоты дыхания в состоянии покоя. В определенных иллюстративных вариантах осуществления у субъекта улучшается параметр FEV1 до приема бронходилататора. В определенных иллюстративных вариантах осуществления у субъекта уменьшается частота в годовом исчислении AECOPD.

[0009] В определенных иллюстративных вариантах осуществления у субъекта улучшается балл оценки по одному или нескольким опросникам или оценкам, выбранным из группы, состоящей из теста для оценки COPD (CAT), респираторного опросника больницы Святого Георгия (SGRQ), инструментария для оценки обострений хронической обструктивной болезни легких (EXACT), оценки респираторных симптомов при COPD (E-RS), индекса массы тела, обструкции воздушного потока, одышки, индекса физической работоспособности (BODE) и европейского 5-параметрического опросника качества жизни (EQ-5D).

[0010] В определенных иллюстративных вариантах осуществления COPD

представляет собой COPD со степенью тяжести от умеренной до тяжелой, которая плохо контролируется фоновой терапией. В определенных иллюстративных вариантах осуществления фоновая терапия предусматривает терапию по меньшей мере двумя из следующих средств: β 2-адренергическим агонистом (LABA) длительного действия, мускариновым антагонистом (LAMA) длительного действия и ингаляционным кортикостероидом (ICS). В определенных иллюстративных вариантах осуществления фоновая терапия предусматривает LABAи LAMA. В определенных иллюстративных вариантах осуществления фоновая терапия предусматривает LABAи ICS. В определенных иллюстративных вариантах осуществления фоновая терапия предусматривает LAMAи ICS. В определенных иллюстративных вариантах осуществления фоновая терапия предусматривает терапию посредством LABA, LAMAи ICS.

[0011] В определенных иллюстративных вариантах осуществления антитело или его антигенсвязывающий фрагмент содержат вариабельный участок тяжелой цепи (HCVR), содержащий аминокислотную последовательность под SEQ ID NO: 2, и вариабельный участок легкой цепи (LCVR), содержащий аминокислотную последовательность под SEQ ID NO: 10. В определенных иллюстративных вариантах осуществления антитело содержит тяжелую цепь, содержащую аминокислотную последовательность под SEQ ID NO:18, и легкую цепь, содержащую аминокислотную последовательность под SEQ ID NO: 20 (также известное как SAR440340, REGN3500 или итепекимаб).

[0012] В определенных иллюстративных вариантах осуществления субъект характеризуется содержанием эозинофилов в крови, превышающим или равным приблизительно 250 клеток на мкл или менее 250 клеток на мкл до лечения. В определенных иллюстративных вариантах осуществления субъект характеризуется содержанием эозинофилов в крови, превышающим или равным приблизительно 250 клеток на мкл до лечения. В определенных иллюстративных вариантах осуществления субъект характеризуется содержанием эозинофилов в крови, превышающим или равным приблизительно 300 клеток на мкл или менее 300 клеток на мкл до лечения. В определенных иллюстративных вариантах осуществления субъект характеризуется содержанием эозинофилов в крови, превышающим или равным приблизительно 300 клеток на мкл до лечения. В определенных иллюстративных вариантах осуществления параметр FEV1 до приема бронходилататора улучшается. В определенных иллюстративных вариантах осуществления параметр FEV1 после приема бронходилататора улучшается. В определенных иллюстративных вариантах осуществления параметр FVC до приема бронходилататора улучшается.

[0013] В определенных иллюстративных вариантах осуществления субъект является активным курильщиком, ранее являлся курильщиком или является некурящим. В определенных иллюстративных вариантах осуществления субъект ранее являлся курильщиком. В определенных иллюстративных вариантах осуществления у ранее являвшегося курильщиком в анамнезе курения указано, что он выкуривал 10 или больше пачек сигарет в год. В определенных иллюстративных вариантах осуществления ранее

являвшийся курильщиком бросил курить по меньшей мере 6 месяцев назад. В определенных иллюстративных вариантах осуществления курильщик намеревается навсегда бросить курить.

[0014] В определенных иллюстративных вариантах осуществления у субъекта уменьшается частота в годовом исчислении явлений АЕСОРD со степенью тяжести от умеренной до тяжелой. В определенных иллюстративных вариантах осуществления уменьшается время до первого явления АЕСОРD со степенью тяжести от умеренной до тяжелой. В определенных иллюстративных вариантах осуществления параметр FEV1 до приема бронходилататора улучшается. В определенных иллюстративных вариантах осуществления параметр FEV1 после приема бронходилататора улучшается. В определенных иллюстративных вариантах осуществления параметр FVC до приема бронходилататора улучшается. В определенных иллюстративных вариантах осуществления уменьшается уровень эозинофилов в крови.

[0015] В определенных иллюстративных вариантах осуществления у субъекта уменьшается частота в годовом исчислении тяжелых явлений АЕСОРD. В определенных иллюстративных вариантах осуществления уменьшается время до первого тяжелого явления АЕСОРD. В определенных иллюстративных вариантах осуществления параметр FEV1 до приема бронходилататора улучшается. В определенных иллюстративных вариантах осуществления параметр FEV1 после приема бронходилататора улучшается. В определенных иллюстративных вариантах осуществления скорость снижения параметра FEV1 до приема бронходилататора уменьшается. В определенных иллюстративных вариантах осуществления скорость снижения параметра FEV1 после приема бронходилататора уменьшается. В определенных иллюстративных вариантах осуществления параметр FVC до приема бронходилататора улучшается. В определенных иллюстративных вариантах осуществления сохраняется функция легких или уменьшается снижение функции легких. В определенных иллюстративных вариантах осуществления уменьшается уровень эозинофилов в крови. В определенных иллюстративных вариантах осуществления субъект характеризуется высоким уровнем эозинофилов в крови и/или ранее являлся курильщиком.

[0016] В определенных иллюстративных вариантах осуществления антитело или его антигенсвязывающий фрагмент вводят в дозе от приблизительно 0,1 мг до приблизительно 600 мг, от приблизительно 100 мг до приблизительно 400 мг или приблизительно 300 мг. В определенных иллюстративных вариантах осуществления антитело или его антигенсвязывающий фрагмент вводят в дозе, составляющей приблизительно 300 мг.

[0017] В определенных иллюстративных вариантах осуществления антитело или его антигенсвязывающий фрагмент вводят раз в неделю (q1w), раз в две недели (q2w), раз в три недели (q3w), раз в четыре недели (q4w), раз в пять недель (q5w), раз в 6 недель (q6w), раз в семь недель (q7w) или раз в восемь недель (q8w). В определенных иллюстративных вариантах осуществления антитело или его антигенсвязывающий фрагмент вводят раз в две недели (q2w). В определенных иллюстративных вариантах осуществления антитело или его

антигенсвязывающий фрагмент вводят раз в четыре недели (q4w).

[0018] В определенных иллюстративных вариантах осуществления параметр FEV1 до приема бронходилататора улучшается в течение 4 недель после первого введения антитела или его антигенсвязывающего фрагмента. В определенных иллюстративных вариантах осуществления параметр FEV1 до приема бронходилататора сохраняется в ходе лечения.

[0019] В определенных иллюстративных вариантах осуществления антитело или его антигенсвязывающий фрагмент вводят подкожно. В определенных иллюстративных вариантах осуществления антитело или его антигенсвязывающий фрагмент вводят в виде двух инъекций. В определенных иллюстративных вариантах осуществления антитело или его антигенсвязывающий фрагмент вводят подкожно с применением автоинъектора, иглы и шприца или устройства для доставки в виде шприца-ручки.

[0020] В другом аспекте способ лечения хронической обструктивной болезни легких (COPD) у нуждающегося в этом субъекта включает введение субъекту начальной дозы, составляющей приблизительно 300 мг антитела или его антигенсвязывающего фрагмента, которые специфически связывают интерлейкин-33 (IL-33) и содержат три последовательности определяющих комплементарность участков тяжелой цепи (HCDR), предусматривающие последовательности под SEQ ID NO: 4, 6 и 8, и три последовательности определяющих комплементарность участков легкой цепи (LCDR), предусматривающие последовательности под SEQ ID NO: 12, 14 и 16, и одной или нескольких последующих доз, составляющих приблизительно 300 мг антитела или его антигенсвязывающего фрагмента.

[0021] В определенных иллюстративных вариантах осуществления антитело или его антигенсвязывающий фрагмент содержат вариабельный участок тяжелой цепи (HCVR), содержащий аминокислотную последовательность под SEQ ID NO: 2, и вариабельный участок легкой цепи (LCVR), содержащий аминокислотную последовательность под SEQ ID NO: 10.

[0022] В другом аспекте предусмотрен способ лечения хронической обструктивной болезни легких (COPD) со степенью тяжести от умеренной до тяжелой у нуждающегося в этом субъекта, включающий введение субъекту начальной дозы, составляющей приблизительно 300 мг антитела, которое специфически связывает интерлейкин-33 (IL-33), где антитело содержит тяжелую цепь, содержащую аминокислотную последовательность под SEQ ID NO: 18, и легкую цепь, содержащую аминокислотную последовательность под SEQ ID NO: 20, и одной или нескольких последующих доз, составляющих приблизительно 300 мг антитела, при этом антитело вводят подкожно раз в две недели. В другом аспекте предусмотрено антитело, которое специфически связывает интерлейкин-33 (IL-33), где антитело содержит тяжелую цепь, содержащую аминокислотную последовательность под SEQ ID NO: 18, и легкую цепь, содержащую аминокислотную последовательность под SEQ ID NO: 20, для применения в лечении хронической обструктивной болезни легких (COPD) со степенью тяжести от умеренной до тяжелой у нуждающегося в этом субъекта, где

антитело вводят субъекту в начальной дозе, составляющей приблизительно 300 мг, а затем вводят в одной или нескольких последующих дозах, составляющих приблизительно 300 мг, и при этом антитело вводят субъекту подкожно раз в две недели.

[0023] В другом аспекте предусмотрен способ лечения хронической обструктивной болезни легких (COPD) со степенью тяжести от умеренной до тяжелой у нуждающегося в этом субъекта, включающий введение субъекту начальной дозы, составляющей приблизительно 300 мг антитела, которое специфически связывает интерлейкин-33 (IL-33), где антитело содержит тяжелую цепь, содержащую аминокислотную последовательность под SEQ ID NO: 18, и легкую цепь, содержащую аминокислотную последовательность под SEQ ID NO: 20, и одной или нескольких последующих доз, составляющих приблизительно 300 мг антитела, где антитело вводят подкожно раз в четыре недели. В другом аспекте предусмотрено антитело, которое специфически связывает интерлейкин-33 (IL-33), где антитело содержит тяжелую цепь, содержащую аминокислотную последовательность под SEQ ID NO: 18, и легкую цепь, содержащую аминокислотную последовательность под SEQ ID NO: 20, для применения в лечении хронической обструктивной болезни легких (COPD) со степенью тяжести от умеренной до тяжелой у нуждающегося в этом субъекта, где антитело вводят субъекту в начальной дозе, составляющей приблизительно 300 мг, а затем вводят в одной или нескольких последующих дозах, составляющих приблизительно 300 мг, и при этом антитело вводят субъекту подкожно раз в четыре недели.

[0024] В определенных иллюстративных вариантах осуществления у субъекта улучшаются один или несколько ассоциированных с COPD параметров.

[0025] В определенных иллюстративных вариантах осуществления один или несколько ассоциированных с хронической обструктивной болезнью легких (COPD) параметров выбраны из группы, состоящей из частоты в годовом исчислении умеренных-тяжелых выраженных обострений COPD (AECOPD) со степенью тяжести от умеренной до тяжелой, объема форсированного выдоха за 1 секунду (FEV1), скорости снижения параметра FEV1, максимальной скорости выдоха (PEF), форсированной жизненной емкости (FVC), скорости форсированного выдоха (FEF) 25%-75%, фракции оксида азота в выдыхаемом воздухе (FeNO), частоты или дозировки лекарственного препарата для облегчения симптомов COPD, частоты или дозировки системного кортикостероида и частоты или дозировки антибиотика.

[0026] В определенных иллюстративных вариантах осуществления параметр FEV1 до приема бронходилататора улучшается. В определенных иллюстративных вариантах осуществления у субъекта уменьшается частота в годовом исчислении выраженных обострений COPD (AECOPD) со степенью тяжести от умеренной до тяжелой. В определенных иллюстративных вариантах осуществления у субъекта уменьшается частота в годовом исчислении тяжелых острых обострений AECOPD.

[0027] В определенных иллюстративных вариантах осуществления субъекту вводят по меньшей мере два дополнительных терапевтических средства. В определенных иллюстративных вариантах осуществления по меньшей мере два дополнительных

терапевтических средства выбраны из группы, состоящей из β 2-адренергического агониста длительного действия (LABA), мускаринового антагониста длительного действия (LAMA) и ингаляционного кортикостероида (ICS).

[0028] В определенных иллюстративных вариантах осуществления по меньшей мере два дополнительных терапевтических средства включают LABA и ICS. В определенных иллюстративных вариантах осуществления по меньшей мере два дополнительных терапевтических средства включают LAMA и ICS. В определенных иллюстративных вариантах осуществления субъекту вводят всего три дополнительных терапевтических средства, в том числе LABA, LAMA и ICS.

[0029] В другом аспекте предусмотрен способ уменьшения частоты в годовом исчислении обострений хронической обструктивной болезни легких (AECOPD) со степенью тяжести от умеренной до тяжелой у субъекта с хронической обструктивной болезнью легких (COPD) со степенью тяжести от умеренной до тяжелой, включающий введение субъекту начальной дозы, составляющей приблизительно 300 мг антитела или его антигенсвязывающего фрагмента, которые специфически связывают интерлейкин-33 (IL-33) и содержат три последовательности определяющих комплементарность участков тяжелой цепи (HCDR), предусматривающие последовательности под SEQ ID NO: 4, 6 и 8, и три последовательности определяющих комплементарность участков легкой цепи (LCDR), предусматривающие последовательности под SEQ ID NO: 12, 14 и 16, и одной или нескольких последующих доз, составляющих приблизительно 300 мг антитела или его антигенсвязывающего фрагмента. В другом аспекте предусмотрены антитело или его антигенсвязывающий фрагмент, которые специфически связывают интерлейкин-33 (IL-33) и содержат три последовательности определяющих комплементарность участков тяжелой цепи (HCDR), предусматривающие последовательности под SEQ ID NO: 4, 6 и 8, и три последовательности определяющих комплементарность участков легкой цепи (LCDR), предусматривающие последовательности под SEQ ID NO: 12, 14 и 16, для применения с целью уменьшения частоты в годовом исчислении обострений хронической обструктивной болезни легких (AECOPD) со степенью тяжести от умеренной до тяжелой у субъекта с хронической обструктивной болезнью легких (COPD) со степенью тяжести от умеренной до тяжелой, где указанное антитело или его антигенсвязывающий фрагмент вводят субъекту в начальной дозе, составляющей приблизительно 300 мг, а затем вводят в одной или нескольких последующих дозах, составляющих приблизительно 300 мг.

[0030] В определенных иллюстративных вариантах осуществления антитело или его антигенсвязывающий фрагмент содержат переменный участок тяжелой цепи (HCVR), содержащий аминокислотную последовательность под SEQ ID NO: 2, и переменный участок легкой цепи (LCVR), содержащий аминокислотную последовательность под SEQ ID NO: 10.

[0031] В другом аспекте предусмотрен способ уменьшения частоты в годовом исчислении обострений хронической обструктивной болезни легких (AECOPD) со степенью тяжести от умеренной до тяжелой у субъекта с хронической обструктивной

болезнью легких (COPD) со степенью тяжести от умеренной до тяжелой, включающий введение субъекту начальной дозы, составляющей приблизительно 300 мг антитела, которое специфически связывает интерлейкин-33 (IL-33), где антитело содержит тяжелую цепь, содержащую аминокислотную последовательность под SEQ ID NO: 18, и легкую цепь, содержащую аминокислотную последовательность под SEQ ID NO: 20, и одной или нескольких последующих доз, составляющих приблизительно 300 мг антитела, при этом антитело вводят подкожно раз в две недели. В другом аспекте предусмотрено антитело, которое специфически связывает интерлейкин-33 (IL-33), где антитело содержит тяжелую цепь, содержащую аминокислотную последовательность под SEQ ID NO: 18, и легкую цепь, содержащую аминокислотную последовательность под SEQ ID NO: 20, для применения с целью уменьшения частоты в годовом исчислении обострений хронической обструктивной болезни легких (AECOPD) со степенью тяжести от умеренной до тяжелой у субъекта с хронической обструктивной болезнью легких (COPD) со степенью тяжести от умеренной до тяжелой, где антитело вводят субъекту в начальной дозе, составляющей приблизительно 300 мг, а затем вводят в одной или нескольких последующих дозах, составляющих приблизительно 300 мг, и при этом антитело вводят подкожно раз в две недели.

[0032] В другом аспекте предусмотрен способ уменьшения частоты в годовом исчислении обострений хронической обструктивной болезни легких (AECOPD) со степенью тяжести от умеренной до тяжелой у субъекта с хронической обструктивной болезнью легких (COPD) со степенью тяжести от умеренной до тяжелой, включающий введение субъекту начальной дозы, составляющей приблизительно 300 мг антитела, которое специфически связывает интерлейкин-33 (IL-33), где антитело содержит тяжелую цепь, содержащую аминокислотную последовательность под SEQ ID NO: 18, и легкую цепь, содержащую аминокислотную последовательность под SEQ ID NO: 20, и одной или нескольких последующих доз, составляющих приблизительно 300 мг антитела, где антитело вводят подкожно раз в две недели, при этом субъект ранее являлся курильщиком. В другом аспекте предусмотрено антитело, которое специфически связывает интерлейкин-33 (IL-33), где антитело содержит тяжелую цепь, содержащую аминокислотную последовательность под SEQ ID NO: 18, и легкую цепь, содержащую аминокислотную последовательность под SEQ ID NO: 20, для применения с целью уменьшения частоты в годовом исчислении обострений хронической обструктивной болезни легких (AECOPD) со степенью тяжести от умеренной до тяжелой у субъекта, который ранее являлся курильщиком и имеет хроническую обструктивную болезнь легких (COPD) со степенью тяжести от умеренной до тяжелой, где антитело вводят субъекту в начальной дозе, составляющей приблизительно 300 мг, а затем вводят в одной или нескольких последующих дозах, составляющих приблизительно 300 мг, и при этом антитело вводят подкожно раз в две недели.

[0033] В другом аспекте предусмотрен способ уменьшения частоты в годовом исчислении обострений хронической обструктивной болезни легких (AECOPD) со степенью тяжести от умеренной до тяжелой у субъекта с хронической обструктивной

болезнью легких (COPD) со степенью тяжести от умеренной до тяжелой, включающий введение субъекту начальной дозы, составляющей приблизительно 300 мг антитела, которое специфически связывает интерлейкин-33 (IL-33), где антитело содержит тяжелую цепь, содержащую аминокислотную последовательность под SEQ ID NO: 18, и легкую цепь, содержащую аминокислотную последовательность под SEQ ID NO: 20, и одной или нескольких последующих доз, составляющих приблизительно 300 мг антитела, где антитело вводят подкожно раз в четыре недели. В другом аспекте предусмотрено антитело, которое специфически связывает интерлейкин-33 (IL-33), где антитело содержит тяжелую цепь, содержащую аминокислотную последовательность под SEQ ID NO: 18, и легкую цепь, содержащую аминокислотную последовательность под SEQ ID NO: 20, для применения с целью уменьшения частоты в годовом исчислении обострений хронической обструктивной болезни легких (AECOPD) со степенью тяжести от умеренной до тяжелой у субъекта с хронической обструктивной болезнью легких (COPD) со степенью тяжести от умеренной до тяжелой, где антитело вводят субъекту в начальной дозе, составляющей приблизительно 300 мг, а затем вводят в одной или нескольких последующих дозах, составляющих приблизительно 300 мг, и при этом антитело вводят подкожно раз в четыре недели.

[0034] В другом аспекте предусмотрен способ уменьшения частоты в годовом исчислении обострений хронической обструктивной болезни легких (AECOPD) со степенью тяжести от умеренной до тяжелой у субъекта с хронической обструктивной болезнью легких (COPD) со степенью тяжести от умеренной до тяжелой, включающий введение субъекту начальной дозы, составляющей приблизительно 300 мг антитела, которое специфически связывает интерлейкин-33 (IL-33), где антитело содержит тяжелую цепь, содержащую аминокислотную последовательность под SEQ ID NO: 18, и легкую цепь, содержащую аминокислотную последовательность под SEQ ID NO: 20, и одной или нескольких последующих доз, составляющих приблизительно 300 мг антитела, где антитело вводят подкожно раз в четыре недели, при этом субъект ранее являлся курильщиком. В другом аспекте предусмотрено антитело, которое специфически связывает интерлейкин-33 (IL-33), где антитело содержит тяжелую цепь, содержащую аминокислотную последовательность под SEQ ID NO: 18, и легкую цепь, содержащую аминокислотную последовательность под SEQ ID NO: 20, для применения с целью уменьшения частоты в годовом исчислении обострений хронической обструктивной болезни легких (AECOPD) со степенью тяжести от умеренной до тяжелой у субъекта, который ранее являлся курильщиком и имеет хроническую обструктивную болезнь легких (COPD) со степенью тяжести от умеренной до тяжелой, где антитело вводят субъекту в начальной дозе, составляющей приблизительно 300 мг, а затем вводят в одной или нескольких последующих дозах, составляющих приблизительно 300 мг, и при этом антитело вводят подкожно раз в четыре недели.

[0035] Вышеизложенные и другие признаки и преимущества настоящего изобретения будут в большей степени понятны из следующего подробного описания иллюстративных вариантов осуществления во взаимосвязи с прилагаемыми графическими

материалами.

КРАТКОЕ ОПИСАНИЕ ГРАФИЧЕСКИХ МАТЕРИАЛОВ

[0036] **На ФИГ. 1** графически изображено клиническое исследование, описанное в данном документе в примере 1, где представлено распределение пациентов, их рандомизация и результаты исследования, которое разработано для оценки эффективности, безопасности и переносимости SAR440340 у пациентов с хронической обструктивной болезнью легких (COPD) со степенью тяжести от умеренной до тяжелой. Звездочками отмечены временные точки лечения, которое состояло из двух инъекций по 1,5 мл каждого из SAR440340 или плацебо. Переменный период лечения определяли либо завершением 52-недельной продолжительности лечения, либо окончанием лечения последнего пациента, завершившего запланированное лечение (визит EOT), в зависимости от того, что наступало раньше. Все должны были пройти по меньшей мере 24 недели лечения. Визит в конце лечения (EOT) должен был состояться через 2 недели после последнего введения исследуемого медицинского продукта (IMP). Визит в конце исследования (EOT) должен был состояться через 20 недель после последнего введения IMP.

[0037] **На ФИГ. 2А - ФИГ. 2С** изображены характеристики заболевания на исходном уровне, относящиеся к анамнезу обострений. **На ФИГ. 2А** представлено количество умеренных или тяжелых острых обострений COPD (AECOPD) за последний год, основные данные. **На ФИГ. 2В** представлено количество умеренных AECOPD-обострений за последний год, основные данные. **На ФИГ. 2С** представлено количество тяжелых AECOPD-обострений за последний год, основные данные.

[0038] **На ФИГ. 3А - ФИГ. 3Е** изображены характеристики заболевания на исходном уровне, относящиеся к курению. **На ФИГ. 3А** представлен анамнез курения в группах плацебо и SAR440340. **На ФИГ. 3В** представлен статус курения в группах плацебо и SAR440340 в субпопуляциях с высокими уровнями эозинофилов в крови ($EOS \geq 250/\text{мм}^3$). **На ФИГ. 3Д** представлен статус курения в группах плацебо и SAR440340 в субпопуляциях с низкими уровнями эозинофилов в крови ($EOS < 250/\text{мм}^3$). **На ФИГ. 3С** представлено общее количество упаковок за год в группах плацебо и SAR440340. **На ФИГ. 3Е** представлено количество лет после прекращения курения у ранее являвшихся курильщиками в группе плацебо и SAR440340.

[0039] **На ФИГ. 4А - ФИГ. 4С** изображены характеристики заболевания на исходном уровне, относящиеся к фоновым лекарственным препаратам, из которых видно, что большинство пациентов были на режиме, предусматривающем ингаляционные кортикостероиды (ICS). **На ФИГ. 4А** представлена сводка по фоновым лекарственным препаратам в группах плацебо и SAR440340. **На ФИГ. 4В** представлено количество участников, задействованных в режиме, предусматривающем ICS, в группах плацебо и SAR440340. **На ФИГ. 4С** представлена дозировка ингаляционного кортикостероида у данных участников, задействованных в режиме, предусматривающем ICS.

[0040] **На ФИГ. 5А - ФИГ. 5С** изображены характеристики заболевания на исходном уровне, относящиеся к уровням эозинофилов в крови. **На ФИГ. 5А** представлены

уровни эозинофилов в крови на этапе скрининга. **На ФИГ. 5В** представлены уровни эозинофилов в крови на исходном уровне. **На ФИГ. 5С** представлено среднее содержание эозинофилов на исходном уровне у участников в группе плацебо, участников в группе лечения посредством SAR40340 и всех участников. **На ФИГ. 5С** также представлено среднее содержание эозинофилов в крови на исходном уровне для плацебо и SAR440340 и представлен процент участников с высокими или низкими уровнями эозинофилов на исходном уровне в ходе визита 2 по сравнению с их соответствующим содержанием эозинофилов на этапе скрининга в ходе визита 1.

[0041] **На ФИГ. 6** представлена частота в годовом исчислении АЕСОРD-обострений со степенью тяжести от умеренной до тяжелой в группах плацебо и группах лечения с помощью SAR440340. Лечение с помощью SAR440340 приводило к приблизительно 18% уменьшению АЕСОРD-обострений в комбинированной группе, которая включала участников как с высокими, так и с низкими уровнями эозинофилов.

[0042] **На ФИГ. 7А - ФИГ. 7В** изображена частота в годовом исчислении АЕСОРD-обострений со степенью тяжести от умеренной до тяжелой. **На ФИГ. 7А** представлено скорректированные в годовом исчислении АЕСОРD-обострения со степенью тяжести от умеренной до тяжелой у участников с низким содержанием эозинофилов в крови, EOS <250. **На ФИГ. 7В** представлена скорректированная в годовом исчислении частота АЕСОРD-обострений со степенью тяжести от умеренной до тяжелой у участников с высоким содержанием эозинофилов в крови, EOS \geq 250. Лечение с помощью SAR440340 приводило к схожему уменьшению количеств АЕСОРD-обострений независимо от содержания EOS на исходном уровне (низкое: 15% в сравнении с высоким: 20%).

[0043] **На ФИГ. 8** изображены результаты статистического анализа времени до первого АЕСОРD-обострения со степенью тяжести от умеренной до тяжелой в комбинированной группе субъектов с высоким и низким уровнем эозинофилов, которых либо лечили с помощью SAR440340, либо лечили посредством плацебо. Наблюдали относительное уменьшение на 17% времени до первого явления АЕСОРD со степенью тяжести от умеренной до тяжелой.

[0044] **На ФИГ. 9А - ФИГ. 9В** изображены результаты статистического анализа времени до первого АЕСОРD со степенью тяжести от умеренной до тяжелой. **На ФИГ. 9А** представлено время до первого АЕСОРD-обострения со степенью тяжести от умеренной до тяжелой в подгруппе с низким уровнем эозинофилов, EOS <250. **На ФИГ. 9В** представлено время до первого АЕСОРD-обострения со степенью тяжести от умеренной до тяжелой в подгруппе с высоким уровнем эозинофилов, EOS \geq 250.

[0045] **На ФИГ. 10** изображено среднее изменение, полученное методом наименьших квадратов, параметра FEV1 до приема BD от исходного уровня до недель 16-24 в группе плацебо и в группе лечения с помощью SAR40340 (высокий и низкий EOS). SAR440340 улучшало объем форсированного выдоха за 1 секунду (FEV1) до приема бронходилататора (до приема BD) на 60 мл.

[0046] **На ФИГ. 11** графически изображено среднее изменение параметра FEV1 до

приема ВД от исходного уровня до недели 48. SAR440340 оказывало быстрое и устойчивое влияние на параметр FEV1 до приема ВД.

[0047] **На ФИГ. 12А - ФИГ. 12В** изображено изменение параметра FEV1 до приема ВД от исходного уровня до недель 16-24 в подгруппах с высоким и низким уровнем эозинофилов. **На ФИГ. 12А** представлено изменение параметра FEV1 до приема ВД от исходного уровня до недель 16-24 относительно плацебо в группе с низким уровнем эозинофилов, EOS <250. **На ФИГ. 12В** представлено изменение параметра FEV1 до приема ВД от исходного уровня до недель 16-24 относительно плацебо в группе с высоким уровнем эозинофилов, EOS ≥250. SAR440340 улучшало параметр FEV1 до приема ВД на 110 мл в подгруппе с высоким EOS.

[0048] **На ФИГ. 13А - ФИГ. 13В** графически изображено среднее изменение параметра FEV1 до приема ВД от исходного уровня до недели 44 в случае группы с высоким уровнем эозинофилов (**ФИГ. 13В**) и до недели 48 в случае группы с низким уровнем эозинофилов (**ФИГ. 13А**). Лечение с помощью SAR440340 приводило к быстрому и устойчивому улучшению функции легких в подгруппе с высоким EOS.

[0049] **На ФИГ. 14А - ФИГ. 14В** изображено изменение параметра FEV1 после приема ВД от исходного уровня до недели 24 в комбинированной группе субъектов с высоким и низким уровнем эозинофилов, которых либо лечили с помощью SAR440340, либо лечили посредством плацебо. **На ФИГ. 14А** представлен параметр FEV1 после приема ВД, среднее относительно плацебо, на неделе 24. **На ФИГ. 14В** представлено среднее изменение после приема ВД от исходного уровня до недели 52 относительно плацебо. В группе SAR440340 наблюдали умеренный эффект на параметр FEV1 после приема ВД.

[0050] **На ФИГ. 15А - ФИГ. 15В** изображено изменение параметра FEV1 после приема ВД от исходного уровня до недели 24 в подгруппах с высоким и низким уровнем эозинофилов. **На ФИГ. 15А** представлен параметр FEV1 после приема ВД, неделя 24, в группе с низким уровнем эозинофилов, EOS <250. **На ФИГ. 15В** представлен параметр FEV1 после приема ВД, неделя 24, в группе с высоким уровнем эозинофилов, EOS ≥250. В подгруппе с высоким EOS наблюдали улучшение на 70 мл параметра FEV1 после приема ВД.

[0051] **На ФИГ. 16А - ФИГ. 16В** изображено среднее изменение параметра FEV1 от исходного уровня до недели 24. **На ФИГ. 16А** представлено среднее изменение параметра FEV1 от исходного уровня до недели 24 относительно плацебо в группе с низким уровнем эозинофилов, EOS <250. **На ФИГ. 16В** представлено среднее изменение параметра FEV1 от исходного уровня до недели 24 относительно плацебо в группе с высоким уровнем эозинофилов, EOS ≥250. SAR440340 демонстрировало тенденцию к раннему и стойкому улучшению параметра FEV1 после приема ВД в группе с высоким EOS.

[0052] **На ФИГ. 17А - ФИГ. 17В** изображена кумулятивная и представленная в годовом исчислении частота АЕСОРD-обострений со степенью тяжести от умеренной до тяжелой в комбинированной группе субъектов с высоким и низким уровнем эозинофилов, которых либо лечили с помощью SAR440340, либо лечили посредством плацебо. Данные

представлены как для активных (**ФИГ. 17В**), так и для ранее являвшихся курильщиками (**ФИГ. 17А**) в виде подгрупп. Лечение с помощью SAR440340 приводило к 42% уменьшению скорректированного в годовом исчислении количества АЕСОРD у ранее являвшихся курильщиками.

[0053] **На ФИГ. 18А - ФИГ. 18В** представлено изменение параметра FEV1 до приема BD от исходного уровня в комбинированной группе субъектов с высоким и низким уровнем эозинофилов, которых либо лечили с помощью SAR440340, либо лечили посредством плацебо. Данные представлены как для активных (**ФИГ. 18В**), так и для ранее являвшихся курильщиками (**ФИГ. 18А**) в виде подгрупп. SAR440340 обеспечивало улучшение на 90 мл параметра FEV1 до приема BD.

[0054] **На ФИГ. 19А - ФИГ. 19В** представлено изменение параметра FEV1 после приема BD от исходного уровня в комбинированной группе субъектов с высоким и низким уровнем эозинофилов, которых либо лечили с помощью SAR440340, либо лечили посредством плацебо. Данные представлены как для активных (**ФИГ. 19В**), так и для ранее являвшихся курильщиками (**ФИГ. 19А**) в виде подгрупп. SAR440340 обеспечивало улучшение параметра FEV1 после приема BD у ранее являвшихся курильщиками.

[0055] **На ФИГ. 20** изображена зависимость результатов по эффективности от статуса курения и уровня эозинофилов. Наибольшую эффективность в предупреждении АЕСОРD наблюдали у ранее являвшихся курильщиками, которых лечили с помощью SAR440340, независимо от уровня EOS.

[0056] **На ФИГ. 21** представлено изменение балла оценки по респираторному опроснику больницы Святого Георгия (SGRQ) относительно исходного уровня в комбинированной группе участников как с высоким, так и с низким уровнем эозинофилов, откуда видно, что по SGRQ не было изменений при лечении с помощью SAR440340.

[0057] **На ФИГ. 22А - ФИГ. 22В** изображено изменение по SGRQ относительно исходного уровня в подгруппах с высоким и низким уровнем эозинофилов, откуда видно, что SAR440340 обеспечивало улучшение по SGRQ в подгруппе с высоким уровнем эозинофилов. **На ФИГ. 22А** представлено изменение по SGRQ от исходного уровня до недели 52 в группе с низким уровнем эозинофилов, EOS <250. **На ФИГ. 22В** представлено изменение по SGRQ от исходного уровня до недели 36 в группе с высоким уровнем эозинофилов, EOS ≥250.

[0058] **На ФИГ. 23А - ФИГ. 23D** представлено изменение количества эозинофилов в крови от исходного уровня до недели 24. **На ФИГ. 23А** представлено среднее изменение количества эозинофилов в крови от исходного уровня до недели 52. **На ФИГ. 23В** представлено медианное изменение в процентах количества эозинофилов в крови от исходного уровня до недели 52. **На ФИГ. 23С** представлено изменение в процентах на неделе 24 относительно исходного уровня. Из этих данных видно, что лечение с помощью SAR440340 приводило к быстрому и стойкому уменьшению количества эозинофилов в крови с медианным изменением приблизительно -42%. **На ФИГ. 23D** представлено абсолютное изменение относительно исходного уровня (среднее изменение $-10^7/\text{мм}^3$) на

неделе 24.

[0059] **На ФИГ. 24А - ФИГ. 24В** изображено среднее и медианное изменение в процентах уровня IgE, откуда видно, что имело место незначительное уменьшение уровней IgE относительно исходного уровня в группе SAR440340. **На ФИГ. 24А** представлено среднее изменение уровня IgE. **На ФИГ. 24В** представлено медианное изменение в процентах уровня IgE.

[0060] **На ФИГ. 25А - ФИГ. 25В** изображено среднее изменение относительно исходного уровня по выбранным биомаркерам. Из этих данных видно значимое влияние лечения с помощью SAR440340 на IL-33, но не для sST2. **На ФИГ. 25А** представлено среднее изменение уровня общего IL-33. **На ФИГ. 25В** представлено среднее изменение уровня sST2.

[0061] **На ФИГ. 26А - ФИГ. 26В** изображены значения частоты в годовом исчислении явлений АЕСОРD со степенью тяжести от умеренной до тяжелой в подгруппах активных курильщиков по сравнению с ранее являвшимися курильщиками в популяции "начавших получать лечение". **На ФИГ. 26А** представлены не скорректированные и скорректированные в годовом исчислении явления АЕСОРD со степенью тяжести от умеренной до тяжелой у ранее являвшихся курильщиками. **На ФИГ. 26В** представлены скорректированные и не скорректированные в годовом исчислении явления АЕСОРD со степенью тяжести от умеренной до тяжелой у активных курильщиков. Лечение с помощью SAR440340 приводило к 42% уменьшению количества явлений АЕСОРD у ранее являвшихся курильщиками.

[0062] **На ФИГ. 27А - ФИГ. 27В** изображена частота в годовом исчислении явлений АЕСОРD со степенью тяжести от умеренной до тяжелой в категориях умеренной СОРD в сравнении с тяжелой СОРD в популяции "начавших получать лечение" (ИТТ), откуда видно, что при лечении не было значимой разницы в лечении по категориям СОРD. **На ФИГ. 27А** представлены скорректированные и не скорректированные в годовом исчислении явления АЕСОРD со степенью тяжести от умеренной до тяжелой при умеренной СОРD. **На ФИГ. 27В** представлены скорректированные и не скорректированные в годовом исчислении явления АЕСОРD со степенью тяжести от умеренной до тяжелой при тяжелой СОРD.

[0063] **На ФИГ. 28А - ФИГ. 28В** представлено среднее изменение параметра FEV1 до приема ВD от исходного уровня, в виде среднего, полученного методом LS, откуда видно, что SAR440340 улучшало параметр FEV1 до приема ВD на 60 мл. **На ФИГ. 28А** представлен параметр FEV1 до приема ВD в виде среднего, полученного методом LS, относительно РВО, неделя 16-24. **На ФИГ. 28В** представлен параметр FEV1 до приема ВD в виде среднего, полученного методом LS, относительно РВО, неделя 24.

[0064] **На ФИГ. 29А - ФИГ. 29В** изображено изменение параметра FEV1 до приема ВD от исходного уровня до недель 16-24, в виде среднего, полученного методом LS, при EOS в крови <250 и ≥ 250 в популяции ИТТ, откуда видно, что SAR440340 обеспечивало улучшение параметра FEV1 до приема ВD на 110 мл в подгруппе с высоким EOS. **На ФИГ. 29А** представлен параметр FEV1 до приема ВD в виде среднего, полученного методом LS,

относительно PBO, неделя 16-24, при EOS в крови <250 . **На ФИГ. 29В** представлен параметр FEV1 до приема BD в виде среднего, полученного методом LS, относительно PBO, неделя 16-24, при EOS в крови ≥ 250 .

[0065] **На ФИГ. 30А - ФИГ. 30В** представлено среднее изменение методом LS параметра FEV1 до приема BD от исходного уровня, в виде среднего, полученного методом LS, у активных курильщиков в сравнении с ранее являвшимися курильщиками в популяции ИТТ, откуда видно, что SAR440340 обеспечивало улучшение на 90 мл параметра FEV1 до приема BD. **На ФИГ. 30А** представлен параметр FEV1 до приема BD в виде среднего, полученного методом LS, относительно PBO, неделя 16-24, у ранее являвшихся курильщиками. **На ФИГ. 30В** представлен параметр FEV1 до приема BD в виде среднего, полученного методом LS, относительно PBO, неделя 16-24, у активных курильщиков.

[0066] **На ФИГ. 31А - ФИГ. 31В** представлено среднее изменение методом LS параметра FEV1 до приема BD от исходного уровня, в виде среднего, полученного методом LS, для категорий умеренной COPD в сравнении с тяжелой COPD в популяции ИТТ, откуда видно, что SAR440340 обеспечивало улучшение параметра FEV1 до приема BD у пациентов с низкой функцией легких. **На ФИГ. 31А** представлен параметр FEV1 до приема BD в виде среднего, полученного методом LS, относительно PBO, неделя 16-24, при умеренной COPD. **На ФИГ. 31В** представлен параметр FEV1 до приема BD в виде среднего, полученного методом LS, относительно PBO, неделя 16-24, при тяжелой COPD.

[0067] **На ФИГ. 32А - ФИГ. 32В** представлено изменение параметра FEV1 после приема BD от исходного уровня до недели 24, в виде среднего, полученного методом LS, в популяции ИТТ, откуда видно, что в группе SAR440340 имел место умеренный эффект на параметр FEV1 после приема BD. **На ФИГ. 32А** представлен параметр FEV1 после приема BD в виде среднего, полученного методом LS, относительно плацебо, на неделе 24. **На ФИГ. 32В** представлено среднее изменение методом LS от исходного уровня до недели 52 относительно плацебо.

[0068] **На ФИГ. 33А - ФИГ. 33В** представлено изменение параметра FEV1 после приема BD от исходного уровня до недели 24, в виде среднего, полученного методом LS, при EOS <250 и EOS ≥ 250 в популяции ИТТ, откуда видно, что в подгруппе с высоким EOS имело место улучшение на 70 мл параметра FEV1 после приема BD. **На ФИГ. 33А** представлен параметр FEV1 после приема BD, в виде среднего, полученного методом LS, относительно PBO, на неделе 24 при EOS <250 . **На ФИГ. 33В** представлен параметр FEV1 после приема BD, в виде среднего, полученного методом LS, относительно PBO, на неделе 24 при EOS ≥ 250 .

[0069] **На ФИГ. 34А - ФИГ. 34В** изображено среднее изменение методом LS параметра FEV1 после приема BD от исходного уровня, в виде среднего, полученного методом LS, у активных курильщиков в сравнении с ранее являвшимися курильщиками в популяции ИТТ, откуда видно, что SAR440340 обеспечивало улучшение параметра FEV1 после приема BD у ранее являвшихся курильщиками. **На ФИГ. 34А** представлен параметр FEV1 после приема BD в виде среднего, полученного методом LS, относительно PBO,

неделя 24, у ранее являвшегося курильщиком. На **ФИГ. 34В** представлен параметр FEV1 после приема BD в виде среднего, полученного методом LS, относительно PBO, неделя 24, у активного курильщика.

[0070] На **ФИГ. 35А - ФИГ. 35В** изображено среднее изменение методом LS параметра FEV1 после приема BD от исходного уровня, в виде среднего, полученного методом LS, для категорий умеренной COPD в сравнении с тяжелой COPD в популяции ИТТ, откуда видно, что SAR440340 обеспечивало улучшение параметра FEV1 после приема BD у пациентов с низкой функцией легких. На **ФИГ. 35А** представлен параметр FEV1 после приема BD в виде среднего, полученного методом LS, относительно PBO, неделя 24, при умеренной COPD. На **ФИГ. 35В** представлен параметр FEV1 после приема BD в виде среднего, полученного методом LS, относительно PBO, неделя 24, при тяжелой COPD.

[0071] На **ФИГ. 36А - ФИГ. 36В** изображено среднее изменение от исходного уровня для уровня FeNO до приема BD и после приема BD, откуда видно, что имело место уменьшение уровня FeNO.

[0072] На **ФИГ. 37** графически изображена популяция пациентов клинического исследования, описанного в примере 1. Все рандомизированные пациенты получали лечение. Количество прекративших участие в исследовании было низким. В периоде последующего наблюдения после лечения было 395 пациентов (95,9%).

[0073] На **ФИГ. 38А-ФИГ. 38Д** графически изображен эффект SAR440340 на уровне эозинофилов в крови. Данные представлены для медианного (**ФИГ. 38А**) и среднего (**ФИГ. 38В**) изменения в процентах эозинофилов у ранее являвшихся курильщиками и для медианного (**ФИГ. 38С**) и среднего (**ФИГ. 38Д**) изменения в процентах эозинофилов у активных курильщиков.

[0074] На **ФИГ. 39А-ФИГ. 39В** графически изображен эффект SAR440340 на параметр FEV1 до приема BD. Данные представлены для ранее являвшихся курильщиками (**ФИГ. 39А**), и для активных курильщиков (**ФИГ. 39В**), откуда видно, что у ранее являвшихся курильщиками SAR440340 обеспечивало улучшение параметра FEV1 до приема BD на 90 мл.

[0075] На **ФИГ. 40А - ФИГ. 40В** изображено среднее изменение уровня эозинофилов в крови у ранее являвшихся курильщиками в сравнении с активными курильщиками соответственно. Схожее воздействие наблюдали в обеих группах, но больший эффект наблюдали у ранее являвшихся курильщиками.

[0076] На **ФИГ. 41А - ФИГ. 41В** изображено среднее изменение уровня нейтрофилов у ранее являвшихся курильщиками в сравнении с активными курильщиками соответственно.

[0077] На **ФИГ. 42А - ФИГ. 42В** изображено среднее изменение уровня общего IL-33 у ранее являвшихся курильщиками в сравнении с активными курильщиками соответственно.

[0078] На **ФИГ. 43А - ФИГ. 43В** изображено среднее изменение уровня FeNO до приема бронходилататора (до приема BD) у ранее являвшихся курильщиками в сравнении

с активными курильщиками соответственно.

[0079] **На ФИГ. 44А - ФИГ. 44В** изображено среднее изменение уровня FeNO после приема бронходилататора (после приема BD) у ранее являвшихся курильщиками в сравнении с активными курильщиками соответственно.

[0080] **На ФИГ. 45А - ФИГ. 45В** изображено изменение в процентах в общей популяции и по подгруппе курильщиков. На **45А** изображен параметр FEV1 до приема BD. На **45В** изображен параметр FEV1 после приема BD.

[0081] **На ФИГ. 46** графически изображен процент уменьшения количества тяжелых АЕСОРD и со степенью тяжести от умеренной до тяжелой в ходе основного периода и периода после лечения, окончательные данные.

[0082] **На ФИГ. 47** графически изображен процент уменьшения количества АЕСОРD со степенью тяжести от умеренной до тяжелой и эффекты при условии до приема BD в ходе основного периода и периода после лечения, окончательные данные.

[0083] **На ФИГ. 48А - ФИГ. 48В** изображен параметр FEV1 после приема BD (**ФИГ. 48А**) и параметра FVC до приема BD (**ФИГ. 48В**) для основного периода и периода после лечения в общей популяции ITT.

[0084] **На ФИГ. 49А - ФИГ. 49В** изображен параметр FEV1 до приема BD в основном периоде и периоде после лечения для бывших и активных курильщиков соответственно.

[0085] **На ФИГ. 50А - ФИГ. 50В** изображен параметр FEV1 после приема BD в основном периоде и периоде после лечения для бывших и активных курильщиков соответственно.

[0086] **На ФИГ. 51** графически изображены данные PK/PD в ходе основного периода и периода после лечения по подгруппе курильщиков.

[0087] **На ФИГ. 52** графически изображены уровни эозинофилов в крови в ходе основного периода и периода после лечения по подгруппе курильщиков.

[0088] **На ФИГ. 53** графически изображены связанные с АЕСОРD клинические результаты у ранее являвшихся курильщиками в ходе основного периода лечения.

[0089] **На ФИГ. 54** подытожены результаты для избранных первичных и вторичных конечных точек по эффективности: модифицированные "начавшие получать лечение" (mITT); mITT с уровнем эозинофилов на исходном уровне, превышавшим или равным 250 мм³; mITT с уровнем эозинофилов на исходном уровне менее 250 мм³; для ранее являвшихся курильщиками и активных курильщиков.

[0090] **На ФИГ. 55** графически изображено время до первого АЕСОРD в популяции mITT.

[0091] **На ФИГ. 56** графически изображено время до первого АЕСОРD у ранее являвшихся курильщиками (левая секция) и активных курильщиков (права секция).

[0092] **На ФИГ. 57** графически изображено изменение от исходного уровня у параметра FEV1 до приема BD в популяции mITT. Красная штриховка, конечная точка: среднее для недель 26-24. Серая штриховка, переменный период лечения до недель 24-52.

В связи с переменным периодом лечения не все пациенты получали лечение после недели 24, что отражено в количестве пациентов в каждый момент времени.

[0093] **На ФИГ. 58** графически изображено изменение от исходного уровня у параметра FEV1 до приема BD у ранее являвшихся курильщиками в популяции mITT. Красная штриховка, конечная точка: среднее для недель 26-24. Серая штриховка, переменный период лечения до недель 24-52. В связи с переменным периодом лечения не все пациенты получали лечение после недели 24, что отражено в количестве пациентов в каждый момент времени.

[0094] **На ФИГ. 59** графически изображена функция легких с течением времени у активных курильщиков в виде изменения от исходного уровня у параметра FEV1 до приема BD в популяции mITT. Красная штриховка, конечная точка: среднее для недель 26-24. Серая штриховка, переменный период лечения до недель 24-52. В связи с переменным периодом лечения не все пациенты получали лечение после недели 24, что отражено в количестве пациентов в каждый момент времени.

[0095] **На ФИГ. 60** подытожены результаты по параметру FEV1 после приема BD на неделе 24 (mITT, эозинофилы на исходном уровне <250 или $\geq 250/\text{мм}^3$, ранее являвшиеся курильщиками/активные курильщики).

[0096] **На ФИГ. 61** графически изображена функция легких с течением времени в популяции mITT.

[0097] **На ФИГ. 62А - ФИГ. 62В** изображена функция легких с течением времени (параметр FEV1 после приема BD) у (**ФИГ. 62А**) ранее являвшихся курильщиками и (**ФИГ. 62В**) активных курильщиков. Красная штриховка, конечная точка: среднее для недель 26-24. Серая штриховка, переменный период лечения до недель 24-52. В связи с переменным периодом лечения не все пациенты получали лечение после недели 24, что отражено в количестве пациентов в каждый момент времени.

[0098] **На ФИГ. 63** графически изображено среднее изменение от исходного уровня содержания эозинофилов в крови ($10^9/\text{мл}$) в популяции для оценки безопасности.

[0099] **На ФИГ. 64** графически изображено изменение в процентах у параметра FEV1 до приема BD и параметра FEV1 после приема BD в общей популяции и по подгруппе курильщиков.

[00100] **На ФИГ. 65** графически изображены результаты сравнения РК данных и параметра FEV1 в популяция ITT.

[00101] **На ФИГ. 66** графически изображены результаты сравнения EOS и параметра FEV1 в популяция ITT.

[00102] **На ФИГ. 67А - ФИГ. 67D** изображены результаты по генетической связи для редкого варианта с акцепторной точкой сплайсинга rs146597587 у IL33. Аллель rs146597587:C был связан с (**ФИГ. 67А**) 46% уменьшением уровней общего белка IL-33 в сыворотке крови ($N=437$; $P=7 \times 10^{-39}$); (**ФИГ. 67В**) уменьшением стандартного отклонения (SD) на 0,26 единицы по содержанию эозинофилов в периферической крови ($N=549261$; мета-анализ, $P=6,3 \times 10^{-84}$); (**ФИГ. 67С**) 39% уменьшением риска астмы (68019 случаев и

335065 контролей; мета-анализ, $P=1,7 \times 10^{-20}$); и **(ФИГ. 67D)** 21% уменьшением риска COPD (22352 случая и 335065 контролей; мета-анализ, $P=0,0049$). CI обозначает доверительный интервал, COPD: хроническая обструктивная болезнь легких, GHS: Geisinger Health Service, OR: отношение шансов, SD: стандартное отклонение, SE: стандартная ошибка, и UKB: исследование UK Biobank.

[00103] **На ФИГ. 68** представлена связь между распространенным регуляторным вариантом IL33 (rs992969; рабочий аллель: G) и риском развития астмы и COPD в исследованиях UK Biobank и GHS.

[00104] **На ФИГ. 69** представлены результаты анализа менделевской рандомизации (MR) между уровнями растворимого рецептора IL-33 (sIL-33R) и риском развития астмы и COPD.

[00105] **На ФИГ. 70** изображена совокупная связь между двумя распространенными регуляторными вариантами IL33 (rs992969) и IL1RL1 (rs1420101; рабочий аллель: T) и риском развития астмы и COPD в исследованиях UK Biobank и GHS. Совокупный эффект оценивали путем тестирования связи между оценкой в баллах генетического риска (GRS, определяемой для каждого индивидуума как общее количество минорных аллелей у двух вариантов; диапазон от 0 до 4) и статусом заболевания по типу случай-контроль с применением логистической регрессии. GRS выражали как количественный признак (диапазон от 0 до 4; тест тренда), а также как бинарный признак, сравнивая индивидуумов с GRS 1 относительно GRS 0, GRS 2 относительно GRS 0 и GRS 3 или 4 относительно GRS 0. CI обозначает доверительный интервал, COPD: хроническая обструктивная болезнь легких, GHS: Geisinger Health Service, OR: отношение шансов, и UKB: исследование UK Biobank.

[00106] **На ФИГ. 71** схематически изображен план исследования, на котором показаны ранее являвшиеся курильщиками согласно плану исследования 3-й фазы AERIFY-1 и AERIFY-2 (когорты ранее являвшихся курильщиками). SC: подкожный; Q2W: раз в две недели; Q4W: раз в четыре недели; ICS: ингаляционные кортикостероиды; LABA: β_2 -адренергический агонист длительного действия, LAMA: мускариновый антагонист длительного действия.

[00107] **На ФИГ. 72** схематически показан план исследования 3-й фазы AERIFY-2, на котором показана когорта активных курильщиков. SC: подкожный; Q2W: раз в две недели; ICS: ингаляционные кортикостероиды; LABA: β_2 -адренергический агонист длительного действия, LAMA: мускариновый антагонист длительного действия.

ПОДРОБНОЕ ОПИСАНИЕ

[00108] Перед описанием настоящего изобретения необходимо понимать, что настоящее изобретение не ограничивается конкретными описанными способами и условиями экспериментов, поскольку такие способы и условия могут варьироваться. Также необходимо понимать, что терминология, используемая в данном документе, предназначена лишь для описания конкретных вариантов осуществления и не предполагает

ограничительный характер, поскольку объем настоящего изобретения будет ограничиваться лишь прилагаемой формулой изобретения.

[00109] Если не определено иное, все технические и научные термины, используемые в данном документе, имеют такое же значение, которое обычно понимается специалистом в данной области техники, к которой относится настоящее изобретение.

[00110] Используемое в данном документе выражение "приблизительно", при использовании со ссылкой на конкретное описываемое числовое значение, означает, что значение может отличаться от описываемого значения не более чем на 1%. Например, используемое в данном документе выражение "приблизительно 100" включает 99 и 101 и все значения между ними (например, 99,1, 99,2, 99,3, 99,4 и т. д.).

[00111] Используемые в данном документе термины "лечить", "лечение" или т. п. означают облегчать симптомы, устранять причинность симптомов, либо на временной, либо на постоянной основе, или предупреждать или замедлять проявление симптомов указанного нарушения или состояния (например, для предупреждения обострения одного или нескольких симптомов COPD).

[00112] Хотя любые способы и материалы, подобные или эквивалентные тем, которые описаны в данном документе, можно использовать при реализации настоящего изобретения на практике, ниже описаны типичные способы и материалы. Все публикации, упомянутые в данном документе, включены в данный документ посредством ссылки в полном объеме.

Способы уменьшения частоты возникновения обострений COPD

[00113] Предусмотрены способы уменьшения частоты возникновения обострений COPD у нуждающегося в этом субъекта, включающие введение фармацевтической композиции, содержащей антагонист интерлейкина-33 (IL-33). Согласно определенным вариантам осуществления антагонист IL-33 представляет собой антитело или его антигенсвязывающий фрагмент, которые специфически связываются с IL-33. В данном документе описаны иллюстративные антитела к IL-33, которые можно применять в контексте способов, представленных в настоящем изобретении.

[00114] В одном аспекте субъекта идентифицируют как имеющего "легкую", "умеренную", "тяжелую" или "очень тяжелую" COPD, если субъект получает такой диагноз от врача на основании **Ошибка! Переменная документа не указана.**). В данных аспектах COPD субъекта классифицируют по тяжести ограничения дыхательных путей по результатам тестирования с помощью параметра FEV₁ после приема бронходилататора. COPD субъекта классифицируют как "легкая" с помощью системы классификации GOLD, если параметр FEV₁ субъекта превышает или равен 80% от прогнозируемого параметра FEV₁. Прогнозируемое значение для параметра FEV₁ основано на значении параметра FEV₁ для среднестатистического человека того же возраста, расы, роста и пола со здоровыми легкими. COPD субъекта классифицируют как "умеренная" по системе классификации GOLD, если параметр FEV₁ субъекта превышает или равен 50% от прогнозируемого параметра FEV₁, но меньше 80% от прогнозируемого параметра FEV₁.

COPD субъекта классифицируют как “тяжелая” по системе классификации GOLD, если параметр FEV₁ субъекта превышает или равен 30% от прогнозируемого параметра FEV₁, но меньше 50% от прогнозируемого параметра FEV₁. COPD субъекта классифицируют как “очень тяжелая” по системе классификации GOLD, если параметр FEV₁ субъекта меньше 30% от прогнозируемого параметра FEV₁.

[00115] В другом аспекте предусмотрены способы уменьшения частоты возникновения или рецидива COPD или обострения COPD у нуждающегося в этом субъекта, включающие введение фармацевтической композиции, содержащей антагонист IL-33. Предусмотрена фармацевтическая композиция, содержащая антагонист IL-33, для применения с целью уменьшения частоты возникновения или рецидива COPD или обострения COPD у нуждающегося в этом субъекта. Используемое в данном документе выражение “обострение COPD” означает увеличение тяжести и/или частоты и/или продолжительности одного или нескольких симптомов или проявлений COPD. Выражение “обострение COPD” также включает любое ухудшение состояния дыхательной системы субъекта, которое требует терапевтического вмешательства или подлежит лечению с помощью терапевтического вмешательства по поводу COPD (такого как, например, лечение стероидами, лечение антибиотиками, лечение ингаляционными кортикостероидами, госпитализация и т. д.). В некоторых вариантах осуществления умеренные обострения определяют как явления AECOPD, при которых необходимы либо системные кортикостероиды (такие как внутримышечные, внутривенные или пероральные) и/либо лечение антибиотиками. В некоторых вариантах осуществления тяжелые обострения определяют как явления AECOPD, требующие госпитализации, обращения за неотложной медицинской помощью или приводящие к смертельному исходу. Согласно определенным вариантам осуществления, частота в годовом исчислении умеренных-тяжелых острых обострений COPD (AECOPD) со степенью тяжести от умеренной до тяжелой включает умеренные обострения и тяжелые обострения.

[00116] “Уменьшение частоты возникновения или рецидива” обострения COPD означает, что у субъекта, который получал фармацевтические композиции по настоящему изобретению, наблюдается меньше обострений COPD (т. е. меньше на по меньшей мере одно обострение) после лечения, чем до лечения, или не наблюдаются обострения COPD в течение по меньшей мере 4 недель (например, 4, 6, 8, 12, 14 или более недель) после начала лечения фармацевтической композицией по настоящему изобретению. “Уменьшение частоты возникновения или рецидива” обострения COPD альтернативно означает, что после введения фармацевтической композиции по настоящему изобретению вероятность того, что субъект испытает обострение COPD, снижается на по меньшей мере 10% (например, 10%, 15%, 20%, 25%, 30%, 35%, 40%, 45%, 50% или больше) по сравнению с субъектом, который не получал фармацевтической композиции по настоящему изобретению.

[00117] Предусмотрены способы уменьшения частоты возникновения обострений COPD у нуждающегося в этом субъекта, включающие введение субъекту

фармацевтической композиции, содержащей антагонист ПЛ-33, а также введение субъекту одной или нескольких поддерживающих доз второго и третьего контролирующего препарата, например, бета-агониста (LABA) длительного действия, мускаринового антагониста длительного действия (LAMA) и ингаляционного кортикостероида (ICS). Предусмотрена фармацевтическая композиция, содержащая антагонист ПЛ-33, для применения в комбинации с одной или несколькими поддерживающими дозами второго или второго и третьего контролирующего препарата, например бета-агониста (LABA) длительного действия, мускаринового антагониста длительного действия (LAMA) и ингаляционного кортикостероида (ICS), для уменьшения частоты возникновения обострений COPD у нуждающегося в этом субъекта. Предусмотрена комбинация фармацевтической композиции, содержащей антагонист ПЛ-33, и одной или нескольких поддерживающих доз второго или второго и третьего контролирующего препарата, например бета-агониста (LABA) длительного действия, мускаринового антагониста длительного действия (LAMA) и ингаляционного кортикостероида (ICS), для применения с целью уменьшения частоты возникновения обострений COPD у нуждающегося в этом субъекта.

[00118] Подходящие LABA включают без ограничения салметерол (например, Serevent®), формотерол (например, Foradil®, Perforomist®), индакатерол (например, Arcapta®), арформотерол (например, Brovana®), олодатерол (например, Stiverdi®) и т. п.

[00119] Подходящие ICS включают без ограничения флутиказон (например, флутиказона пропионат, например, Flovent®), будесонид, мометазон (например, мометазона фуруат, например, Asmanex®), флунизолид (например, Aerobid®), дексаметазона ацетат/фенобарбитал/теофиллин (например, Azmacort®), беклометазона дипропионат HFA (Qvar®) и т. п.

[00120] Подходящие LAMA включают без ограничения бромид тиотропия (например, Spiriva®), бромид аклидиния (например, Eklira®, Tudorza®), бромид гликопиррония (например, Seebri®), умеклидиний (например, Incuse®) и т. п.

[00121] Подходящие комбинации LAMA и LABA включают без ограничения умеклидиний и вилантерол (например, Anoro), олодатерол и тиотропий (например, Stiolto), индакатерол и гликопирролат (например, Utibron) и гликопирролат и формотерол (например, Bevespi).

[00122] Предусмотрены способы уменьшения частоты возникновения обострений COPD у нуждающегося в этом субъекта, включающие введение фармацевтической композиции, содержащей антагонист ПЛ-33, субъекту, а также введение субъекту одного или нескольких лекарственных препаратов, облегчающих дыхание, для устранения или уменьшения одного или нескольких ассоциированных с COPD симптомов. Предусмотрена фармацевтическая композиция, содержащая антагонист ПЛ-33, для применения в комбинации с одним или несколькими лекарственными препаратами, облегчающими дыхание, для устранения или уменьшения одного или нескольких симптомов, ассоциированных с COPD, для уменьшения частоты возникновения обострений COPD у

нуждающегося в этом субъекта. Предусмотрена комбинация, включающая фармацевтическую композицию, содержащую антагонист ПЛ-33, и один или несколько лекарственных препаратов, облегчающих дыхание, для устранения или уменьшения одного или нескольких симптомов, ассоциированных с COPD, для применения с целью уменьшения частоты возникновения обострений COPD у нуждающегося в этом субъекта. Подходящие лекарственные препараты, облегчающие дыхание, включают без ограничения быстродействующие агонисты бета2-адренергических рецепторов, такие как, например, альбутерол/сальбутамол или левалбутерол/левосальбутамол (в том числе ипратропий или комбинации ипратропия/короткодействующих β -агонистов (SABA)).

Способы улучшения ассоциированных с COPD параметров

[00123] Предусмотрены способы улучшения одного или нескольких ассоциированных с COPD параметров (также называемых в данном документе “модифицирующими COPD” или “модифицирующими заболевание”) у нуждающегося в этом субъекта, где способы включают введение субъекту фармацевтической композиции, содержащей антагонист ПЛ-33. Предусмотрена фармацевтическая композиция, содержащая антагонист ПЛ-33, для применения с целью улучшения одного или нескольких ассоциированных с COPD параметров у нуждающегося в этом субъекта. Уменьшение частоты возникновения обострения COPD (как описано выше) может быть взаимосвязано с улучшением одного или нескольких ассоциированных с COPD параметров; однако такая взаимосвязь не обязательно наблюдается во всех случаях.

[00124] Примеры “ассоциированных с COPD параметров” включают без ограничения одно или любую комбинацию из следующих: (1) частоту в годовом исчислении умеренных-тяжелых АЕСОPD; (2) частоту в годовом исчислении тяжелых АЕСОPD; (3) относительное абсолютное изменение относительно исходного уровня (например, на неделе 52) объема форсированного выдоха за 1 секунду (FEV1) до приема бронходилататора, (4) относительное абсолютное изменение относительно исходного уровня (например, на неделе 24) объема форсированного выдоха за 1 секунду (FEV1) до приема бронходилататора; (5) относительное абсолютное изменение относительно исходного уровня (например, на неделе 52) объема форсированного выдоха за 1 секунду (FEV1) после приема бронходилататора; (6) относительное процентное изменение относительно исходного уровня (например, на неделе 24 и 52) объема форсированного выдоха за 1 секунду (FEV1) до приема бронходилататора; (7) относительное процентное изменение относительно исходного уровня (например, на неделе 24) объема форсированного выдоха за 1 секунду (FEV1) после приема бронходилататора; (8) относительную скорость снижения параметра (например, углового коэффициента) объема форсированного выдоха за 1 секунду (FEV1) до и/или после приема бронходилататора; (9) время до первого умеренного или тяжелого АЕСОPD; (10) изменение относительно исходного уровня балла оценки согласно инструментарию по оценке обострения COPD (EXACT) (например, на неделе 24); (11) изменение относительно исходного уровня баллов оценки респираторных симптомов при COPD (E-RS) (например, на неделе 24); (12)

изменение относительно исходного уровня баллов оценки по респираторному опроснику больницы Святого Георгия (SGRQ) (например, на неделе 24); (13) изменение относительно исходного уровня баллов оценки по европейскому 5-параметрическому опроснику качества жизни (EQ-5D) (например, на неделе 24); (14) частоту АЕСОРD со степенью тяжести от умеренной до тяжелой; (15) изменение относительно исходного уровня до недель 16-24 форсированной жизненной емкости (FVC); (16) изменение относительно исходного уровня баллов оценки по модифицированному опроснику Британского медицинского научного общества (mMRC) (например, на неделе 24); (17) изменение относительно исходного уровня баллов оценки по опроснику о качестве жизни, обусловленном состоянием здоровья (HRQOL) (например, на неделе 24); (18) изменение относительно исходного уровня баллов оценки индекса массы тела, обструкции воздушного потока, одышки, физической работоспособности (BODE) (например, на неделе 24); (19) изменение относительно исходного уровня количества проходимых шагов в сутки (например, на неделе 24); (20) количество суток на пероральных кортикостероидах; (21) количество суток на антибиотиках; (22) изменение относительно исходного уровня насыщения кислородом в состоянии покоя (например, на неделе 24); (23) изменение относительно исходного уровня частоты дыхания в состоянии покоя (например, на неделе 24); (24) сохранение функции легких (например, относительно отсутствия лечения или лечения плацебо); и (25) уменьшение снижения функции легких (например, относительно отсутствия лечения или лечения плацебо).

[00125] “Улучшение ассоциированного с COPD параметра” означает увеличение относительно исходного уровня параметра FEV1 или времени до первого умеренного или тяжелого АЕСОРD и/или снижение относительно исходного уровня частоты АЕСОРD. Используемый в данном документе термин “исходный уровень” по отношению к ассоциированному с COPD параметру означает числовую величину ассоциированного с COPD параметра у пациента до или в течение всего периода введения фармацевтической композиции, содержащей антагонист IL-33.

[00126] Чтобы определить, “улучшился ли” ассоциированный с COPD параметр, параметр измеряют количественно на исходном уровне и во временной точке после введения фармацевтической композиции, описанной в данном документе. Например, ассоциированный с COPD параметр можно измерять в день 1, день 2, день 3, день 4, день 5, день 6, день 7, день 8, день 9, день 10, день 11, день 12, день 14 или на неделе 3, неделе 4, неделе 5, неделе 6, неделе 7, неделе 8, неделе 9, неделе 10, неделе 11, неделе 12, неделе 13, неделе 14, неделе 15, неделе 16, неделе 17, неделе 18, неделе 19, неделе 20, неделе 21, неделе 22, неделе 23, неделе 24 или дольше после первичного лечения фармацевтической композицией. Различие между величиной параметра в определенной временной точке после начала лечения и величиной параметра на исходном уровне используют для установления того, произошло ли “улучшение” ассоциированного с COPD параметра (например, увеличение или снижение, в зависимости от ситуации, в зависимости от конкретного параметра, измерение которого осуществляют).

[00127] Термины “получать” или “получение”, используемые в данном документе, относятся к получению во владение физического объекта или величины, например, числовой величины, “непосредственным получением” или “опосредованным получением” физического объекта или величины, таких как ассоциированный с COPD параметр. “Непосредственное получение” означает осуществление способа (например, осуществление синтетического или аналитического способа) с получением физического объекта или величины. “Опосредованное получение” относится к получению физического объекта или величины от другой стороны или источника (например, лаборатории третьей стороны, которая непосредственно получила физический объект или величину). Непосредственное получение физического объекта включает осуществление способа, который предусматривает физическое изменение физического вещества, например, исходного материала. Иллюстративные изменения включают получение физического объекта из двух или более исходных материалов, разрезание или фрагментацию вещества, отделение или очистку вещества, объединение двух или более отдельных объектов в смесь, осуществление химической реакции, которая включает разрыв или образование ковалентной или нековалентной связи. Непосредственное получение величины включает осуществление способа, который предусматривает физическое изменение образца или другого вещества, например, осуществление аналитического способа, который предусматривает физическое изменение вещества, например, образца, анализа или реагента (иногда обозначаемое в данном документе как “физический анализ”).

[00128] Информация, которую приобретают непосредственно, может быть представлена в форме отчета, например, представленного в бумажной или электронной форме, например, из базы данных или приложения в онлайн режиме (“App”). Отчет или информация может быть представлена, например, учреждением здравоохранения, таким как больница или клиника; или медицинским работником, таким как врач или медицинская сестра.

[00129] Объем форсированного выдоха за 1 секунду (FEV1). Согласно определенным вариантам осуществления, введение пациенту антагониста IL-33 приводит к увеличению объема форсированного выдоха за 1 секунду (FEV1) относительно исходного уровня. Способы измерения FEV1 известны из уровня техники. Например, для измерения FEV1 у пациента можно использовать спирометр, который соответствует рекомендациям Американского торакального общества (ATS)/Европейского респираторного общества (ERS) 2005 года. В качестве руководства можно использовать стандартизацию спирометрии согласно ATS/ERS. Спирометрию, как правило, проводят с 6 до 10 часов утра после воздержания от приема альбутерола в течение по меньшей мере 6 часов. Легочные функциональные тесты, как правило, выполняют в положении пациента сидя, а наибольшую величину записывают в качестве FEV1 (в литрах).

[00130] Настоящее изобретение включает терапевтические способы, которые в результате приводят к увеличению параметра FEV1 относительно исходного уровня на по меньшей мере 0,01 л на неделе 24 после начала лечения фармацевтической композицией,

содержащей антагонист к IL-33. Настоящее изобретение включает фармацевтическую композицию, содержащую антагонист к IL-33, для применения с целью увеличения параметра FEV1 относительно исходного уровня на по меньшей мере 0,01 л на неделе 24 после начала лечения указанной фармацевтической композицией. Например, введение антагониста IL-33 вызывает увеличение параметра FEV1 относительно исходного уровня на приблизительно 0,01 л, 0,02 л, 0,03 л, 0,04 л, 0,05 л, 0,10 л, 0,12 л, 0,14 л, 0,16 л, 0,18 л, 0,20 л, 0,22 л, 0,24 л, 0,26 л, 0,28 л, 0,30 л, 0,32 л, 0,34 л, 0,36 л, 0,38 л, 0,40 л, 0,42 л, 0,44 л, 0,46 л, 0,48 л, 0,50 л или больше на неделе 24.

[00131] Форсированная жизненная емкость (FVC). Согласно определенным вариантам осуществления, введение пациенту антагониста IL-33 в результате приводит к увеличению параметра FVC (форсированной жизненной емкости) относительно исходного уровня. Способы измерения параметра FVC известны из уровня техники. Например, для измерения параметра FVC у пациента можно использовать спирометр, который соответствует рекомендациям Американского торакального общества (ATS)/Европейского респираторного общества (ERS) 2005 года. В качестве руководства можно использовать стандартизацию спирометрии согласно ATS/ERS. Спирометрию, как правило, проводят с 6 до 10 часов утра после воздержания от приема альбутерола в течение по меньшей мере 6 часов. Легочные функциональные пробы, как правило, проводят в положении сидя, а наибольшую величину записывают в качестве параметра FVC (в литрах).

[00132] FEF25-75%. Согласно определенным вариантам осуществления, введение пациенту антагониста IL-33 в результате приводит к увеличению FEF25-75% (скорость форсированного выдоха между 25% и 75%) относительно исходного уровня. Способы измерения FEF известны из уровня техники. Например, для измерения FEV1 у пациента можно использовать спирометр, который соответствует рекомендациям Американского торакального общества (ATS)/Европейского респираторного общества (ERS) 2005 года. Параметр FEF25-75% представляет собой скорость (в литрах в секунду), с которой человек может высвободить среднюю половину своего воздуха во время максимального выдоха (т. е. форсированная жизненная емкость или FVC). Параметр относится к среднему потоку от точки, в которой 25 процентов FVC было выдохнуто, до точки, в которой 75 процентов FVC было выдохнуто. Параметр FEF25-75% субъекта предоставляет информацию о функции мелких дыхательных путей, такую как степень заболевания и/или воспаления мелких дыхательных путей. Изменение параметра FEF25-75% представляет собой ранний показатель обструктивной болезни легких. В определенных вариантах осуществления улучшение и/или увеличение параметра FEF25-75% представляет собой улучшение на по меньшей мере 10%, 25%, 50% или больше по сравнению с исходным уровнем. В определенных вариантах осуществления способы по настоящему изобретению обеспечивают достижение нормальных значений FEF25-75% у субъекта (например, значений в диапазоне от 50-60% и до 130% от среднего значения).

[00133] Настоящее изобретение включает терапевтические способы, которые в результате приводят к снижению AECOPD относительно исходного уровня на по меньшей

мере 5% на неделе 24 после начала лечения фармацевтической композицией, содержащей антагонист к ПЛ-33. Настоящее изобретение включает фармацевтическую композицию, содержащую антагонист к ПЛ-33, для применения с целью снижения АЕСОРД относительно исходного уровня на по меньшей мере 5% на неделе 24 после начала лечения указанной фармацевтической композицией. Например, в соответствии с настоящим изобретением, введение антагониста ПЛ-33 нуждающемуся в этом субъекту вызывает снижение АЕСОРД относительно исходного уровня на приблизительно 5%, на приблизительно 10%, на приблизительно 15%, на приблизительно 20%, на приблизительно 25%, на приблизительно 30%, на приблизительно 35%, на приблизительно 40%, на приблизительно 45%, на приблизительно 50%, на приблизительно 55%, на приблизительно 60%, на приблизительно 65%, на приблизительно 70% или больше на неделе 24.

[00134] Настоящее изобретение включает терапевтические способы, которые в результате приводят к уменьшению вероятности первого АЕСОРД в конкретный момент времени на по меньшей мере 5% на неделе 24 после начала лечения фармацевтической композицией, содержащей антагонист к ПЛ-33, относительно исходного уровня. Настоящее изобретение включает фармацевтическую композицию, содержащую антагонист к ПЛ-33, для применения с целью уменьшения вероятности первого АЕСОРД в конкретный момент времени на по меньшей мере 5% на неделе 24 после начала лечения указанной фармацевтической композицией. Например, в соответствии с настоящим изобретением, введение антагониста ПЛ-33 нуждающемуся в этом субъекту вызывает уменьшение вероятности первого АЕСОРД в конкретный момент времени на приблизительно 5%, на приблизительно 10%, на приблизительно 15%, на приблизительно 20%, на приблизительно 25%, на приблизительно 30%, на приблизительно 35%, на приблизительно 40%, на приблизительно 45%, на приблизительно 50%, на приблизительно 55%, на приблизительно 60%, на приблизительно 65%, на приблизительно 70% или больше на неделе 24 относительно исходного уровня.

[00135] Применение альбутерола/левалбутерола. Согласно определенным вариантам осуществления введение пациенту антагониста ПЛ-33 в результате приводит к снижению относительно исходного уровня суточного применения альбутерола или левалбутерола. Число ингаляций альбутерола/левалбутерола может записываться пациентами ежедневно в дневнике, измерителе РЕФ или другом записывающем устройстве. На протяжении лечения фармацевтической композицией, описанной в данном документе, применение альбутерола/левалбутерола, как правило, можно осуществлять при необходимости в зависимости от симптомов, а не на постоянной основе или профилактически. Исходное число ингаляций альбутерола/левалбутерола в сутки можно рассчитать на основе средней величины в течение 7 дней до введения первой дозы фармацевтической композиции, содержащей антагонист ПЛ-33.

[00136] Настоящее изобретение включает терапевтические способы, которые в результате приводят к снижению применения альбутерола/левалбутерола относительно исходного уровня на по меньшей мере 0,25 впрыскиваний в сутки на неделе 12 после начала

лечения фармацевтической композицией, содержащей антагонист к ПЛ-33. Например, введение антагониста ПЛ-33 нуждающемуся в этом субъекту вызывает снижение применения альбутерола/левалбутерола относительно исходного уровня на приблизительно 0,25 впрыскивания в сутки, 0,50 впрыскивания в сутки, 0,75 впрыскивания в сутки, 1,00 впрыскивание в сутки, 1,25 впрыскивания в сутки, 1,5 впрыскивания в сутки, 1,75 впрыскивания в сутки, 2,00 впрыскивания в сутки, 2,25 впрыскивания в сутки, 2,5 впрыскивания в сутки, 2,75 впрыскивания в сутки, 3,00 впрыскивания в сутки или больше на неделе 12.

[00137] Количество проходимых шагов в сутки. В соответствии с определенными вариантами осуществления, введение антагониста ПЛ-33 пациенту приводит к изменению относительно исходного уровня количества проходимых шагов в сутки, например, приводит к увеличению количества проходимых шагов в сутки в течение определенного периода времени относительно количества проходимых шагов в сутки в течение определенного периода времени до введения антагониста ПЛ-33.

[00138] Применение кортикостероидов/антибиотиков. В соответствии с определенными вариантами осуществления, введение пациенту антагониста ПЛ-33 приводит к уменьшению количества суток приема пероральных кортикостероидов. В соответствии с определенными вариантами осуществления, введение антагониста ПЛ-33 пациенту приводит к уменьшению количества суток приема антибиотиков в течение определенного периода времени по сравнению с количеством суток, в течение которых пациент принимал антибиотики в течение определенного периода времени до введения антагониста ПЛ-33.

[00139] Насыщение кислородом. В некоторых вариантах осуществления введение антагониста ПЛ-33 пациенту приводит в результате к изменению относительно исходного уровня насыщения кислородом в состоянии покоя, например, приводит в результате к увеличенному насыщению кислородом в состоянии покоя по сравнению с тем, которое было достигнуто до введения антагониста ПЛ-33.

[00140] Частота дыхания. В некоторых вариантах осуществления введение антагониста ПЛ-33 пациенту приводит в результате к изменению относительно исходного уровня частоты дыхания в состоянии покоя, например, к снижению или увеличению частоты дыхания. В определенных иллюстративных вариантах осуществления введение антагониста ПЛ-33 пациенту приводит в результате к снижению относительно исходного уровня частоты дыхания в состоянии покоя относительно частоты дыхания в состоянии покоя до введения антагониста ПЛ-33.

[00141] Индекс массы тела, обструкция воздушного потока, одышка, индекс физической работоспособности (BODE). Согласно определенным вариантам осуществления, введение пациенту антагониста ПЛ-33 в результате приводит к улучшению относительно исходного уровня балла оценки индекса BODE. В некоторых вариантах осуществления введение антагониста ПЛ-33 пациенту приводит в результате к улучшению относительно исходного уровня балла оценки индекса BODE более чем на 1 балл. Индекс

BODE объединяет индекс массы тела, ограничение воздушного потока (FEV1), одышку и тест 6-минутной ходьбы, а также позволяет прогнозировать смертность у пациентов с COPD. (Celli, *et al.* The Body Mass Index, Airflow Obstruction, Dyspnea, Exercise Performance (BODE) index in chronic obstructive pulmonary disease. *New Eng. J. Med.* 2004; 350:1005-1012.)

[00142] Балл оценки по тесту для оценки COPD (CAT). Согласно определенным вариантам осуществления, введение пациенту антагониста ПЛ-33 в результате приводит к снижению относительно исходного уровня балла оценки по CAT. Предусмотрен антагонист к ПЛ-33 для применения у пациента с целью снижения относительно исходного уровня балла оценки по CAT. CAT является опросником, разработанным для пациентов с COPD для измерения влияния заболевания на качество их жизни (**Ошибка! Переменная документа не указана.**). CAT представляет собой опросник для самостоятельного заполнения, состоящий из 8 пунктов, который был разработан для применения в рутинной клинической практике для оценки состояния здоровья пациентов с COPD. Балл оценки CAT варьирует в диапазоне от 0 до 40, при этом более высокий балл оценки указывает на более высокое влияние на состояние здоровья. Данный тест касается кашля, мокроты, стеснения в груди, одышки, ограничения активности, уверенности, сна и энергичности. Пациенты выставляют баллы оценки на вопросы 1-5 согласно их собственным ощущениям о заболевании (1 означает "я очень счастлив"; 5 означает "я очень опечален").

[00143] Респираторный опросник больницы Святого Георгия (SGRQ) Согласно определенным вариантам осуществления, введение пациенту антагониста ПЛ-33 в результате приводит к снижению относительно исходного уровня балла оценки по SGRQ. Предусмотрен антагонист к ПЛ-33 для применения у пациента с целью снижения относительно исходного уровня балла оценки по SGRQ. Респираторный опросник больницы Святого Георгия (SGRQ) представляет собой опросник из 50 пунктов, предназначенный для измерения и количественной оценки состояния здоровья, обусловленного здоровьем, у взрослых пациентов с хронической недостаточностью скорости воздушного потока (Jones *et al.* A self-complete measure of health status for chronic airflow limitation. *The St. George's Respiratory Questionnaire. Am Rev Respir Dis.* 1992 Jun;145(6):1321-7). Общий балл оценки варьирует в диапазоне от 0 до 100. Баллы оценки по параметрам рассчитывают для трех доменов: симптомы, активность и разные формы влияния (психосоциальные), а также общий балл оценки. Более низкий балл оценки указывает на лучшее качество жизни (QoL). В первой части ("симптомы") оценивают симптоматику, в том числе частоту кашля, выделение мокроты, хрипы, одышку и продолжительность и частоту приступов одышки или хрипов. Вторая часть состоит из двух компонентов: "активность" и разные формы "влияния". В разделе "активность" рассматривают виды активности, которые вызывают одышку или ограничены вследствие одышки. Раздел "влияние" охватывает ряд факторов, в том числе воздействие на занятость, контроль над своим здоровьем, панику, стигматизацию, потребность в лекарственном препарате, побочные эффекты назначенных видов терапии, ожидания в отношении

здоровья и нарушения повседневной жизни. Период возврата опросника длится последние 4 недели. Психометрическое тестирование продемонстрировало свою воспроизводимость, надежность и валидность. Восприимчивость была продемонстрирована в клинических испытаниях. Клинически значимым было признано минимальное изменение в баллах оценки на 4 единицы после тестирования пациента и клинициста. SGRQ применяли в ряде групп заболеваний, в том числе астмы, COPD и бронхоэктазии.

[00144] Инструментарий для оценки обострений хронической обструктивной болезни легких (EXACT). Согласно определенным вариантам осуществления, введение пациенту антагониста IL-33 в результате приводит к снижению относительно исходного уровня балла оценки по EXACT. Предусмотрен антагонист к IL-33 для применения у пациента с целью снижения относительно исходного уровня балла оценки по EXACT. Общий балл оценки EXACT позволяет измерять симптомы острых бактериальных обострений хронического бронхита-COPD (ABECB-COPD), т. е. острых, устойчивых и ухудшающихся признаков и симптомов, выходящих за пределы ежедневной изменчивости. Общий балл оценки по данному инструментарию состоит из 14 пунктов, представляющих следующие домены: одышка (5 пунктов), кашель и мокрота (2 пункта), симптомы со стороны грудной клетки (3 пункта), трудности с отхождением мокроты (1 пункт), усталость или слабость (1 пункт), нарушение сна (1 пункт), а также страх или тревога (1 пункт). EXACT представляет собой ежедневный дневник, который заполняют каждый вечер перед сном. Инструментарий был разработан с учетом ведения электронного дневника, с когнитивными интервью, проводимыми с помощью бумажного буклета с ручкой, и персонального цифрового помощника (PDA) для документации понимания респондентом всех режимов и приемлемости PDA для пользователя.

[00145] Оценка респираторных симптомов при COPD (E-RS). В соответствии с определенными вариантами осуществления, введение антагониста IL-33 пациенту приводит к тому, что пациент сообщает об улучшении состояния здоровья по шкале оценки респираторных симптомов при COPD (E-RS). Предусмотрен антагонист к IL-33 для применения у пациента для того, чтобы такой пациент сообщал об улучшении состояния здоровья по E-RS. Шкала E-RS была разработана для использования в качестве первичной, вторичной или исследовательской конечной точки в клинических испытаниях, в которых оценивают эффект лечения на респираторные симптомы COPD. E-RS основана на 11 пунктах респираторных симптомов из 14-пунктового EXACT, ежедневного дневника, применяемого для измерения обострений COPD. E-RS дает общий балл оценки, количественно определяющий тяжесть респираторных симптомов в целом, и 3 балла оценки по подшкалам, оценивающие одышку; кашель и мокроту; а также грудные симптомы. Это позволяет применять один дневник в двух проверенных целях: для количественной оценки респираторных симптомов при стабильной COPD с использованием общего балла оценки и балла оценки по подшкале E-RS, а также для оценки острых обострений (частоты, тяжести, продолжительности явлений, определяемых симптомами, и изменения симптомов явлений обострения при медикаментозном лечении)

с помощью общего балла оценки по EХАСТ.

[00146] Опросник EuroQual (EQ-5D-3L или EQ-5D-5L). В соответствии с определенными вариантами осуществления, введение антагониста ПЛ-33 пациенту в результате приводит к тому, что пациент сообщает об улучшении состояния здоровья в опроснике EuroQual (EQ-5D-3L или EQ-5D-5L). Предусмотрен антагонист к ПЛ-33 для применения у пациента для того, чтобы такой пациент сообщал об улучшении состояния здоровья в опроснике EuroQual (EQ-5D-3L или EQ-5D-5L). EQ-5D-5L и EQ-5D-3L представляют собой стандартизированные опросники по QoL, обусловленному здоровьем, разработанные EuroQol Group для получения простого общего показателя состояния здоровья для клинической и экономической экспертной оценки.

[00147] Модифицированный опросник Британского медицинского научного общества (mMRC). В соответствии с определенными вариантами осуществления, введение антагониста ПЛ-33 пациенту в результате приводит к тому, что пациент сообщает об улучшении состояния здоровья в модифицированном опроснике Британского медицинского научного общества (mMRC). Предусмотрен антагонист к ПЛ-33 для применения у пациента для того, чтобы такой пациент сообщал об улучшении состояния здоровья в модифицированном опроснике Британского медицинского научного общества (mMRC). Модифицированный опросник Британского медицинского научного общества (mMRC) представляет собой опросник, который позволяет оценить одышку. (Fletcher *et al.* Standardised questionnaire on respiratory symptoms: a statement prepared and approved by the MRC Committee on the Aetiology of Chronic Bronchitis (MRC breathlessness score). *BMJ* 1960; 2: 1662.)

[00148] Опросник о качестве жизни, обусловленном здоровьем (HRQOL). В соответствии с определенными вариантами осуществления введение антагониста ПЛ-33 пациенту приводит к тому, что пациент сообщает об улучшении состояния здоровья в опроснике о качестве жизни, обусловленном здоровьем (HRQOL). Centers for Disease Control and Prevention. Measuring Healthy Days. Atlanta, Georgia: CDC, ноябрь 2000 года, доступно на веб-сайте: cdc.gov/hrqol/pdfs/mhd.pdf.) Предусмотрен антагонист к ПЛ-33 для применения у пациента для того, чтобы такой пациент сообщал об улучшении состояния здоровья в опроснике HRQOL.

[00149] Биомаркеры. В определенных вариантах осуществления у субъекта наблюдается улучшение функции легких, что измеряется посредством биомаркера. В определенных иллюстративных вариантах осуществления у субъекта наблюдают увеличение уровня биомаркера после введения антагониста к ПЛ-33 (относительно уровня биомаркера до введения антагониста к ПЛ-33). В определенных иллюстративных вариантах осуществления у субъекта наблюдают снижение уровня биомаркера после введения антагониста к ПЛ-33 (относительно уровня биомаркера до введения антагониста к ПЛ-33). Например, биомаркер может быть выбран из группы, состоящей из эозинофилов крови, нейтрофилов крови, фракций оксида азота в выдыхаемом воздухе (FeNO) (например, до приема бронходилататора FeNO), общего ПЛ-33, растворимого рецептора ПЛ-33 (sST2),

кальцитонина, легочного и регулируемого активацией хемокина (PARC), С-реактивного белка в крови (CRP), IL-6 в крови, эотаксина-3, общего IgE, фибриногена, кальцитонина, прокальцитонина, кальцитониноподобного пептида (CGRP), резистин-подобного фактора альфа (RETNA), хемокинового (мотив С-С) лиганда 8 (Ccl8), сывороточного амилоида А3 (Saa3), Gm1975 (BC117090), лектиноподобного рецептора клеток-киллеров (Kirg1), стефина А1 (Csta), трансмембранного домена 4(Ms4a8a), хемокинового (мотив С-С) лиганда 11 (Ccl11), сериновых (или цистеиновых) пептидов (Serpina3f) и т. п. В определенных вариантах осуществления получают образцы мРНК цельной крови для секвенирования или анализа всего транскриптома. В определенных вариантах осуществления получают образцы сыворотки крови и/или плазмы крови и необязательно архивируют их для исследования поисковых биомаркеров заболевания или эффекта лекарственного средства. В определенных вариантах осуществления образцы применяют для исследования с целью разработки способов, анализов, прогностических и/или сопутствующих диагностических средств, связанных с IL-33, патологическим(-и) процессом(-ами), путями, ассоциированными с болезненным состоянием, и/или механизмом действия исследуемого вмешательства. В определенных вариантах осуществления на улучшение функции легких указывает снижение или увеличение (в зависимости от ситуации) на неделе 4, неделе 12 или неделе 24 после лечения.

Способы лечения COPD

[00150] Предусмотрены способы лечения COPD, в том числе, например, COPD со степенью тяжести от умеренной до тяжелой, у нуждающегося в этом субъекта, где способы включают введение субъекту фармацевтической композиции, содержащей антагонист IL-33. В определенных вариантах осуществления способы применимы для лечения у субъекта COPD со степенью тяжести от умеренной до тяжелой. В определенных вариантах осуществления способы применимы для уменьшения одного или нескольких явлений АЕСОРD. Фармацевтическая композиция, содержащая антагонист к IL-33, предусмотрена для лечения COPD, включая, например, COPD со степенью тяжести от умеренной до тяжелой, у нуждающегося в этом субъекта. Фармацевтическая композиция, содержащая антагонист к IL-33, предусмотрена для лечения COPD со степенью тяжести от умеренной до тяжелой у субъекта. Также предусмотрена фармацевтическая композиция, содержащая антагонист к IL-33, для уменьшения количества одного или нескольких явлений АЕСОРD у пациента.

[00151] В одном аспекте предусмотрены способы лечения COPD, предусматривающие: (а) отбор пациента, который характеризуется уровнем эозинофилов в крови, равным или превышающим 300 клеток на микролитр; и (b) введение пациенту фармацевтической композиции, содержащей антагонист IL-33. В одном аспекте композиции для применения пациент характеризуется уровнем эозинофилов в крови, равным или превышающим 300 клеток на микролитр.

[00152] В одном аспекте предусмотрены способы лечения COPD, предусматривающие: (а) отбор пациента, который характеризуется уровнем эозинофилов в

крови, равным или превышающим 250 клеток на микролитр; и (b) введение пациенту фармацевтической композиции, содержащей антагонист IL-33 . В одном аспекте композиции для применения пациент характеризуется уровнем эозинофилов в крови, равным или превышающим 250 клеток на микролитр.

[00153] В одном аспекте предусмотрены способы лечения COPD, предусматривающие: (a) отбор пациента, который характеризуется уровнем эозинофилов в крови, составляющим менее 300 клеток на микролитр; и (b) введение пациенту фармацевтической композиции, содержащей антагонист IL-33 . В одном аспекте композиции для применения пациент характеризуется уровнем эозинофилов в крови, составляющим менее клеток на микролитр.

[00154] В другом аспекте предусмотрены способы лечения COPD, предусматривающие: (a) отбор пациента, который характеризуется уровнем эозинофилов в крови, составляющим 150-299 клеток на микролитр; и (b) введение пациенту фармацевтической композиции, содержащей антагонист IL-33 . В одном аспекте композиции для применения пациент характеризуется уровнем эозинофилов в крови, составляющим 150-299 клеток на микролитр.

[00155] В другом аспекте предусмотрены способы лечения COPD, предусматривающие: (a) отбор пациента, который характеризуется уровнем эозинофилов в крови, составляющим менее 150 клеток на микролитр; и (b) введение пациенту фармацевтической композиции, содержащей антагонист IL-33 . В одном аспекте композиции для применения пациент характеризуется уровнем эозинофилов в крови, составляющим менее 150 клеток на микролитр.

[00156] В родственном аспекте предусмотрены способы лечения COPD, предусматривающие дополнительную терапию к фоновой терапии. В родственном аспекте предусмотрен антагонист IL-33 для применения в лечении COPD у пациента, где антагонист IL-33 применяют в качестве дополнительной терапии к фоновой терапии. В определенных вариантах осуществления антагонист IL-33 вводят в виде дополнительной терапии пациенту с COPD, который получает фоновую терапию в течение определенного периода времени (например, 1 недели, 2 недель, 3 недель, 1 месяца, 2 месяцев, 5 месяцев, 12 месяцев, 18 месяцев, 24 месяцев или дольше) (также называемой “стабильной фазой”). В определенных вариантах осуществления предусмотрен антагонист IL-33 для лечения COPD у пациента, где антагонист IL-33 вводят в качестве дополнительной терапии пациенту с COPD, который проходит фоновую терапию в течение определенного периода времени. В некоторых вариантах осуществления фоновая терапия предусматривает ICS и LABA. В других вариантах осуществления фоновая терапия предусматривает ICS и LAMA. В других вариантах осуществления фоновая терапия предусматривает LABA и LAMA. В других вариантах осуществления фоновая терапия предусматривает ICS, LAMA и LABA. В некоторых вариантах осуществления фоновая терапия предусматривает ингибитор PDE-4, такой как рофлумиласт. В других вариантах осуществления фоновая терапия предусматривает азитромицин.

[00157] В некоторых вариантах осуществления настоящее изобретение включает способ снижения зависимости пациента с COPD от ICS, LAMA или LABA для лечения одного или нескольких обострений COPD, включающий: (а) отбор пациента, у которого имеется COPD со степенью тяжести от умеренной до тяжелой, которая плохо контролируется фоновой терапией, предусматривающей ICS, LABA, LAMA или их комбинацию; и введение пациенту фармацевтической композиции, содержащей антагонист ИЛ-33. Предусмотрена фармацевтическая композиция, содержащая антагонист ИЛ-33, для применения с целью уменьшения зависимости пациента с COPD от ICS, LAMA или LABA для лечения одного или нескольких обострений COPD у пациента с COPD со степенью тяжести от умеренной до тяжелой, которая плохо контролируется фоновой терапией COPD, предусматривающей ICS, LABA, LAMA или их комбинацию.

[00158] В некоторых вариантах осуществления настоящее изобретение включает способ лечения одного или нескольких обострений COPD у пациента, который постоянно применяет ICS, LAMA или LABA, включающий: (а) отбор пациента, у которого имеется COPD со степенью тяжести от умеренной до тяжелой, который постоянно применяет ICS, LABA, LAMA или их комбинацию; и введение пациенту фармацевтической композиции, содержащей антагонист ИЛ-33. Предусмотрена фармацевтическая композиция, содержащая антагонист ИЛ-33, для лечения одного или нескольких обострений COPD у пациента, который постоянно применяет ICS, LAMA или LABA, у пациента с COPD со степенью тяжести от умеренной до тяжелой, который постоянно применяет ICS, LABA, LAMA или их комбинацию.

Антагонисты интерлейкина-33 (ИЛ-33)

[00159] Способы, представленные в настоящем изобретении, предусматривают введение нуждающемуся в этом субъекту терапевтической композиции, содержащей антагонист ИЛ-33. Используемый в данном документе термин “антагонист ИЛ-33” означает любое средство, которое связывается или взаимодействует с ИЛ-33 человека и подавляет нормальную биологическую сигнальную функцию ИЛ-33 при экспрессии ИЛ-33 на клетке *in vitro* или *in vivo*.

[00160] Неограничивающие примеры категорий антагонистов ИЛ-33 включают низкомолекулярные антагонисты ИЛ-33, аптамеры к ИЛ-33, пептидные антагонисты ИЛ-33 (например, молекулы “пептид-ассоциированных антител”) и антитела или антигенсвязывающие фрагменты антител, которые специфически связывают ИЛ-33 человека.

[00161] Согласно определенным вариантам осуществления, антагонист ИЛ-33 предусматривает антитело к ИЛ-33 или его антигенсвязывающий фрагмент, которое можно использовать в контексте представленных в настоящем изобретении способов, которые описаны в других частях данного документа. Например, в одном варианте осуществления антагонистом ИЛ-33 является антитело или его антигенсвязывающий фрагмент, которые специфически связываются с ИЛ-33 и содержат последовательности CDR (определяющего комплементарность участка) тяжелой цепи и легкой цепи из переменного участка

тяжелой цепи (HCVR) и вариабельного участка легкой цепи (LCVR) под SEQ ID NO: 2 и 10 соответственно. В другом варианте осуществления антагонист IL-33 представляет собой антитело или его антигенсвязывающий фрагмент, которые специфически связываются с IL-33 и содержат последовательности CDR тяжелой и легкой цепей под SEQ ID NO: 4, 6 и 8 и SEQ ID NO: 12, 14 и 16 соответственно. В другом варианте осуществления антагонист IL-33 представляет собой антитело или его антигенсвязывающий фрагмент, которые специфически связываются с IL-33 и содержат пару HCVR/LCVR под SEQ ID NO: 2 и 10 соответственно.

Последовательность ДНК, кодирующая HCVR SAR440340 (REGN3500):

[00162] aggtgcagct ggtggagtct gggggaaact tggaacagcc tgggggggtcc cttagactct cctgtacagc ctctggattc accttagca gatctgcat gaactgggtc cgccgggctc caggggaagg gctggagtgg gtctcaggaa ttagtgtag tgggtgctga acatactacg cagactccgt gaagggccgg ttcaccatct ccagagacaa ttccaagaat acgctatata tgcaaatgaa cagcctgagc gccgaggaca cgccgcata ttactgtgcg aaagattcgt atactaccag ttggtacgga ggtatggacg tctggggcca cgggaccagc gtcaccgtct cctca (SEQ ID NO: 1).

Аминокислотная последовательность HCVR SAR440340 (REGN3500):

[00163]
VQLVESGGNLEQPGGSLRLSCTASGFTFSRSAMNWVRRAPGKGLEWVSGISGSGGRTY
YADSVKGRFTISRDN SKNTLYLQMNSLSAEDTAAYYCAKDSYTTSWYGGMDVWGHGT
TVT VSS (SEQ ID NO: 2).

Последовательность ДНК, кодирующая HCDR1 SAR440340 (REGN3500):

[00164] ggattcacctt tagcagatct gcc (SEQ ID NO: 3).

Аминокислотная последовательность HCDR1 SAR440340 (REGN3500):

[00165] GFTFSRSA (SEQ ID NO: 4).

Последовательность ДНК, кодирующая HCDR2 SAR440340 (REGN3500):

[00166] attagtgtag tgggtgctga aca (SEQ ID NO: 5).

Аминокислотная последовательность HCDR2 SAR440340 (REGN3500):

[00167] ISGSGGRT (SEQ ID NO: 6).

Последовательность ДНК, кодирующая HCDR3 SAR440340 (REGN3500):

[00168] gcgaaagattc gtatactacc agttggtacg gaggtatgga cgtc (SEQ ID NO: 7).

Аминокислотная последовательность HCDR3 SAR440340 (REGN3500):

[00169] AKDSYTTSWYGGMDV (SEQ ID NO: 8).

Последовательность ДНК, кодирующая LCVR SAR440340 (REGN3500):

[00170] acatccagat gaccagctct ccatcttccg tgtctgcatc tgtaggagac agagtcacca tcaactgtcg ggcgagtcag ggtatttca gctggttagc ctggtatcag cagaaccag gaaaagcccc taagctctg atctatgctg ctccagttt acaaagtggg gtcccatcaa gattcagcgg cagtggatct gggacagatt tcaactctac catcagcagc ctgcagcctg aggattttgc aatttactat tgcaacagg ctaacagtgt cccgatcacc ttcggccaag ggacacgact ggagattaa cga (SEQ ID NO: 9).

Аминокислотная последовательность LCVR SAR440340 (REGN3500):

[00171]

IQMTQSPSSVSASVGDRVITICRASQGIFSWLAWYQQKPGKAPKLLIYAASSLQSGVPSR
FSGSGSGTDFLTISLQPEDFAIYYCQQANSVPITFGQGTRLEIKR (SEQ ID NO: 10).

Последовательность ДНК, кодирующая LCDR1 SAR440340 (REGN3500):

[00172] cagggtatttt cagctgg (SEQ ID NO: 11).

Аминокислотная последовательность LCDR1 SAR440340 (REGN3500):

[00173] QGIFSW (SEQ ID NO: 12).

Последовательность ДНК, кодирующая LCDR2 SAR440340 (REGN3500):

[00174] gctgcttcc (SEQ ID NO: 13).

Аминокислотная последовательность LCDR2 SAR440340 (REGN3500):

[00175] AAS (SEQ ID NO: 14).

Последовательность ДНК, кодирующая LCDR3 SAR440340 (REGN3500):

[00176] caacagctaa cagtgtcccg atcacc (SEQ ID NO: 15).

Аминокислотная последовательность LCDR3 SAR440340 (REGN3500):

[00177] QQANSVPIT (SEQ ID NO: 16).

[00178] *Последовательность ДНК, кодирующая тяжелую цепь SAR440340 (REGN3500):*

[00179] aggtgcagct ggtggagtct gggggaaact tggaacagcc tgggggtcc cttagactct cctgtacagc
ctctggattc accttagca gatctgcat gaactgggtc cgccgggtc caggaagggt gctggagtgg gtctcaggaa
ttagtgttag tgggtgctga acatactacg cagactcctt gaaggccgg ttcaccatct ccagagacaa ttcaagaat
acgtatata tgcaaatga cagcctgagc gccgaggaca cgccgcata ttactgtgag aaagattcgt atactaccag
ttggtacgga ggtatggagc tctggggcca cgggaccacg gtcaccgtct cctcagcctc caccaagggc ccatcggtct
tccccctggc gccctgctcc aggagcact ccgagagcac agccgcctg ggctgctgg tcaaggacta cttccccgaa
ccggtgacgg tctcgtgga ctcaggcgc ctgaccagcg gcgtgcacac cttcccggct gtctacagt cctcaggact
ctactcctc agcagcgtgg tgaccgtgcc ctccagcagc ttgggcacga agacctacac ctgcaacgta gatcacaagc
ccagcaacac caaggtggac aagagagttg agtccaata tggccccca tgcccacct gccagcacc tgagttcctg
gggggacct cagtcttct gtccccca aaaccaagg aactctcat gatctcccgg acccctgagg tcactgctg
ggtggtggac gtgagccagg aagaccccga ggtccagttc aactggtacg tggatggcgt ggaggtgcat aatgccaaga
caaagccgag ggaggagcag tcaacagca cgtaccgtgt ggtcagcgtc ctcaccgtcc tgcaccagga ctggtgac
ggcaaggagt acaagtgcaa ggtctccaac aaaggcctcc cgtctccat cgagaaaacc atctcaaag ccaagggca
gccccgagag ccacaggtgt acaccctgcc cccatcccag gaggatga ccaagaacca ggtcagcctg acctgctgg
tcaaaggctt ctaccacagc gacatcgccg tggagtggga gagcaatggg cagccggaga acaactaca gaccacgct
cccgtgctgg actccgacgg ctctcttc ctctacagca ggctcaccgt ggacaagagc aggtggcagg aggggaatgt
cttctcatgc tccgtgatgc atgaggtct gcacaaccac tacacacaga agtccctctc cctgtctctg ggtaaatga (SEQ ID
NO: 17).

Аминокислотная последовательность тяжелой цепи SAR440340 (REGN3500):

[00180]

VQLVESGGNLEQPGGSLRLSCTASGFTFSRSAMNWVRRAPGKGLEWVSGISGSGGRTY
YADSVKGRFTISRDNKNTLYLQMNSLSAEDTAAYYCAKDSYTTTSWYGGMDVWGHGT
TQTVSSASTKGPSVFPLAPCSRSTSESTAALGCLVKDYFPEPVTVSWNSGALTSGVHTFP

AVLQSSGLYSLSSVVTVPSSSLGKTYTCNVDPKPSNTKVDKRVESKYGPPCPPCPAPEF
LGGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVVDVSQEDPEVQFNWYVDGVEVHNAKTKPRE
EQFNSTYRVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKGLPSSIEKTISKAKGQPREPQVYTLP
PSQEEMTKNQVSLTCLVKGFYPSDIAVEWESNGQPENNYKTTPPVLDSDGSFFLYSRLT
VDKSRWQEGNVFSCSVMHEALHNHYTQKSLSLGLK (SEQ ID NO: 18).

Последовательность ДНК, кодирующая легкую цепь SAR440340 (REGN3500):

[00181] acatccagat gacccagtct ccatcttccg tgtctgcatc tgtaggagac agagtcacca tcactgtcgc
ggcgagtcag ggtattttca gctggtagc ctggtatcag cagaaaccag gaaaagcccc taagctcctg atctatgctg ctccagitt
acaaagtggg gtcccatcaa gattcagcgg cagtggatct gggacagatt tcactctcac catcagcagc ctgcagcctg
aggattttgc aatttactat tgtcaacagg ctaacagtgt cccgatcacc ttcggccaag ggacacgact ggagattaa
cgaactgtgg ctgcaccatc tgtcttcac ttcccgcct ctgatgagca gttgaaatct ggaactgcct ctgttgctg cctgctgaat
aacttctac ccagagagc caaagtacag tggaaggtgg ataacgcct ccaatcgggt aactcccagg agagtgtcac
agagcaggac agcaaggaca gcacctacag cctcagcagc acctgacgc tgagcaaagc agactacgag aaacacaaag
tctacgctg cgaagtacc catcagggcc tgagctgcc cgtcacaag agcttcaaca ggggagagtg ttag (SEQ ID NO:
19).

Аминокислотная последовательность легкой цепи SAR440340 (REGN3500):

[00182]
IQMTQSPSSVSASVGDRTITCRASQGIFSWLAWYQQKPGKAPKLLIYAASSLQSGVPSR
FSGSGGTDFLTISLQPEDFAIYYCQQANSVPITFGQGRLEIKRTVAAPSVFIFPPSDEQ
LKSGTASVVCLLNNFYPREAKVQWKVDNALQSGNSQESVTEQDSKSTYLSSTLTLSK
ADYEKHKVYACEVTHQGLSSPVTKSFNRGEC (SEQ ID NO: 20).

[00183] Термин “IL-33 человека” (hIL-33) относится к цитокину человека, который специфически связывается с рецептором интерлейкина-33 (IL-33R).

[00184] Термин “антитело” относится к молекулам иммуноглобулинов, содержащим четыре полипептидные цепи, две тяжелые (H) цепи и две легкие (L) цепи, соединенные между собой дисульфидными связями, а также их мультимерам (например, IgM). Каждая тяжелая цепь содержит переменный участок тяжелой цепи (в данном документе обозначен аббревиатурой HCVR или V_H) и константный участок тяжелой цепи. Константный участок тяжелой цепи содержит три домена: C_{H1}, C_{H2} и C_{H3}. Каждая легкая цепь содержит переменный участок легкой цепи (в данном документе обозначен аббревиатурой LCVR или V_L) и константный участок легкой цепи. Константный участок легкой цепи содержит один домен (C_{L1}). Участки V_H и V_L можно дополнительно подразделять на участки гипервариабельности, называемые участками, определяющими комплементарность (CDR), чередующиеся с более консервативными участками, называемыми каркасными участками (FR). Каждый V_H и V_L состоит из трех CDR и четырех FR, расположенных от аминоконца к карбоксиконцу в следующем порядке: FR1, CDR1, FR2, CDR2, FR3, CDR3, FR4. В различных вариантах осуществления FR антитела к IL-33 или его антигенсвязывающего участка могут быть идентичны последовательностям иммуноглобулина зародышевой линии человека или могут быть модифицированы естественным или искусственным путем. Аминокислотная консенсусная

последовательность может быть определена на основании "параллельного" анализа двух или более CDR.

[00185] Термин "антитело" также включает антигенсвязывающие фрагменты полных молекул антител. Термины "антигенсвязывающий участок" антитела, "антигенсвязывающий фрагмент" антитела и т. п., используемые в данном документе, включают любые встречающиеся в природе, получаемые ферментативным путем, синтетические или получаемые посредством методик генной инженерии полипептид или гликопротеин, специфически связывающиеся с антигеном с образованием комплекса. Антигенсвязывающие фрагменты антитела могут быть получены, например, из полных молекул антител с помощью любых подходящих стандартных методик, таких как протеолитическое расщепление или рекомбинантные методики генной инженерии, включающие манипуляцию с ДНК, кодирующей переменные и необязательно константные домены антитела, и ее экспрессию. Такая ДНК известна и/или легкодоступна, например, из коммерческих источников, библиотек ДНК (в том числе, например, библиотек "фаг-антитело"), или ее можно синтезировать. ДНК можно секвенировать и с ней можно проводить манипуляции химическим путем или с помощью методик молекулярной биологии, например, для расположения одного или нескольких переменных и/или константных доменов в подходящей конфигурации или для введения кодонов, создания цистеиновых остатков, модификации, добавления или удаления аминокислот и т. д.

[00186] Неограничивающие примеры антигенсвязывающих фрагментов включают без ограничения: (i) Fab-фрагменты; (ii) F(ab')₂-фрагменты; (iii) Fd-фрагменты; (iv) Fv-фрагменты; (v) одноцепочечные молекулы Fv (scFv); (vi) dAb-фрагменты и (vii) минимальные распознающие единицы, состоящие из аминокислотных остатков, которые имитируют гиперпеременную область антитела (например, выделенную определяющую комплементарность область (CDR), такую как пептид CDR3), или пептид FR3-CDR3-FR4 с ограниченной конформационной свободой. Другие сконструированные молекулы, такие как домен-специфические антитела, однодоменные антитела, антитела с удаленным доменом, химерные антитела, CDR-привитые антитела, диантитела, триантитела, тетраантитела, миниантитела, наноантитела (например, моновалентные антитела, бивалентные антитела и т. д.), иммунофармацевтические средства на основе модульного белка малого размера (SMIP) и акульи переменные домены IgNAR, также включены в выражение "антигенсвязывающий фрагмент".

[00187] Антигенсвязывающий фрагмент антитела, как правило, будет содержать по меньшей мере один переменный домен. Переменный домен может иметь любой размер или аминокислотный состав и будет, как правило, содержать по меньшей мере один CDR, который располагается смежно с одной или несколькими каркасными последовательностями или находится в рамке считывания с ними. В антигенсвязывающих фрагментах, имеющих домен V_H, связанный с доменом V_L, домены V_H и V_L могут располагаться относительно друг друга в любом подходящем порядке. Например, переменный участок может быть димерным и содержать димеры V_H-V_H, V_H-V_L или V_L-V_L. Альтернативно

антигенсвязывающий фрагмент антитела может содержать мономерный домен V_H или V_L .

[00188] В определенных вариантах осуществления антигенсвязывающий фрагмент антитела может содержать по меньшей мере один переменный домен, ковалентно связанный с по меньшей мере одним константным доменом. Неограничивающие иллюстративные конфигурации переменных и константных доменов, которые можно выявить в антигенсвязывающем фрагменте антитела, описанного в данном документе, включают: (i) V_H-C_H1 ; (ii) V_H-C_H2 ; (iii) V_H-C_H3 ; (iv) $V_H-C_H1-C_H2$; (v) $V_H-C_H1-C_H2-C_H3$; (vi) $V_H-C_H2-C_H3$; (vii) V_H-C_L ; (viii) V_L-C_H1 ; (ix) V_L-C_H2 ; (x) V_L-C_H3 ; (xi) $V_L-C_H1-C_H2$; (xii) $V_L-C_H1-C_H2-C_H3$; (xiii) $V_L-C_H2-C_H3$ и (xiv) V_L-C_L . В любой конфигурации переменных и константных доменов, в том числе любых иллюстративных конфигурациях, перечисленных выше, переменные и константные домены могут быть либо непосредственно связаны друг с другом, либо могут быть связаны посредством полного или неполного шарнирного или линкерного участка. Шарнирный участок может состоять из по меньшей мере 2 (например, 5, 10, 15, 20, 40, 60 или больше) аминокислот, что в результате приводит к образованию гибкой или полугибкой связи между смежными переменными и/или константными доменами в одной молекуле полипептида, как правило, шарнирный участок может состоять из 2-60 аминокислот, как правило, 5-50 или, как правило, 10-40 аминокислот. Кроме того, антигенсвязывающий фрагмент антитела, описанного в данном документе, может содержать гомодимер или гетеродимер (или другой мультимер) из любых конфигураций переменных и константных доменов, изложенных выше, в нековалентной ассоциации друг с другом и/или с одним или несколькими мономерными доменами V_H или V_L (например, с помощью дисульфидной связи(связей)).

[00189] Как и в случае с целыми молекулами антител антигенсвязывающие фрагменты могут быть моноспецифическими или мультиспецифическими (например, биспецифическими). Мультиспецифический антигенсвязывающий фрагмент антитела будет, как правило, содержать по меньшей мере два различных переменных домена, где каждый переменный домен способен специфически связываться с отдельным антигеном или с другим эпитопом того же антигена. Любой формат мультиспецифических антител может быть адаптирован для применения в контексте антигенсвязывающего фрагмента антитела, описанного в данном документе, с помощью стандартных методик, доступных в данной области техники.

[00190] Константный участок антитела важен в плане способности антитела связывать комплемент и опосредовать клеточнозависимую цитотоксичность. Таким образом, изотип антитела может быть выбран исходя из того, желательна ли для антитела опосредование цитотоксичности.

[00191] Термин “человеческое антитело” включает антитела, имеющие переменные и константные участки, происходящие из последовательностей иммуноглобулинов зародышевой линии человека. Человеческие антитела, представленные в настоящем изобретении, при этом могут включать аминокислотные остатки, не кодируемые последовательностями иммуноглобулинов зародышевой линии человека

(например, мутации, вводимые случайным или сайт-специфичным мутагенезом *in vitro* или соматической мутацией *in vivo*), например, в CDR и, в частности, CDR3. Однако термин “человеческое антитело” не включает антитела, в которых последовательности CDR, полученные из зародышевой линии другого вида млекопитающего, такого как мышь, привиты на последовательности каркасных участков человека.

[00192] Термин “рекомбинантное человеческое антитело” включает все человеческие антитела, получаемые, экспрессируемые, синтезируемые или выделяемые посредством рекомбинантных методик, такие как антитела, экспрессируемые посредством рекомбинантного вектора экспрессии, трансфицированного в клетку-хозяина (описаны дополнительно ниже), антитела, выделяемые из комбинаторной библиотеки рекомбинантных антител человека (описаны дополнительно ниже), антитела, выделяемые из животного (например, мыши), которое является трансгенным по генам человеческих иммуноглобулинов (см., например, Taylor et al. (1992) Nucl. Acids Res. 20:6287-6295), или антитела, полученные, экспрессированные, созданные или выделенные любыми другими способами, которые включают соединение последовательностей генов человеческих иммуноглобулинов с другими последовательностями ДНК. Такие рекомбинантные человеческие антитела имеют переменные и константные участки, полученные из последовательностей иммуноглобулинов зародышевой линии человека. Однако в определенных вариантах осуществления такие рекомбинантные человеческие антитела подвергают мутагенезу *in vitro* (или в случае использования животного, трансгенного по последовательностям человеческого Ig, соматическому мутагенезу *in vivo*) и, таким образом, аминокислотные последовательности участков V_H и V_L рекомбинантных антител представляют собой последовательности, которые, будучи полученными из последовательностей V_H и V_L зародышевой линии человека и родственными им, могут не встречаться в природе в репертуаре антител зародышевой линии человека *in vivo*.

[00193] Человеческие антитела могут встречаться в двух формах, что связано с гетерогенностью шарнирных участков. В одной форме молекула иммуноглобулина содержит стабильную четырехцепочечную конструкцию массой примерно 150-160 кДа, в которой димеры удерживаются вместе посредством межцепочечной дисульфидной связи, которая связывает тяжелые цепи. Во второй форме димеры не соединены межцепочечными дисульфидными связями, и образуется молекула массой приблизительно 75-80 кДа, состоящая из ковалентно связанных легкой и тяжелой цепей (полуантитело). Эти формы крайне сложно разделить даже после аффинной очистки.

[00194] Частота появления второй формы в различных изоформах интактных IgG обусловлена без ограничения структурными различиями, связанными с изоформой шарнирного участка антитела. Единственная аминокислотная замена в шарнирном участке шарнира IgG4 человека может значительно снизить появление второй формы (Angal et al. (1993) Molecular Immunology 30:105) to levels typically observed using a human IgG1 hinge. Настоящее изобретение охватывает антитела с одной или несколькими мутациями в шарнире, участке C_H2 или C_H3 , что может быть предпочтительным, например, в условиях

получения, для повышения выхода предпочтительной формы антитела.

[00195] Термин “выделенное антитело” означает антитело, которое было идентифицировано и отделено от и/или извлечено из по меньшей мере одного компонента своего естественного окружения. Например, антитело, которое было отделено от или удалено из по меньшей мере одного компонента организма, или из ткани или клетки, в которой антитело изначально присутствует или продуцируется естественным путем, представляет собой “выделенное антитело”. Выделенное антитело также включает антитело *in situ* в рекомбинантной клетке. Выделенные антитела представляют собой антитела, которые были подвергнуты по меньшей мере одной стадии очистки или выделения. Согласно определенным вариантам осуществления выделенное антитело может практически не содержать другой клеточный материал и/или другие химические соединения.

[00196] Термин “специфически связывает” и т. п. означает, что антитело или его антигенсвязывающий фрагмент образуют комплекс с антигеном, который является относительно стабильным в физиологических условиях. Способы определения наличия специфического связывания антитела с антигеном хорошо известны из уровня техники и включают, например, равновесный диализ, поверхностный плазмонный резонанс и т. п. Например, антитело, которое “специфически связывается” с IL-33, как представлено в настоящем изобретении, включает антитела, которые связываются с IL-33 соответственно или его частью с K_D , составляющей менее чем приблизительно 1000 нМ, менее чем приблизительно 500 нМ, менее чем приблизительно 300 нМ, менее чем приблизительно 200 нМ, менее чем приблизительно 100 нМ, менее чем приблизительно 90 нМ, менее чем приблизительно 80 нМ, менее чем приблизительно 70 нМ, менее чем приблизительно 60 нМ, менее чем приблизительно 50 нМ, менее чем приблизительно 40 нМ, менее чем приблизительно 30 нМ, менее чем приблизительно 20 нМ, менее чем приблизительно 10 нМ, менее чем приблизительно 5 нМ, менее чем приблизительно 4 нМ, менее чем приблизительно 3 нМ, менее чем приблизительно 2 нМ, менее чем приблизительно 1 нМ или менее чем приблизительно 0,5 нМ, согласно результатам измерения в анализе поверхностного плазмонного резонанса. Выделенное антитело, которое специфично связывает IL-33 человека, может, однако, характеризоваться перекрестной реактивностью с другими антигенами, такими как молекулы IL-33 из других (отличных от человека) видов.

[00197] Антитела к IL-33, применимые для данных способов, могут содержать одну или несколько аминокислотных замен, вставок и/или делеций (например, 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9 или 10 замен и/или 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9 или 10 вставок и/или 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9 или 10 делеций) в каркасных участках и/или участках CDR переменных доменов тяжелой и легкой цепи по сравнению с соответствующими последовательностями зародышевой линии, из которой антитела произошли. Такие мутации можно легко выявить посредством сравнения аминокислотных последовательностей, раскрытых в данном документе, с последовательностями зародышевого типа, доступными, например, из общедоступных баз данных последовательностей антител. Настоящее изобретение включает способы,

предусматривающие применение антител и их антигенсвязывающих фрагментов, которые происходят из аминокислотных последовательностей, раскрытых в данном документе, где одна или несколько аминокислот (например, 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9 или 10 аминокислот) в одном или нескольких каркасных участках и/или одном или нескольких (например, 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 11 или 12 по отношению к тетрамерному антителу или 1, 2, 3, 4, 5 или 6 по отношению к HCVR и LCVR антитела) участках CDR подвержены мутации в соответствующий(соответствующие) остаток(остатки) последовательности зародышевой линии, из которой антитело произошло, или в соответствующий(соответствующие) остаток(остатки) последовательности другой зародышевой линии, или в консервативную аминокислотную замену соответствующего(соответствующих) остатка(остатков) зародышевой линии (такие изменения последовательностей называются в данном документе собирательно как “мутации зародышевой линии”). Специалист в данной области техники, начиная с последовательностей переменных участков тяжелой и легкой цепи, раскрытых в данном документе, может легко получить множество антител и антигенсвязывающих фрагментов, которые содержат одну или несколько отдельных мутаций зародышевой линии или их комбинации. В определенных вариантах осуществления все остатки каркасных участков и/или CDR в доменах V_H и/или V_L подвергнуты обратной мутации с получением остатков, встречающихся в исходной последовательности зародышевой линии, из которой было получено антитело. В других вариантах осуществления лишь определенные остатки подвергнуты обратной мутации в исходную последовательность зародышевой линии, к примеру лишь подвергнутые мутации остатки, обнаруженные в первых 8 аминокислотах FR1 или в последних 8 аминокислотах FR4, или лишь подвергнутые мутации остатки, обнаруженные в CDR1, CDR2 или CDR3. В других вариантах осуществления один или несколько остатков каркасных участков и/или CDR подвергнуты мутации в соответствующий остаток(остатки) последовательности другой зародышевой линии (т. е. последовательности зародышевой линии, которая отличается от последовательности зародышевой линии, из которой исходно получено антитело). Кроме того, антитела могут содержать любую комбинацию из двух или более мутаций зародышевых линий в каркасных участках и/или участках CDR, например, где определенные отдельные остатки подвергнуты мутации в соответствующий остаток последовательности определенной зародышевой линии, в то время как определенные другие остатки, которые отличаются от последовательности исходной зародышевой линии, сохраняются или подвергнуты мутации в соответствующий остаток последовательности другой зародышевой линии. Сразу после получения антитела и антигенсвязывающие фрагменты, которые содержат одну или несколько мутаций зародышевых линий, могут быть легко исследованы в отношении одного или нескольких предпочтительных свойств, таких как улучшенная специфичность связывания, повышенная аффинность связывания, улучшенные или усиленные биологические антагонистические или агонистические свойства (в зависимости от ситуации), сниженная иммуногенность и т. п. Применение антител и антигенсвязывающих фрагментов, полученных с помощью этого общего способа,

охвачено в настоящем изобретении.

[00198] Настоящее изобретение также включает способы, предусматривающие применение антител к IL33, содержащих варианты любых из аминокислотных последовательностей HCVR, LCVR и/или CDR, раскрытых в данном документе, с одной или несколькими консервативными заменами. Например, настоящее изобретение включает применение антител к IL-33 с аминокислотными последовательностями HCVR, LCVR и/или CDR, например, с 10 или меньше, 8 или меньше, 6 или меньше, 4 или меньше и т. п. консервативными аминокислотными заменами по отношению к любой из аминокислотных последовательностей HCVR, LCVR и/или CDR, раскрытых в данном документе.

[00199] Термин “поверхностный плазмонный резонанс” относится к оптическому феномену, который обеспечивает анализ взаимодействий в реальном времени посредством выявления изменений концентраций белков в биосенсорной матрице, например, с помощью системы VIAcore™ (подразделение Biacore Life Sciences в GE Healthcare, Пискатауэй, Нью-Джерси).

[00200] Термин “ K_D ” относится к равновесной константе диссоциации взаимодействия определенного антитела и антигена.

[00201] Термин “эпитоп” относится к антигенной детерминанте, которая взаимодействует со специфическим антигенсвязывающим центром в вариабельной области молекулы антитела, известным как паратоп. Один антиген может иметь более одного эпитопа. Таким образом, различные антитела могут связываться с различными областями на антигене и могут оказывать различные биологические эффекты. Эпитопы могут быть конформационными или линейными. Конформационный эпитоп образован пространственно сближенными аминокислотами из различных сегментов линейной полипептидной цепи. Линейный эпитоп образован смежными аминокислотными остатками в полипептидной цепи. При определенных условиях эпитоп может включать фрагменты сахаридов, фосфорильных групп или сульфонильных групп антигена.

Получение человеческих антител

[00202] Из уровня техники известны способы получения человеческих антител в трансгенных мышцах. Любые такие известные способы можно применять для создания антител человека, которые специфически связываются с IL-33 человека.

[00203] С помощью технологии VELOCIMMUNE® (см., например, US 6596541, Regeneron Pharmaceuticals) или любого другого известного способа получения моноклональных антител изначально выделяют высокоаффинные химерные антитела к IL-33 с вариабельным участком человека и константным участком мыши. Технология VELOCIMMUNE® включает получение трансгенной мыши с геномом, содержащим человеческие вариабельные участки тяжелой и легкой цепей, функционально связанные с эндогенными локусами мышинового константного участка так, что мышь продуцирует антитело, содержащее человеческий вариабельный участок и мышинный константный участок в ответ на антигенную стимуляцию. ДНК, кодирующую вариабельные участки тяжелой и легкой цепей антитела, выделяют и функционально связывают с ДНК,

кодирующей константные участки тяжелой и легкой цепей человека. Затем ДНК экспрессируют в клетке, способной экспрессировать полностью человеческое антитело.

[00204] Как правило, на мышь, полученную с помощью VELOCIMMUNE®, воздействуют антигеном, представляющим интерес, и из мышей, которые экспрессируют антитела, извлекают лимфатические клетки (такие как В-клетки). Лимфатические клетки можно сливать с линией клеток миеломы с получением иммортализованных линий клеток гибридомы, и такие линии клеток гибридомы подвергают скринингу и отбирают для идентификации линий клеток гибридомы, которые продуцируют антитела, специфические в отношении антигена, представляющего интерес. ДНК, кодирующую переменные участки тяжелой цепи и легкой цепи, можно выделить и связать с константными участками требуемых изотипов тяжелой цепи и легкой цепи. Такой белок-антитело можно получать в клетке, такой как клетка СНО. Альтернативно ДНК, кодирующую антиген-специфические химерные антитела или переменные домены легкой и тяжелой цепей, можно выделить непосредственно из антиген-специфических лимфоцитов.

[00205] Исходно выделяют высокоаффинные химерные антитела с человеческим переменным участком и мышинным константным участком. Антитела характеризуют и отбирают по предпочтительным характеристикам, в том числе по аффинности, селективности, эпитопу и т. д., с помощью стандартных процедур, известных специалистам в данной области техники. Мышиные константные участки заменяют требуемым человеческим константным участком с получением полностью человеческого антитела, представленного в настоящем изобретении, например, дикого типа или модифицированных IgG1 или IgG4. В то время как выбранный константный участок может варьироваться в зависимости от конкретного применения, у переменного участка сохраняются характеристики высокоаффинного связывания с антигеном и специфичности в отношении мишени.

[00206] Как правило, антитела, которые можно использовать в способах, характеризуются высокой аффинностью, как описано выше, при измерении связывания с антигеном как при иммобилизации на твердой фазе, так и в жидкой фазе. Мышиные константные участки заменяют требуемыми человеческими константными участками с получением полностью человеческих антител, представленных в настоящем изобретении. В то время как выбранный константный участок может варьироваться в зависимости от конкретного применения, у переменного участка сохраняются характеристики высокоаффинного связывания с антигеном и специфичности в отношении мишени.

[00207] В одном варианте осуществления человеческое антитело или его антигенсвязывающий фрагмент, которые специфически связываются с IL-33, которые можно использовать в контексте способов, представленных в настоящем изобретении, содержат три CDR тяжелой цепи (HCDR1, HCDR2 и HCDR3), содержащихся в переменном участке тяжелой цепи (HCVR) с аминокислотной последовательностью под SEQ ID NO: 2. Антитело или антигенсвязывающий фрагмент могут содержать три CDR легкой цепи (LCVR1, LCVR2, LCVR3), содержащиеся в переменном участке легкой цепи

(LCVR) с аминокислотной последовательностью под SEQ ID NO: 10.

[00208] Способы и методики идентификации CDR в аминокислотных последовательностях HCVR и LCVR хорошо известны из уровня техники и могут быть использованы для идентификации CDR в определенных аминокислотных последовательностях HCVR и/или LCVR, раскрытых в данном документе. К иллюстративным общепринятым способам, которые можно применять для идентификации границ CDR, относятся, например, определение по Kabat, определение по Chothia и определение по AbM. В целом определение по Kabat основано на вариабельности последовательностей, определение по Chothia основано на положении участков структурных петель и определение по AbM является компромиссным решением между подходами по Kabat и Chothia. См., например, “Kabat, Sequences of Proteins of Immunological Interest”, National Institutes of Health, Bethesda, Md. (1991); Al-Lazikani *et al.*, *J. Mol. Biol.* 273:927-948 (1997); and Martin *et al.*, *Proc. Natl. Acad. Sci. USA* 86:9268-9272 (1989). Общедоступные базы данных также доступны для идентификации последовательностей CDR в антителе.

[00209] В определенных вариантах осуществления антитело или его антигенсвязывающий фрагмент содержат шесть CDR (HCDR1, HCDR2, HCDR3, LCDR1, LCDR2 и LCDR3) из пар аминокислотных последовательностей вариабельного участка тяжелой и легкой цепей (HCVR/LCVR) под SEQ ID NO: 2 и 10.

[00210] В определенных вариантах осуществления антитело или его антигенсвязывающий фрагмент содержат шесть CDR (HCDR1/HCDR2/HCDR3/LCDR1/LCDR2/LCDR3) с аминокислотными последовательностями под SEQ ID NO: 4/6/8/12/14/16.

[00211] В определенных вариантах осуществления антитело или его антигенсвязывающий фрагмент содержат пару аминокислотных последовательностей HCVR/LCVR под SEQ ID NO: 2 и 10.

[00212] В одном варианте осуществления антителом является SAR440340, который содержит пару аминокислотных последовательностей HCVR/LCVR под SEQ ID NO: 2 и 10, и содержит пару аминокислотных последовательностей тяжелой цепи/легкой цепи под SEQ ID NO: 18 и 20.

Фармацевтические композиции

[00213] Настоящее изобретение включает способы, которые включают введение пациенту антагониста IL-33, где антагонист IL-33 содержится в фармацевтической композиции. Настоящее изобретение также включает антагонист IL-33 для применения, где антагонист IL-33 содержится в фармацевтической композиции. Фармацевтические композиции, представленные в настоящем изобретении, составляют с подходящими носителями, вспомогательными средствами и другими средствами, которые обеспечивают подходящий перенос, доставку, переносимость и т. п. Множество подходящих составов можно найти в справочнике, известном всем химикам-фармацевтам: Remington's Pharmaceutical Sciences, Mack Publishing Company, Истон, Пенсильвания. Эти составы

включают, например, порошки, пасты, мази, желе, воска, масла, липиды, везикулы, содержащие (катионные или анионные) липиды (такие как LIPOFECTIN™), конъюгаты ДНК, безводные абсорбционные пасты, эмульсии типа "масло в воде" и "вода в масле", эмульсии карбовакс (полиэтиленгликоли с различной молекулярной массой), полужидкие гели и полужидкие смеси, содержащие карбовакс. См., например, Powell et al. "Compendium of excipients for parenteral formulations" PDA (1998) *J. Pharm. Sci. Technol.* 52:238-311.

[00214] Доза антитела, вводимого пациенту, может варьироваться в зависимости от возраста и размерных характеристик пациента, симптомов, состояний, пути введения и т. п. Дозу обычно рассчитывают в соответствии с весом тела или площадью поверхности тела. В зависимости от тяжести состояния частоту и продолжительность лечения можно регулировать. Эффективные дозировки и схемы введения фармацевтических композиций, содержащих антитела к IL-33, можно определить эмпирически. Например, мониторинг течения заболевания у пациента можно осуществлять посредством периодической оценки и соответствующим образом корректировать дозу. Кроме того, межвидовой расчет дозировок можно осуществлять с помощью хорошо известных из уровня техники способов (например, Mordenti *et al.*, 1991, *Pharmaceut. Res.* 8:1351).

[00215] Известны различные системы доставки и их можно применять для введения фармацевтических композиций, представленных в настоящем изобретении, например, инкапсулирование в липосомы, микрочастицы, микрокапсулы, рекомбинантные клетки, способные экспрессировать мутантные вирусы, опосредованный рецепторами эндоцитоз (см., например, Wu et al., 1987, *J. Biol. Chem.* 262:4429-4432). Способы введения включают без ограничения внутрикожные, внутримышечные, интраперитонеальные, внутривенные, подкожные, интраназальные, интратрахеальные, эпидуральные и пероральные пути. Композицию можно вводить любым удобным способом, например инфузией или болюсной инъекцией, абсорбцией через эпителиальные или кожно-слизистые покровы (например, слизистую ротовой полости, слизистую прямой кишки и кишечника и т. д.), и можно вводить совместно с другими биологически активными средствами.

[00216] Фармацевтическую композицию, представленную в настоящем изобретении, можно доставлять подкожно или внутривенно с помощью стандартной иглы и шприца. Кроме того, в отношении подкожной доставки при доставке фармацевтической композиции, представленной в настоящем изобретении, широко используется устройство для доставки в виде шприца-ручки (например, шприц-ручка для автоинъекции). Такое устройство для доставки в виде шприца-ручки может быть многоразового и одноразового применения. В устройстве для доставки в виде шприца-ручки многоразового применения, как правило, используется заменяемый картридж, который содержит фармацевтическую композицию. После введения всей фармацевтической композиции из картриджа и после опустошения картриджа пустой картридж можно легко утилизировать и заменить новым картриджем, который содержит фармацевтическую композицию. Затем устройство для доставки в виде шприца-ручки можно использовать повторно. В устройстве для доставки в виде шприца-ручки одноразового применения заменяемый картридж отсутствует. Вместо

это устройство для доставки в виде шприца-ручки одноразового применения выпускают предварительно заполненным фармацевтической композицией, содержащейся в резервуаре устройства. После того как резервуар опустошается от фармацевтической композиции, устройство полностью утилизируют.

[00217] Многочисленные многоразовые устройства для доставки в виде шприца-ручки и автоинъектора используются в подкожной доставке фармацевтической композиции. Примеры включают без ограничения AUTOPEN™ (Owen Mumford, Inc., Вудсток, Великобритания), шприц-ручку DISETRONIC™ (Disetronic Medical Systems, Бургдорф, Швейцария), шприц-ручку HUMALOG MIX 75/25™, шприц-ручку HUMALOG™, шприц-ручку HUMALIN 70/30™ (Eli Lilly and Co., Индианаполис, Индиана), NOVOPEN™ I, II и III (Novo Nordisk, Копенгаген, Дания), NOVOPEN JUNIOR™ (Novo Nordisk, Копенгаген, Дания), шприц-ручку BD™ (Becton Dickinson, Франклин-Лэйкс, Нью-Джерси), OPTIPEN™, OPTIPEN PRO™, OPTIPEN STARLET™ и OPTICLIK™ (Sanofi-Aventis, Франкфурт, Германия), при этом упомянуты лишь некоторые из них. Примеры многоразовых устройств для доставки в виде шприца-ручки, используемых при подкожном введении фармацевтической композиции, представленной в настоящем изобретении, включают без ограничения шприц-ручку SOLOSTAR™ (Sanofi-Aventis), FLEXPEN™ (Novo Nordisk) и KWIKPEN™ (Eli Lilly), автоинъектор SURECLICK™ (Amgen, Таузанд-Окс, Калифорния), PENLET™ (Haselmeier, Штутгарт, Германия), EPIPEN (Dey, L.P.) и шприц-ручку HUMIRA™ (Abbott Labs, Эббот-Парк, Иллинойс), при этом упомянуты лишь некоторые из них. Примеры устройств для доставки большого объема (например, инъекторов большого объема) включают без ограничения болюсные инъекторы, такие как, например, BD Libertas West SmartDose, Enable Injections, SteadyMed PatchPump, Sensile SenseTrial, YPsomed YpsoDose, Bespak Lapas и т. п.

[00218] Для непосредственного введения в пазухи носа фармацевтические композиции, представленные в настоящем изобретении, можно вводить с помощью, например, микрокатетера (например, эндоскопа и микрокатетера), распылителя аэрозоля, дозатора порошка, небулайзера или ингалятора. Способы включают введение нуждающемуся в этом субъекту антагониста IL-33 в аэрозольном составе. Например, антитела к IL-33 в виде аэрозоля можно вводить пациенту для лечения COPD. Аэрозольные антитела можно получать так, как это описано, например, в US 8178098, включенном в данный документ посредством ссылки во всей своей полноте.

[00219] В определенных ситуациях фармацевтическую композицию можно доставлять в системе с контролируемым высвобождением. В одном варианте осуществления можно использовать насос (см. Langer, выше; Sefton, 1987, CRC Crit. Ref. Biomed. Eng. 14:201). В другом варианте осуществления можно использовать полимерные материалы; см. Medical Applications of Controlled Release, Langer and Wise (eds.), 1974, CRC Pres., Boca Raton, Florida. Еще в одном варианте осуществления систему с контролируемым высвобождением можно поместить вблизи от мишени, на которую направлена композиция, при этом требуется намного меньшее количество, чем системная доза (см., например,

Goodson, 1984, в *Medical Applications of Controlled Release*, выше, vol. 2, pp. 115-138). Другие системы с контролируемым высвобождением описаны в обзоре Langer, 1990, *Science* 249:1527-1533.

[00220] Инъекционные препараты могут включать лекарственные формы для внутривенных, подкожных, внутрикожных и внутримышечных инъекций, капельных инфузий и т. д. Эти инъекционные препараты можно получать с помощью известных способов. Например, инъекционные препараты можно получать, например, растворением, суспендированием или эмульгированием антитела или его соли, описанных выше, в стерильной водной среде или масляной среде, обычно применяемых для инъекций. Водной средой для инъекций является, например, физиологический солевой раствор, изотонический раствор, содержащий глюкозу и другие вспомогательные средства и т. д., которые можно использовать в комбинации с подходящим солюбилизующим средством, таким как спирт (например, этанол), многоатомный спирт (например, пропиленгликоль, полиэтиленгликоль), неионогенное поверхностно-активное вещество (например, полисорбат 80, НСО-50 (полиоксиэтиленовый (50 моль) аддукт гидрогенизированного касторового масла)) и т. д. В качестве масляной среды используют, например, кунжутное масло, соевое масло и т. д., которые можно использовать в комбинации с солюбилизующим средством, таким как бензилбензоат, бензиловый спирт и т. д. Полученной таким способом инъекционной формой обычно наполняют подходящую ампулу.

[00221] Преимущественно фармацевтические композиции для перорального или парентерального применения, описанные выше, получают в лекарственных формах в стандартной дозе, подходящей для подбора дозы активных ингредиентов. Такие лекарственные формы в стандартной дозе включают, например, таблетки, пилюли, капсулы, инъекционные формы (ампулы), суппозитории и т. д.

Доза

[00222] Количество антагониста П-33 (например, антитела к П-33 или его антигесвязывающего фрагмента), вводимого субъекту согласно способам, представленным в настоящем изобретении, или для применения в соответствии с настоящим изобретением, как правило, представляет собой терапевтически эффективное количество. Используемое в данном документе выражение “терапевтически эффективное количество” означает количество антагониста П-33, которое в результате приводит к одному или нескольким из следующего: (а) снижения частоты возникновения обострений COPD; (b) улучшения одного или нескольких параметров, ассоциированных с COPD (как определено в других частях данного документа), и/или (с) выявляемого улучшения одного или нескольких симптомов или признаков воспалительного состояния верхних дыхательных путей. Выражение “терапевтически эффективное количество” также включает количество антагониста П-33, которое ингибирует, предупреждает, снижает или задерживает прогрессирование COPD у субъекта.

[00223] В случае антитела к ПЛ-33 терапевтически эффективное количество может составлять от приблизительно 0,05 мг до приблизительно 700 мг, например, приблизительно 0,05 мг, приблизительно 0,1 мг, приблизительно 1,0 мг, приблизительно 1,5 мг, приблизительно 2,0 мг, приблизительно 3,0 мг, приблизительно 5,0 мг, приблизительно 7,0 мг, приблизительно 10 мг, приблизительно 20 мг, приблизительно 30 мг, приблизительно 40 мг, приблизительно 50 мг, приблизительно 60 мг, приблизительно 70 мг, приблизительно 80 мг, приблизительно 90 мг, приблизительно 100 мг, приблизительно 110 мг, приблизительно 120 мг, приблизительно 130 мг, приблизительно 140 мг, приблизительно 150 мг, приблизительно 160 мг, приблизительно 170 мг, приблизительно 180 мг, приблизительно 190 мг, приблизительно 200 мг, приблизительно 210 мг, приблизительно 220 мг, приблизительно 230 мг, приблизительно 240 мг, приблизительно 250 мг, приблизительно 260 мг, приблизительно 270 мг, приблизительно 280 мг, приблизительно 290 мг, приблизительно 300 мг, приблизительно 310 мг, приблизительно 320 мг, приблизительно 330 мг, приблизительно 340 мг, приблизительно 350 мг, приблизительно 360 мг, приблизительно 370 мг, приблизительно 380 мг, приблизительно 390 мг, приблизительно 400 мг, приблизительно 410 мг, приблизительно 420 мг, приблизительно 430 мг, приблизительно 440 мг, приблизительно 450 мг, приблизительно 460 мг, приблизительно 470 мг, приблизительно 480 мг, приблизительно 490 мг, приблизительно 500 мг, приблизительно 510 мг, приблизительно 520 мг, приблизительно 530 мг, приблизительно 540 мг, приблизительно 550 мг, приблизительно 560 мг, приблизительно 570 мг, приблизительно 580 мг, приблизительно 590 мг, приблизительно 600 мг, приблизительно 610 мг, приблизительно 620 мг, приблизительно 630 мг, приблизительно 640 мг, приблизительно 650 мг, приблизительно 660 мг, приблизительно 670 мг, приблизительно 680 мг, приблизительно 690 мг или приблизительно 700 мг антитела к ПЛ-33. В определенных вариантах осуществления вводят 300 мг антитела к ПЛ-33.

[00224] Количество антагониста к ПЛ-33, содержащегося в отдельных дозах, можно выражать в миллиграммах антитела на килограмм веса тела пациента (т. е. мг/кг). Например, антагонист ПЛ-33 можно вводить пациенту в дозе от приблизительно 0,0001 до приблизительно 10 мг/кг веса тела пациента. Например, антагонист ПЛ-33 можно вводить в дозе 1 мг/кг, 2 мг/кг, 3 мг/кг или 4 мг/кг.

[00225] В определенных вариантах осуществления способы предусматривают начальную дозу от приблизительно 200 до приблизительно 600 мг антагониста ПЛ-33, например приблизительно 300 мг антагониста ПЛ-33.

[00226] В определенных вариантах осуществления способы предусматривают одну или несколько последующих доз от приблизительно 200 до приблизительно 400 мг антагониста ПЛ-33, например, приблизительно 300 мг антагониста ПЛ-33.

[00227] В определенных вариантах осуществления ICS и LABA вводят в течение всего периода введения антагониста ПЛ-33. В определенных вариантах осуществления ICS и LAMA вводят в течение всего периода введения антагониста ПЛ-33. В определенных

вариантах осуществления LAMA и LABA вводят в течение всего периода введения антагониста ПЛ-33. В определенных вариантах осуществления ICS, LAMA и LABA вводят в течение всего периода введения антагониста ПЛ-33.

[00228] В определенных вариантах осуществления начальная доза предусматривает 300 мг антитела к ПЛ-33 или его антигенсвязывающего фрагмента, а одна или несколько последующих доз предусматривают 300 мг антитела или его антигенсвязывающего фрагмента, которые вводят раз в две недели.

[00229] В других вариантах осуществления начальная доза предусматривает 300 мг антитела к ПЛ-33 или его антигенсвязывающего фрагмента, а одна или несколько последующих доз предусматривают 300 мг антитела или его антигенсвязывающего фрагмента, которые вводят раз в четыре недели.

[00230] В других вариантах осуществления начальная доза предусматривает 300 мг антитела к ПЛ-33 или его антигенсвязывающего фрагмента, а одна или несколько последующих доз предусматривают 300 мг антитела или его антигенсвязывающего фрагмента, которые вводят раз в неделю.

[00231] В других вариантах осуществления начальная доза предусматривает 300 мг антитела к ПЛ-33 или его антигенсвязывающего фрагмента, а одна или несколько последующих доз предусматривают 300 мг антитела или его антигенсвязывающего фрагмента, которые вводят раз в три недели.

Средства комбинированной терапии

[00232] Определенные варианты осуществления способов, представленных в настоящем изобретении, предусматривают введение субъекту одного или нескольких терапевтических средств в комбинации с антагонистом ПЛ-33. Определенные варианты осуществления настоящего изобретения предусматривают антагонист ПЛ-33 для применения в комбинации с дополнительными терапевтическими средствами. Определенные варианты осуществления настоящего изобретения предусматривают комбинацию антагониста ПЛ-33 с дополнительными терапевтическими средствами для применения. Используемое в данном документе выражение “в комбинации с” означает, что дополнительные терапевтические средства вводят до, после содержащей антагонист ПЛ-33 фармацевтической композиции или параллельно с ней. В некоторых вариантах осуществления термин “в комбинации с” включает последовательное или сопутствующее введение антагониста ПЛ-33 и дополнительного терапевтического средства. Настоящее изобретение также включает способы лечения COPD или ассоциированного состояния или осложнения с целью уменьшения по меньшей мере одного обострения, включающие введение антагониста ПЛ-33 в комбинации с дополнительным терапевтическим средством для дополнительной или синергической активности. Настоящее изобретение включает антагонист ПЛ-33 для применения в комбинации с дополнительным терапевтическим средством для аддитивной или синергической активности для лечения COPD или ассоциированного состояния или осложнения или для уменьшения по меньшей мере одного обострения. Настоящее изобретение включает комбинацию, содержащую антагонист ПЛ-33

и дополнительное терапевтическое средство для аддитивной или синергической активности, для применения в лечении COPD или ассоциированного состояния или осложнения или для уменьшения по меньшей мере одного обострения.

[00233] Например, при введении “до” фармацевтической композиции, содержащей антагонист IL-33, дополнительное терапевтическое средство можно вводить за приблизительно 72 часа, приблизительно 60 часов, приблизительно 48 часов, приблизительно 36 часов, приблизительно 24 часа, приблизительно 12 часов, приблизительно 10 часов, приблизительно 8 часов, приблизительно 6 часов, приблизительно 4 часа, приблизительно 2 часа, приблизительно 1 час, приблизительно 30 минут, приблизительно 15 минут или приблизительно 10 минут до введения фармацевтической композиции, содержащей антагонист IL-33. При введении “после” фармацевтической композиции, содержащей антагонист IL-33, дополнительное терапевтическое средство можно вводить через приблизительно 10 минут, приблизительно 15 минут, приблизительно 30 минут, приблизительно 1 час, приблизительно 2 часа, приблизительно 4 часа, приблизительно 6 часов, приблизительно 8 часов, приблизительно 10 часов, приблизительно 12 часов, приблизительно 24 часа, приблизительно 36 часов, приблизительно 48 часов, приблизительно 60 часов или приблизительно 72 часа после введения фармацевтической композиции, содержащей антагонист IL-33. Введение “совместно” с фармацевтической композицией, содержащей антагонист IL-33, означает, что дополнительное терапевтическое средство вводят субъекту в отдельной лекарственной форме в течение менее 5 минут (до, после или в то же время) от введения фармацевтической композиции, содержащей антагонист IL-33, или вводят субъекту в одном комбинированном дозированном составе, содержащем как дополнительное терапевтическое средство, так и антагонист IL-33.

[00234] Дополнительным терапевтическим средством может быть, например, другой антагонист IL-33, антагонист IL-4R, антагонист IL-1 (в том числе, например, антагонист IL-1, который изложен в патенте США № 6927044), антагонист IL-6, антагонист IL-6R (в том числе, например, антитело к IL-6R, которое изложено в патенте США № 7582298), антагонист TNF, антагонист IL-8, антагонист IL-9, антагонист IL-17, антагонист IL-5, антагонист IgE, антагонист CD48, ингибитор лейкотриена, противогрибковое средство, NSAID, мускариновый антагонист длительного действия (например, тиотропий, аклидий, гликопиррония бромид или умеклидиниум), бета₂-агонист длительного действия, (например, сальметерол или формотерол), ингаляционный кортикостероид (например, флутиказон или будесонид), системный кортикостероид (например, пероральный или внутривенный), метилксантин, недокромил натрия, кромолин натрия или их комбинации. Например, в определенных вариантах осуществления фармацевтическую композицию, содержащую антагонист IL-33, вводят с комбинацией, содержащей бета₂-агонист длительного действия и ингаляционный кортикостероид (например, флутиказон+сальметерол [например, Advair® (GlaxoSmithKline)] или будесонид+формотерол [например, SYMBICORT® (Astra Zeneca)]). В других вариантах

осуществления фармацевтическую композицию, содержащую антагонист ПЛ-33, вводят с комбинацией, содержащей мускариновый антагонист длительного действия и ингаляционный кортикостероид (например, флутиказон+сальметерол (например, Advair® (GlaxoSmithKline)) или будесонид+формотерол (например, SYMBICORT® (Astra Zeneca))). В еще одних вариантах осуществления фармацевтическую композицию, содержащую антагонист ПЛ-33, вводят с комбинацией, содержащей мускариновый антагонист длительного действия, бета₂-агонист длительного действия и ингаляционный кортикостероид (например, флутиказон+сальметерол (например, Advair® (GlaxoSmithKline)) или будесонид+формотерол (например, SYMBICORT® (Astra Zeneca))).

Схемы введения

[00235] Согласно определенным вариантам осуществления, несколько доз антагониста ПЛ-33 можно вводить субъекту (или применять) в течение определенного промежутка времени. Данные способы предусматривают последовательное введение субъекту нескольких доз антагониста ПЛ-33. Используемое в данном документе выражение “последовательное введение” означает, что каждую дозу антагониста ПЛ-33 вводят субъекту в различный момент времени, например, в различные дни, разделенные предварительно определенным интервалом (например, часами, днями, неделями или месяцами). Включены способы (или варианты применения), которые предусматривают последовательное введение пациенту одной начальной дозы антагониста ПЛ-33, затем одной или нескольких вторичных доз антагониста ПЛ-33, а затем необязательно одной или нескольких третичных доз антагониста ПЛ-33.

[00236] Настоящее изобретение включает способы (или варианты применения), включающие введение субъекту фармацевтической композиции, содержащей антагонист ПЛ-33, с частотой приема дозы приблизительно четыре раза в неделю, два раза в неделю, раз в неделю (q1w), раз в две недели (один раз в две недели или q2w), раз в три недели (один раз в три недели или q3w), раз в четыре недели (ежемесячно или q4w), раз в пять недель (q5w), раз в шесть недель (q6w), раз в семь недель (q7w), раз в восемь недель (q8w), раз в девять недель (q9w), раз в десять недель (q10w), раз в одиннадцать недель (q11w), раз в двенадцать недель (q12w) или с меньшей частотой до тех пор, пока не будет достигнут терапевтический ответ. В определенных вариантах осуществления, включающих введение фармацевтической композиции, содержащей антитело к ПЛ-33, можно использовать прием дозы в количестве приблизительно 75 мг, 100 мг, 150 мг, 200 мг или 300 мг раз в неделю. В других вариантах осуществления, включающих введение фармацевтической композиции, содержащей антитело к ПЛ-33, можно использовать прием дозы в количестве приблизительно 75 мг, 100 мг, 150 мг, 200 мг или 300 мг раз в две недели (один раз в две недели). В других вариантах осуществления, включающих введение фармацевтической композиции, содержащей антитело к ПЛ-33, можно использовать прием дозы в количестве приблизительно 75 мг, 100 мг, 150 мг, 200 мг или 300 мг раз в три недели. В других вариантах осуществления, включающих введение фармацевтической композиции, содержащей антитело к ПЛ-33, можно использовать прием дозы в количестве

приблизительно 75 мг, 100 мг, 150 мг, 200 мг или 300 мг раз в четыре недели (ежемесячное введение дозы). В других вариантах осуществления, включающих введение фармацевтической композиции, содержащей антитело к ПЛ-33, можно использовать прием дозы в количестве приблизительно 75 мг, 100 мг, 150 мг, 200 мг или 300 мг раз в пять недель. В других вариантах осуществления, включающих введение фармацевтической композиции, содержащей антитело к ПЛ-33, можно использовать прием дозы в количестве приблизительно 75 мг, 100 мг, 150 мг, 200 мг или 300 мг раз в шесть недель. В других вариантах осуществления, включающих введение фармацевтической композиции, содержащей антитело к ПЛ-33, можно использовать прием дозы в количестве приблизительно 75 мг, 100 мг, 150 мг, 200 мг или 300 мг раз в восемь недель. В других вариантах осуществления, включающих введение фармацевтической композиции, содержащей антитело к ПЛ-33, можно использовать прием дозы в количестве приблизительно 75 мг, 100 мг, 150 мг, 200 мг или 300 мг раз в двенадцать недель. В других вариантах осуществления путь введения может быть подкожным.

[00237] Выражение “неделя” или “недели” относится к периоду ($n \times 7$ дней) ± 3 дня, например, ($n \times 7$ дней) ± 1 день, или ($n \times 7$ дней), где “ n ” означает число недель, например, 1, 2, 3, 4, 5, 6, 8, 12 или больше.

[00238] Термины “начальная доза”, “вторичные дозы” и “третичные дозы” относятся к временной последовательности введения антагониста ПЛ-33. Таким образом, “начальная доза” представляет собой дозу, которую вводят в начале схемы лечения (также обозначается как “исходная доза”); “вторичные дозы” представляют собой дозы, которые вводят после введения начальной дозы; и “третичные дозы” представляют собой дозы, которые вводят после вторичных доз. Все из начальных, вторичных и третичных доз могут содержать одинаковое количество антагониста ПЛ-33, но могут отличаться друг от друга по частоте введения. Однако в определенных вариантах осуществления количество антагониста ПЛ-33, содержащегося в начальных, вторичных и/или третичных дозах, отличается друг от друга (например, при необходимости регулируется в сторону повышения или понижения) на протяжении курса лечения. В определенных вариантах осуществления две или больше (например, 2, 3, 4 или 5 или больше) доз вводят в начале схемы лечения в виде “начальных доз” или “нагрузочных доз”, затем последующие дозы вводят с меньшей частотой (например, “поддерживающие дозы”). В одном варианте осуществления поддерживающая доза может быть ниже нагрузочной или начальной дозы. Например, одну или несколько нагрузочных доз, составляющих 600 мг антагониста ПЛ-33 можно вводить после поддерживающих доз, составляющих от приблизительно 75 мг до приблизительно 300 мг.

[00239] В определенных вариантах осуществления начальная доза антагониста ПЛ-33 составляет от приблизительно 200 до приблизительно 600 мг. В одном варианте осуществления начальная доза ПЛ-33 составляет 300 мг.

[00240] В определенных вариантах осуществления последующая доза антагониста ПЛ-33 составляет от приблизительно 200 до приблизительно 300 мг. В одном варианте

осуществления последующая доза антагониста ПЛ-33 составляет 200 мг. В другом варианте осуществления последующая доза антагониста ПЛ-33 составляет 300 мг.

[00241] В определенных вариантах осуществления начальная доза в два раза превышает последующую(-ие) дозу(-ы). В определенных вариантах осуществления начальная доза представляет собой такое же количество, как и последующая(-ие) доза(-ы).

[00242] В некоторых вариантах осуществления начальная доза предусматривает 300 мг антитела или его антигенсвязывающего фрагмента, а одна или несколько последующих доз предусматривают 300 мг антитела или его антигенсвязывающего фрагмента, которые вводят раз в две недели.

[00243] В некоторых вариантах осуществления у субъекта имеется COPD со степенью тяжести от умеренной до тяжелой, и начальная доза предусматривает 300 мг антитела или его антигенсвязывающего фрагмента, а одна или несколько последующих доз предусматривают 300 мг антитела или его антигенсвязывающего фрагмента, которые вводят раз в две недели.

[00244] В некоторых вариантах осуществления начальная доза предусматривает 300 мг антитела или его антигенсвязывающего фрагмента, а одна или несколько последующих доз предусматривают 300 мг антитела или его антигенсвязывающего фрагмента, которые вводят раз в четыре недели.

[00245] В некоторых вариантах осуществления у субъекта имеется COPD со степенью тяжести от умеренной до тяжелой, и начальная доза предусматривает 300 мг антитела или его антигенсвязывающего фрагмента, а одна или несколько последующих доз предусматривают 300 мг антитела или его антигенсвязывающего фрагмента, которые вводят раз в четыре недели.

[00246] В одном иллюстративном варианте осуществления каждую вторичную и/или третичную дозу вводят через 1-14 (например, 1, 1½, 2, 2½, 3, 3½, 4, 4½, 5, 5½, 6, 6½, 7, 7½, 8, 8½, 9, 9½, 10, 10½, 11, 11½, 12, 12½, 13, 13½, 14, 14½ или больше) недель после непосредственно предшествующей дозы. Выражение “непосредственно предшествующая доза” означает в последовательности нескольких введений дозу антагониста ПЛ-33, которую вводят пациенту до введения ближайшей следующей дозы в последовательности без промежуточных доз.

[00247] Способы (или варианты применения) могут предусматривать введение пациенту любого количества вторичных и/или третичных доз антагониста ПЛ-33. Например, в определенных вариантах осуществления пациенту вводят только одну вторичную дозу. В других вариантах осуществления пациенту вводят две или больше (например, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8 или больше) вторичных доз. Аналогично в определенных вариантах осуществления пациенту вводят только одну третичную дозу. В других вариантах осуществления пациенту вводят две или больше (например, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8 или больше) третичных доз.

[00248] В соответствии с вариантами осуществления, предусматривающими несколько последующих или вторичных доз, каждую последующую или вторичную дозу можно вводить с той же частотой, что и остальные последующие или вторичные дозы.

Например, каждую последующую или вторичную дозу можно вводить пациенту через 1-2 недели после непосредственно предшествующей дозы. Аналогично в вариантах осуществления, включающих несколько третичных доз, каждую третичную дозу можно вводить с той же частотой, что и остальные третичные дозы. Например, каждую третичную дозу можно вводить пациенту через 2-4 недели после непосредственно предшествующей дозы. Альтернативно частота, с которой вторичные и/или третичные дозы вводят пациенту, может варьироваться на протяжении схемы лечения. Частота введения может изменяться врачом на протяжении курса лечения в зависимости от потребностей отдельного пациента после клинического обследования.

[00249] Настоящее изобретение включает способы, предусматривающие последовательное введение пациенту антагониста ПЛ-33 и дополнительного терапевтического средства для лечения COPD или ассоциированного состояния. Настоящее изобретение также включает антагонист ПЛ-33 для применения у пациента для лечения COPD или ассоциированного состояния, где указанный антагонист ПЛ-33 применяют при последовательном введении с дополнительным терапевтическим средством. Настоящее изобретение дополнительно включает антагонист ПЛ-33 для применения у пациента для лечения COPD или ассоциированного состояния, где указанного пациента лечат последовательным введением антагониста ПЛ-33 и дополнительного терапевтического средства. В некоторых вариантах осуществления данные способы включают введение одной или нескольких доз антагониста ПЛ-33 с последующим введением одной или нескольких доз (например, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8 или больше) дополнительного терапевтического средства. Например, можно вводить одну или несколько доз антагониста ПЛ-33, составляющих от приблизительно 75 мг до приблизительно 300 мг, после которых можно вводить одну или несколько доз (например, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8 или больше) дополнительного терапевтического средства (например, ингаляционного кортикостероида, или бета2-агониста, или мускаринового антагониста или любого другого терапевтического средства, описанного в других частях данного документа) для лечения, облегчения, снижения интенсивности или уменьшения тяжести одного или нескольких симптомов COPD. В некоторых вариантах осуществления антагонист ПЛ-33 вводят в одной или нескольких дозах (например, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8 или больше), что приводит к улучшению одного или нескольких ассоциированных с COPD параметров после введения вторичного терапевтического средства, для предупреждения повторного возникновения по меньшей мере одного симптома COPD. Альтернативные варианты осуществления относятся к сопутствующему введению антагониста ПЛ-33 и дополнительного терапевтического средства. Например, вводят одну или несколько доз (например, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8 или больше) антагониста ПЛ-33 и вводят дополнительное терапевтическое средство в отдельной дозе с одинаковой или разной частотой по отношению к антагонисту ПЛ-33. В некоторых вариантах осуществления дополнительное терапевтическое средство вводят до, после антагониста ПЛ-33 или совместно с ним.

[00250] В определенных вариантах осуществления антагонист ПЛ-33 вводят раз в две

недели в течение 12 недель, 14 недель, 16 недель, 18 недель, 20 недель, 22 недель, 24 недель, 26 недель, 28 недель, 30 недель, 32 недель, 34 недель, 36 недель, 38 недель, 40 недель, 42 недель, 44 недель, 46 недель, 48 недель или больше. В других вариантах осуществления антагонист IL-33 вводят раз в четыре недели в течение 12 недель, 16 недель, 20 недель, 24 недель, 28 недель, 32 недель, 36 недель, 40 недель, 44 недель, 48 недель или больше. В конкретных вариантах осуществления антагонист IL-33 вводят в течение по меньшей мере 24 недель.

[00251] Настоящее изобретение включает способы лечения субъекта с COPD со степенью тяжести от умеренной до тяжелой, включающие введение субъекту нагрузочной дозы антитела или его антигенсвязывающего фрагмента, которые специфически связываются с IL-33. В определенных вариантах осуществления способы включают введение субъекту множества поддерживающих доз антитела или его антигенсвязывающего(-их) фрагмента(-ов), где множество поддерживающих доз вводят на протяжении фазы лечения.

[00252] В другом аспекте способ лечения субъекта с COPD со степенью тяжести от умеренной до тяжелой включает введение субъекту начальной дозы, составляющей приблизительно 300 мг антитела или его антигенсвязывающего фрагмента, которые специфически связываются с интерлейкином-33 (IL-33), и введение субъекту множества последующих доз антитела или его антигенсвязывающего фрагмента. В другом аспекте предусмотрены антитело или его антигенсвязывающий фрагмент, которые специфически связываются с интерлейкином-33 (IL-33), для применения в лечении субъекта с COPD со степенью тяжести от умеренной до тяжелой, где указанное антитело или его антигенсвязывающий фрагмент вводят субъекту в начальной дозе, составляющей приблизительно 300 мг, а затем его вводят субъекту многократно в последующих дозах. В другом аспекте также предусмотрены антитело или его антигенсвязывающий фрагмент, которые специфически связываются с интерлейкином-33 (IL-33), для применения в лечении субъекта с COPD со степенью тяжести от умеренной до тяжелой, где указанного субъекта лечат антителом или его антигенсвязывающим фрагментом в начальной дозе, составляющей приблизительно 300 мг, а затем многократно в последующих дозах. Каждая последующая доза составляет приблизительно 300 мг антитела или его антигенсвязывающего фрагмента, где множество последующих доз вводят на протяжении фазы лечения, предусматривающей фазу индуцирования, фазу снижения перорального кортикостероида (OCS) и фазу поддержания, и где антитело или его антигенсвязывающий фрагмент содержат последовательности CDR тяжелой и легкой цепей, предусматривающие последовательности под SEQ ID NO: 4, 6, 8, 12, 14 и 16.

Популяции лечения

[00253] Способы (или варианты применения), представленные в настоящем изобретении, включают введение нуждающемуся в этом субъекту терапевтической композиции, содержащей антагонист IL-33. Выражение “нуждающийся в этом субъект” означает человека или животного, отличного от человека, у которых наблюдаются один или

несколько симптомов или признаков COPD (например, COPD со степенью тяжести от умеренной до тяжелой), или у которых была диагностирована COPD. Например, “нуждающийся в этом субъект” может включать, например, субъекта, который до лечения характеризуется (или характеризовался) одним или несколькими ассоциированными с COPD параметрами, такими как, например, сниженный параметр FEV1 (например, менее 2,0 л), и/или перенес одно или несколько явлений обострений COPD, например, явлений острых обострений COPD (AECOPD).

[00254] Используемый в данном документе термин “обострение COPD” относится к периоду острого ухудшения одного или нескольких респираторных симптомов, который может быть дополнительно охарактеризован частотой обострения, временем до первого обострения или наличием одного или нескольких обострений. Обострения COPD могут включать без ограничения увеличение одышки, усиление хрипов, усиление кашля, увеличение объема мокроты и/или увеличение гнойности мокроты. При острых обострениях COPD (AECOPD) может потребоваться лечение системными кортикостероидами (перорально, внутривенно или внутримышечно), лечение антибиотиками и/или госпитализация. В различных вариантах осуществления данные способы можно применять для лечения слабых, умеренных, со степенью тяжести от умеренной до тяжелой или тяжелых явлений AECOPD у нуждающихся в этом пациентов.

[00255] В некоторых вариантах осуществления “нуждающийся в этом субъект” является субъектом в возрасте от 40 до 75. В некоторых вариантах осуществления возраст субъекта составляет по меньшей мере 40 лет. В некоторых вариантах осуществления возраст субъекта составляет по меньшей мере 65 лет. В некоторых вариантах осуществления возраст субъекта составляет 75 лет или старше. В некоторых вариантах осуществления возраст субъекта составляет от 40 лет до 85 лет. В некоторых вариантах осуществления субъект моложе 40 лет.

[00256] В некоторых вариантах осуществления “нуждающимся в этом субъектом” является субъект, который является активным курильщиком. В некоторых вариантах осуществления субъектом является активный курильщик, который курит сигареты. В некоторых вариантах осуществления субъект является активным курильщиком, у которого в анамнезе курения указано, что он выкуривает 10 или больше пачек сигарет в год. В некоторых вариантах осуществления субъект является активным курильщиком и в анамнезе курения указано, что он выкуривает менее 10 пачек сигарет в год. В некоторых вариантах осуществления субъект является активным курильщиком и в анамнезе курения указано, что он выкуривает более 1, 5, 10, 15, 20, 25, 30, 35, 40, 45, 50 или больше пачек сигарет в год. В некоторых вариантах осуществления субъект является активным курильщиком, у которого в анамнезе курения указано, что он курит в течение 6 месяцев, 1 года, 2 лет, 3 года, 5 лет, 10 лет или в течение более длительного периода.

[00257] В некоторых вариантах осуществления “нуждающимся в этом субъектом” является субъект, который ранее являлся курильщиком. В некоторых вариантах осуществления субъект ранее являлся курильщиком, у которого в анамнезе указано курение

сигарет. В некоторых вариантах осуществления субъект ранее являлся курильщиком, у которого в анамнезе курения указано, что он выкуривал 10 или больше пачек сигарет в год. В некоторых вариантах осуществления субъект ранее являлся курильщиком, у которого в анамнезе курения указано, что он выкуривал менее 10 пачек за год. В некоторых вариантах осуществления субъект ранее являлся курильщиком, у которого в анамнезе курения указано, что он выкуривал более 1, 5, 10, 15, 20, 25, 30, 35, 40, 45, 50 или больше пачек сигарет в год. В некоторых вариантах осуществления субъект ранее являлся курильщиком, у которого в анамнезе курения указано, что он выкуривал приблизительно 10, 15, 20, 25, 30, 35, 40, 45, 50 или больше пачек сигарет в год. В некоторых вариантах осуществления субъект ранее являлся курильщиком, у которого в анамнезе курения указано, что он курил в течение 6 месяцев, 1 года, 2 лет, 3 года, 5 лет, 10 лет или в течение более длительного периода. В некоторых вариантах осуществления субъект ранее являлся курильщиком, который бросил курить по меньшей мере 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 11 или 12 месяцев назад или более. В некоторых вариантах осуществления субъект ранее являлся курильщиком, который бросил курить по меньшей мере 6 месяцев назад. В некоторых вариантах осуществления субъект ранее являлся курильщиком, который более не собирается начинать курить.

[00258] В некоторых вариантах осуществления “нуждающийся в этом субъект” может быть субъектом, классифицированным как имеющий “легкую” COPD на основании системы классификации GOLD. В других вариантах осуществления “нуждающийся в этом субъект” может быть субъектом, классифицированным как имеющий “умеренную” COPD на основании системы классификации GOLD. В другом варианте осуществления “нуждающийся в этом субъект” может быть субъектом, классифицированным как имеющий “тяжелую” COPD на основании системы классификации GOLD. В еще одном варианте осуществления “нуждающийся в этом субъект” может быть субъектом, классифицированным как имеющий “очень тяжелую” COPD на основании системы классификации GOLD. В другом варианте осуществления “нуждающийся в этом субъект” может быть субъектом, классифицированным как имеющий COPD, которая находится между “умеренной” и “тяжелой” степенью на основе системы классификации GOLD, например, субъектом, имеющим COPD со степенью тяжести “от умеренной до тяжелой”.

[00259] В некоторых вариантах осуществления “нуждающийся в этом субъект” может быть субъектом, у которого протестированное значение параметра FEV1 составляет менее 90%, 85%, 80%, 75%, 70%, 65%, 60%, 55%, 50%, 45%, 40%, 35%, 30%, 20%, 15% или 10% или меньше, чем прогнозируемый параметр FEV1.

[00260] Нормальный уровень IgE у здоровых субъектов составляет менее приблизительно 100 кЕ/л (например, измеренный с помощью анализа IMMUNOCAP® [Phadia Inc., Портедж, Мичиган]). Предусмотрены способы, предусматривающие отбор субъекта, который характеризуется повышенным уровнем IgE в сыворотке крови, при этом уровень IgE в сыворотке крови составляет более приблизительно 100 кЕ/л, более приблизительно 150 кЕ/л, более приблизительно 500 кЕ/л, более приблизительно 1000 кЕ/л,

более приблизительно 1500 кЕ/л, более приблизительно 2000 кЕ/л, более приблизительно 2500 кЕ/л, более приблизительно 3000 кЕ/л, более приблизительно 3500 кЕ/л, более приблизительно 4000 кЕ/л, более приблизительно 4500 кЕ/л или более приблизительно 5000 кЕ/л, и введение субъекту фармацевтической композиции, содержащей терапевтически эффективное количество антагониста ИЛ-33.

[00261] Эотаксин-3 принадлежит к группе хемокинов, высвобождаемых эпителиальными клетками дыхательных путей, который положительно регулируется цитокинами Th2 ИЛ-4 и ИЛ-13 (Lilly et al 1999, J. Allergy Clin. Immunol. 104: 786-790). Настоящее изобретение включает способы, включающие введение антагониста ИЛ-33 для лечения пациентов с повышенными уровнями эотаксина-3, например, составляющими более приблизительно 100 пг/мл, более приблизительно 150 пг/мл, более приблизительно 200 пг/мл, более приблизительно 300 пг/мл или более приблизительно 350 пг/мл. Уровни эотаксина-3 в сыворотке крови можно измерить, например, с помощью ELISA.

[00262] Фракционный выдыхаемый NO (FeNO) представляет собой биомаркер воспаления бронхов или дыхательных путей. FeNO продуцируется эпителиальными клетками дыхательных путей в ответ на воспалительные цитокины, в том числе ИЛ-4 и ИЛ-13 (Alwing et al 1993, Eur. Respir. J. 6: 1368-1370). Уровни FeNO у здоровых взрослых людей находятся в диапазоне от 2 до 30 частей на миллиард (ppb). Иллюстративным анализом для измерения FeNO является использование устройства NIOX Aerocrine AB, Солна, Швеция. Оценку можно проводить до спирометрии или после воздержания от пищи в течение по меньшей мере часа. В данный документ включены способы, включающие введение антагониста ИЛ-33 пациентам с повышенными уровнями выдыхаемого NO (FeNO), например, более приблизительно 30 ppb, более приблизительно 31 ppb, более приблизительно 32 ppb, более приблизительно 33 ppb, более приблизительно 34 ppb или более приблизительно 35 ppb.

[00263] Эозинофилы и нейтрофилы в индуцированной мокроте являются общепринятыми прямыми маркерами воспаления дыхательных путей (Djukanovic et al 2002, Eur. Respir. J. 37: 1S-2S). Отделение мокроты индуцируют ингаляцией гипертонического солевого раствора и подсчитывают количество клеток в соответствии со способами, известными из уровня техники, например, в соответствии с руководствами Европейского респираторного общества.

[00264] В некоторых вариантах осуществления субъектов стратифицируют на следующие группы: содержание эозинофилов в крови ≥ 300 клеток/мкл (или клеток/мм³) или ≥ 250 клеток/мкл (или клеток/мм³) (высокий уровень эозинофилов в крови); содержание эозинофилов в крови от 299 до 150 клеток/мкл (или клеток/мм³) (умеренный уровень эозинофилов в крови); содержание эозинофилов в крови < 150 клеток/мкл (или клеток/мм³) (низкий уровень эозинофилов в крови); или содержание эозинофилов в крови < 300 клеток/мкл (или клеток/мм³), и им вводят антагонист ИЛ-33 в дозе или режиме приема доз, которые необязательно основаны на уровне эозинофилов.

Способы оценки ассоциированных с COPD фармакодинамических параметров

[00265] Настоящее изобретение включает способы оценки одного или нескольких ассоциированных с COPD фармакодинамических параметров у нуждающегося в этом субъекта, вызванных введением фармацевтической композиции, содержащей антагонист IL-33. Уменьшение частоты возникновения обострения COPD (как описано выше) или улучшение одного или нескольких ассоциированных с COPD параметров (как описано выше) может быть связано с улучшением одного или нескольких ассоциированных с COPD фармакодинамических параметров, однако такая связь не обязательно наблюдается во всех случаях.

[00266] Примеры “ассоциированных с COPD фармакодинамических параметров” включают, например, следующие: (a) уровни экспрессии биомаркеров; (b) анализ сывороточных белков и РНК; (c) уровни эозинофилов и нейтрофилов в индуцированной мокроте; (d) выдыхаемый оксид азота (FeNO) и (e) содержание эозинофилов в крови. “Улучшение ассоциированного с COPD фармакодинамического параметра” означает, например, снижение относительно исходного уровня одного или нескольких биомаркеров, таких как TARC, эотаксин-3 или IgE, снижение уровня эозинофилов или нейтрофилов в мокроте, FeNO или содержания эозинофилов в крови. Используемый в данном документе термин “исходный уровень” по отношению к ассоциированному с COPD фармакодинамическому параметру означает числовую величину ассоциированного с COPD фармакодинамического параметра у пациента до или в течение всего периода введения фармацевтической композиции, описанной в данном документе.

[00267] Для оценки ассоциированного с COPD фармакодинамического параметра параметр измеряют количественно на исходном уровне и в некоторый момент времени после введения фармацевтической композиции. Например, ассоциированный с COPD фармакодинамический параметр можно измерять в день 1, день 2, день 3, день 4, день 5, день 6, день 7, день 8, день 9, день 10, день 11, день 12, день 14 или на неделе 3, неделе 4, неделе 5, неделе 6, неделе 7, неделе 8, неделе 9, неделе 10, неделе 11, неделе 12, неделе 13, неделе 14, неделе 15, неделе 16, неделе 17, неделе 18, неделе 19, неделе 20, неделе 21, неделе 22, неделе 23, неделе 24 или позже после начального лечения фармацевтической композицией. Разница между величиной параметра в определенной временной точке после начала лечения и величиной параметра на исходном уровне используется для установления того, произошло ли изменение, такое как “улучшение” ассоциированного с COPD фармакодинамического параметра, (например, увеличение или снижение в зависимости от ситуации, в зависимости от конкретного измеряемого параметра).

[00268] В определенных вариантах осуществления введение антагониста IL-33 субъекту с COPD вызывает изменение, такое как снижение или увеличение экспрессии определенного биомаркера.

[00269] Ассоциированные с IL-33 биомаркеры включают без ограничения кальцитонин, прокальцитонин, кальцитониноподобный пептид (CGRP), резистин-подобный фактор альфа (RETNA), хемокиновый (мотив C-C) лиганд 8 (Ccl8), сывороточный амилоид A3 (Saa3), Gm1975 (BC117090), лектиноподобный рецептор

клеток-киллеров (Kirg1), стефин A1 (Csta), трансмембранный 4-домен (Ms4a8a), хемокиновый (мотив C-C) лиганд 11 (Ccl11) и сериновые (или цистеиновые) пептиды (Serpina3f) и т. п.

[00270] Ассоциированные с COPD биомаркеры включают без ограничения фракцию оксида азота в выдыхаемом воздухе (FeNO), общий IL-33, растворимый рецептор IL-33 (sST2), кальцитонин, PARC, эотаксин-3, общий IgE, С-реактивный белок в крови (CRP), IL-6 в крови, фибриноген и т. п.

[00271] В определенных вариантах осуществления введение антагониста IL-33 с COPD может вызывать снижение одного или нескольких из уровней общего IgE в сыворотке крови или уровней эотаксина-3. В других вариантах осуществления введение антагониста IL-33 субъекту с COPD может вызывать снижение уровня одного или нескольких ассоциированных с IL-33 биомаркеров. Снижение уровня одного или нескольких биомаркеров можно обнаружить на неделе 1, неделе 2, неделе 3, неделе 4, неделе 5 или позже после введения антагониста IL-33. Экспрессию биомаркеров можно определить способами, известными в данной области техники. Например, уровни белка можно измерить с помощью ELISA (твердофазного иммуноферментного анализа). Уровни РНК можно измерить, например, с помощью полимеразной цепной реакции с обратной транскрипцией (RT-PCR).

[00272] Экспрессию биомаркеров, описанных выше, можно определить по выявлению белка или РНК в сыворотке крови. Образцы сыворотки крови также можно применять для мониторинга дополнительных белковых или РНК-биомаркеров, связанных с ответом на лечение антагонистом IL-33. В некоторых вариантах осуществления образцы РНК используют для определения уровней РНК (негенетического анализа), например, уровней РНК биомаркеров; и в других вариантах осуществления образцы РНК используют для секвенирования транскриптома (например, генетического анализа).

ПРИМЕРЫ

[00273] Следующие примеры изложены для того, чтобы обеспечить специалистов в данной области техники полным раскрытием и описанием получения и применения способов и композиций, описанных в настоящем изобретении, и они не предполагают ограничения объема того, что авторы настоящего изобретения рассматривают в качестве своего изобретения. Были приложены усилия для обеспечения точности в отношении используемых чисел (например, количеств, температуры и т. п.), однако необходимо учитывать некоторые экспериментальные ошибки и отклонения. Если не указано иное, то части являются частями по весу, молекулярная масса является средней молекулярной массой, температура представлена в градусах Цельсия, а давление является атмосферным или близким к атмосферному.

[00274] Иллюстративный антагонист IL-33, используемый в представленных далее примерах, представляет собой человеческое антитело к IL-33, названное SAR440340, которое также упоминается как REGN3500 или его международным непатентованным названием (INN) итепекимаб.

Пример 1. Рандомизированное двойное слепое плацебо-контролируемое, доказательное (PoC) исследование с параллельными группами по оценке эффективности, безопасности и переносимости SAR440340 у пациентов с хронической обструктивной болезнью легких (COPD) со степенью тяжести от умеренной до тяжелой

А. Цели, конечные точки и обзор исследования

[00275] Хроническая обструктивная болезнь легких (COPD) является широко распространенным во всем мире заболеванием, связанным со значительным экономическим бременем, и для которого доступная стандартная терапия демонстрирует недостаточный лечебный эффект на симптомы, функцию легких, обострения и долгосрочное развитие заболевания. Интерлейкин-33 (IL-33) представляет собой провоспалительный цитокин, который инициирует и усиливает врожденные и адаптивные воспалительные каскады в ответ на стресс или повреждение эпителиальных клеток в результате воздействия переносимых по воздуху аллергенов, вирусов, сигаретного дыма и загрязнителей воздуха.

[00276] Основная цель исследования заключалась в изучении эффектов SAR440340 (mAb к IL-33) по сравнению с плацебо на частоту в годовом исчислении умеренных-тяжелых острых обострений COPD (AECOPD) со степенью тяжести от умеренной до тяжелой.

[00277] Вторичными целями исследования были следующие: изучить эффекты SAR440340 в сравнении с плацебо на улучшение респираторной функции, которые оценивали с помощью параметра FEV1 до приема бронходилататора; оценить эффекты SAR440340 в сравнении с плацебо на параметр FEV1 после приема бронходилататора; оценить эффекты SAR440340 в сравнении с плацебо на длительность от исходного уровня до первого умеренного или тяжелого проявления AECOPD; и оценить эффекты SAR440340 в сравнении с плацебо на безопасность и переносимость.

[00278] Исследовательскими целями исследования были следующие: оценить эффекты SAR440340 в сравнении с плацебо на регистрируемые пациентом симптомы и качество жизни, которое документировали с помощью электронного дневника e-Diary и с использованием инструментария для оценки обострений хронической обструктивной болезни легких (EXACT), респираторного опросника больницы Святого Георгия (SGRQ) и европейского 5-параметрического опросника качества жизни (EQ 5D): у всех пациентов, которых лечили с помощью SAR440340/плацебо и в субпопуляциях с высоким уровнем эозинофилов в крови (≥ 250 /мм³) и низким уровнем эозинофилов в крови (< 250 /мм³); оценить фармакокинетический (PK) профиль SAR440340 в сыворотке крови; оценить эффекты антител к лекарственному средству (ADA) SAR440340; оценить эффекты SAR440340 в сравнении с плацебо на параметр FEV1, AECOPD и другие избранные конечные точки: в субпопуляциях с высоким уровнем эозинофилов в крови (≥ 250 /мм³) и низким уровнем эозинофилов в крови (< 250 /мм³) и в субпопуляциях согласно применению/не применению ICS с бронходилататорами в качестве фоновой терапии,

уровням фибриногена и статусом курения; оценить фармакодинамические эффекты на SAR440340; оценить эффекты SAR440340 в сравнении с плацебо на другие респираторные оценки (расширенная конечная точка по AECOPD); оценить клинические симптомы COPD у пациентов, которых лечили с помощью SAR440340 относительно плацебо, у всех пациентов, которых лечили с помощью SAR440340/плацебо: в субпопуляциях с высоким уровнем эозинофилов в крови (≥ 250 /мм³) и низким уровнем эозинофилов в крови (< 250 /мм³) и в субпопуляциях согласно применению/не применению ICS с бронходилататорами в качестве фоновой терапии, уровням фибриногена и статусом курения; оценить фармакодинамические эффекты SAR440340; оценить эффекты SAR440340 в сравнении с плацебо на параметры сна, активности и спирометрии в домашних условиях; и сравнить полезность спирометрии в домашних условиях со спирометрией в клинических условиях.

[00279] Первичной конечной точкой исследования была частота в годовом исчислении явлений со степенью тяжести от умеренной до тяжелой (AECOPD) на протяжении периода лечения. Умеренные обострения регистрировались исследователем и определялись как AECOPD, при которых необходимы либо системные кортикостероиды (такие как внутримышечные, внутривенные или пероральные) и/или антибиотики. Тяжелые обострения регистрировались исследователем и определялись как AECOPD, при которых необходима госпитализация, обращение за неотложной медицинской помощью или приводившие к смертельному исходу.

[00280] Вторичной конечной точкой было среднее изменение от исходного уровня до недель 16-24 у параметра FEV1 (до приема бронходилататора). Модельные средние значения между неделями 16, 20 и 24 сравнивали среди групп лечения.

[00281] Другой вторичной конечной точкой было изменение от исходного уровня до недели 24 у параметра FEV1 (после приема бронходилататора). Параметр FEV1 после приема бронходилататора означает 30 минут после либо 400 мкг сальбутамола/альбутерола (4 впрыскивания по 100 мкг каждое), либо 80 мкг ипратропия бромидом (4 впрыскивания по 20 мкг каждое).

[00282] Еще одной вторичной конечной точкой было время до первого умеренного или тяжелого AECOPD.

[00283] Еще одними вторичными конечными точками были нежелательные явления, возникшие во время лечения (TEAE), и серьезные нежелательные явления (SAE).

[00284] Третичные конечные точки включали изменение относительно исходного уровня баллов оценки по EXACT, SGRQ или EQ-5D на неделе 24.

[00285] Другие третичные конечные точки включали следующие: функциональные концентрации SAR440340 в сыворотке крови; антитела к лекарственным средствам (ADA) к SAR440340; изменение от исходного уровня до недели 24 параметра FEV1 (до приема бронходилататора и после приема бронходилататора); и частоту умеренных-тяжелых AECOPD со степенью тяжести от умеренной до тяжелой.

[00286] Еще одни третичные конечные точки включали следующие: будущую оценку образцов ДНК или РНК для вспомогательного исследования фармакогеномики с

целью выявления геномных связей с клиническим и биомаркерным ответом и другими показателями клинических результатов, а также возможными АЕ; изменение от исходного уровня до недель 16-24 параметра FVC (% прогнозируемых и абсолютных значений в мл); время до первого умеренного и тяжелого обострения или время до прекращения приема исследуемого лекарственного средства (после недели 4) в связи с отсутствием эффективности по результатам заключения исследователя (расширенная конечная точка по АЕСОРD); и время до первого клинически значимого ухудшения (СID), определяемого по снижению на >100 мл относительно исходного уровня и с помощью параметра FEV1, и/или ухудшение по SGRQ на 4 единицы, и/или АЕСОРD со степенью тяжести от умеренной до тяжелой в период до недели 24 (и на протяжении 52-недельного переменного периода лечения).

[00287] Другие третичные конечные точки, связанные с фармакодинамикой, включали содержание эозинофилов и нейтрофилов в крови; уровни биомаркеров интерлейкина (IL)-33 и/или пути воспаления типа 2, в том числе уровни общего IL-33, уровни sST2, уровни кальцитонина, уровни PARC, уровни эотаксина-3, уровни общего IgE и уровни фибриногена; индуцированную мокроту для экспрессии РНК (необязательно для пациентов в подгруппе центров); необязательно секвенирование матричной рибонуклеиновой кислоты или анализ всего транскриптома; и необязательно для определения фармакогеномных эффектов собирали образцы ДНК/РНК.

[00288] Другие третичные конечные точки, связанные с актиграфией (сон и активность) и спирометрией в домашних условиях, включали изменение от среднего измеренного значения на исходном уровне (за 2 недели до рандомизации) до средних измеренных значений на неделях 10-12 (за 2 недели до визита 8) и неделях 22-24 (за 2 недели до визита 14) параметров сна и активности, включая сон (общее время сна, пробуждения после начала сна, количества активности в ночное время), активность (количества дневной активности, процент времени, проведенного в сидячем положении, процент времени, проведенного в состоянии умеренной или интенсивной физической активности) и спирометрия (FEV1). Результаты измерения параметра FEV1 получали в результате спирометрии, производимой как в домашних, так и клинических условиях.

В. План исследования

[00289] Данное исследование представляло собой многонациональное, рандомизированное, двойное слепое, плацебо-контролируемое, доказательное (PoC) исследование с параллельными группами (2 группы), которое было разработано для оценки эффективности, безопасности и переносимости SAR440340 у пациентов с COPD со степенью тяжести от умеренной до тяжелой на фоновой терапии хорошо известным β2-адренергическим агонистом (LABA) длительного действия, мускариновым антагонистом (LAMA) длительного действия и/или ICS (двойной или тройной терапии). Пациенты должны были проходить лечение с помощью SAR440340 или плацебо в течение минимум 24 недель и максимум до 52 недель*, а также с 20-недельным периодом последующего наблюдения для изучения безопасности. Примерно 343 пациента рандомизировали в 2

группы лечения по 171 или 172 пациента на группу. *В исследовании использовали переменную продолжительность лечения от 24 до 52 недель с целью максимально эффективного по времени сбора данных по первичной конечной точке (частоте в годовом исчислении обострения). Пациенты, включенные в исследование, оставались в периоде лечения максимум до 52 недель или до тех пор, пока последний рандомизированный пациент не завершал минимальный период лечения в 24 недели.

[00290] Как показано на **фиг. 1**, клиническое испытание состояло из трех периодов. Первый, скрининговый период (от 10 суток до 4 недель) с целью определения, соответствуют ли пациенты критериям включения, где пациенты получали стандартную фоновую терапию в течение 3 месяцев до визита 2/рандомизации и в стабильной дозе в течение по меньшей мере 1 месяца до скринингового визита 1, в том числе либо двойную терапию (LABA+LAMA, или ICS+LABA, или ICS+LAMA), либо тройную терапию (ICS+LABA+LAMA). Второй, период рандомизированного лечения, где пациентов, удовлетворяющих критериям включения и исключения, рандомизировали с включением в любую группу лечения, получавшую SAR440340 (300 мг), вводимое в виде 2 SC инъекций раз в 2 недели (q2w) в течение 24-52 недель, или соответствующее плацебо для SAR440340, вводимое в виде 2 SC инъекций раз в 2 недели в течение 24-52 недель. Третий, период после лечения, включавший 20 недель последующего наблюдения.

[00291] График мероприятий (SoA) для пациентов, завершивших запланированное лечение, описан в **таблице 1**.

рия в домашних условиях (FEV1) Необязательные оценки (только для США/Канады)	D																																	
--	---	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--

S означает скрининг; **R/V** означает рандомизацию/исходный уровень; **F** означает последующее наблюдение

" β -ХГЧ" означает человеческий хорионический гонадотропин-бета; "ВІD" означает оценки два раза в сутки; "САТ" означает тест для оценки СОРD; "непрерывный" означает последовательные визиты в ходе периода лечения; "СОРD" означает хроническую обструктивную болезнь легких; "прод." означает продолжение; "ДНК" означает дезоксирибонуклеиновую кислоту; "EDTA" означает этилендиамидтетрауксусную кислоту; "ЕОS" означает конец исследования; "ЕОТ" означает конец лечения; "EQ-5D" означает европейский 5-параметрический опросник качества жизни; "ЕХАСТ" означает инструментарий для оценки обострений СОРD (ЕХАСТ); "ВІС" означает вирус иммунодефицита человека; "ІgЕ" означает иммуноглобулин E; "ІМР" означает исследуемый медицинский продукт; "ІVRS" означает интерактивную голосовую систему ответа; "ІWRS" означает интерактивную веб-систему ответа; "LABA" означает β 2-адренергический агонист длительного действия; "LAMA" означает мускариновый антагонист длительного действия; "PARC" означает регулируемый легкими и активацией хемокин; "PK" означает фармакокинетику; "PHK" означает рибонуклеиновую кислоту; "SABA" означает короткодействующие бета-агонисты; "SAE" означает серьезные неблагоприятные явления; "SC" означает подкожный; "SGRQ" означает респираторный опросник больницы Святого Георгия.

Рандомизацию/визит на исходном уровне определяли как день 1. График визитов должен соблюдаться в пределах \pm 3 суток для периода скрининга и периода рандомизированного лечения ІМР и \pm 5 суток для 2 визитов в течение периода оценки после лечения посредством ІМР.

Все оценки на визите 2 (день 1) должны проводиться до приема дозы ІМР, за исключением оценки местной переносимости SC инъекций.

Визит завершения лечения:

можно провести с помощью телефонного звонка.

Рентген грудной клетки необходимо проводить, если нельзя получить результаты рентгенографии грудной клетки/СТ грудной клетки/MR грудной клетки сроком до 6 месяцев. Если рентгенография грудной клетки невозможна по причине местных правил, будет проведена магнитно-резонансная томография (MRI).

Тест для оценки СОРD (САТ) необходимо регистрировать с помощью электронного дневника пациента.

IMP (SAR440340 или плацебо) необходимо вводить раз в 2 недели в исследовательском центре. Последняя доза будет введена за 2 недели до запланированного визита EOT, например, в случае пациентов с 52-недельным периодом лечения последняя доза будет принята на неделе 50 или ранее, как будет указано спонсором. Пациенты должны отслеживаться персоналом центра в течение по меньшей мере 30 минут после выполнения всех инъекций IMP. Период мониторинга может быть продлен в соответствии с конкретными требованиями страны.

Электронный дневник применяют для регистрации ответов пациента на вопросы из опросников EXACT, SGRQ и EQ-5D-5L, оценки CAT, а также для регистрации лекарственных препаратов, облегчающих дыхание. Данное устройство выдают на скрининговом визите 1 (в том числе инструкции по применению), а зарегистрированную информацию загружают с данного устройства в другие указанные дни. Во время визита EOS электронный дневник скачивают и возвращают в исследовательский центр.

Полное физикальное обследование включает обследование кожи, носовых полостей, глаз, ушей, дыхательной, сердечно-сосудистой, желудочно-кишечной, нервной, лимфатической и опорно-двигательной систем.

Жизненно важные показатели, в том числе систолическое и диастолическое артериальное давление (мм рт. ст.), частоту пульса (ударов в минуту), температуру тела (°C) и частоту дыхания, будут измерять при скрининге, на исходном уровне и при каждом последующем визите в исследовательский центр. Рост (см) будут измерять только при скрининге (визит 1). Вес тела (кг) будут измерять при скрининге (визит 1) и при визитах EOT/EOS.

ECG будут собирать и регистрировать централизованно.

Общий анализ крови будет включать следующие показатели: гемоглобин, гематокрит, количество тромбоцитов, общее количество лейкоцитов с 5-частичным дифференцированным подсчетом лейкоцитов и общее количество эритроцитов. Химический анализ сыворотки крови будет включать изучение креатинина, азота мочевины в крови, глюкозы, лактатдегидрогеназы, мочевой кислоты, общего холестерина, общего белка, альбумина, общего билирубина, аланинаминотрансферазы, аспаратаминотрансферазы, щелочной фосфатазы, электролитов (натрия, калия, хлорида), бикарбоната и креатинфосфокиназы. Анализ мочи будет включать следующие показатели: удельный вес, pH, глюкозу, кетоны, кровь в моче, белок, нитраты, лейкоцитарную эстеразу, уробилиноген и билирубин. Если какой-либо параметр по анализу индикаторной полоской отклоняется от нормы, образец мочи следует отправить в центральную лабораторию для количественного измерения. В случае положительного результата на белок и/или эритроциты центральной лабораторией будет проведен микроскопический анализ. Тест на котинин будет проведен с использованием собранного образца мочи.

Клиническое лабораторное тестирование на момент скринингового визита 1 будет включать скрининг на гепатит, охватывающий поверхностный антиген гепатита В (Ag HBs), антитела на поверхностные антигены гепатита В (Ab HBs), антитела к ядерному

антигену вируса гепатита В (Ab HBc), антитела к вирусу гепатита С (Ab HCV), скрининг на вирус иммунодефицита человека (ВИЧ) (антитела к ВИЧ-1 и ВИЧ-2) и антинуклеарное антитело (ANA). В случае получения результатов Ag HBs (отрицательный) и Ab HBc (положительный) можно провести тестирование на ДНК HBV до рандомизации для того, чтобы исключить ложноположительный результат, если исследователь полагает, что пациент является ложноположительным, или для уточнения серологического статуса, если исследователь считает сомнительной его интерпретацию при отсутствии в анамнезе инфекции HBV. В случае результатов Ab HCV (положительный) можно провести анализ на РНК HCV, чтобы исключить ложноположительный результат, если исследователь полагает, что пациент является ложноположительным. Примечание: если ANA будет положительным (титр $\geq 1:160$), будет проведено тестирование на антитела к dsDNA.

Только в случае женщин детородного возраста: сывороточный тест на беременность на момент скрининга/V1 и тесты мочи на беременность раз в 4 недели от момента рандомизации и до EOT и в момент EOS. До рандомизации должен быть получен отрицательный результат в моменты V1 и V2. В случае положительного результата анализа мочи лечение в рамках исследования будет приостановлено, и необходимо как можно скорее провести сывороточный тест на беременность для подтверждения беременности. Беременность приведет к однозначному прекращению лечения во всех случаях.

Подробности о сборе см. в руководстве центральной лаборатории.

Если оценка ADA на неделе 12 положительна, можно произвести дополнительные измерения на образцах для РК, собранных на неделе 4.

Будет проведен анализ на полной гематологической панели.

FeNO: измерение только в исследовательских центрах с доступом к оборудованию по измерению FeNO.

Необязательный образец мокроты на момент V2 должен быть собран после рандомизации и до введения дозы IMP, если пациент согласен на данный необязательный сбор. Доступно только в избранных исследовательских центрах в некоторых странах.

Архивные образцы могут быть использованы в исследовательских целях, относящихся к COPD или другим респираторным заболеваниям, таким как астма или воспалительные заболевания (например, для диагностических биомаркеров заболевания или эффекта лекарственных средств), биологии путей, дополнительных оценок безопасности лекарственных средств или разработки и валидации способов биоанализа, выходящих за рамки определенных в протоколе по настоящему изобретению.

Спирометрию будут проводить локально в соответствии с руководством Европейского респираторного общества (ERS)/Американского торакального общества (ATS) от 2005 года, но измерения будут проводить в центральной лаборатории. Спирометрию будут проводить в течение минимального периода действия бронходилататоров в зависимости от продолжительности их действия, например, исключение последней дозы сальбутамола/альбутерола или левосальбутамола/левалбутерола в течение по меньшей мере 6 часов, исключение

последней дозы ипратропия в течение по меньшей мере 8 часов, исключение приема последней дозы LABA в течение по меньшей мере 12 часов (прием LABA сверхдлительного действия, такого как вилантерол, должно быть исключено в течение по меньшей мере 24 часов) и исключение приема последней дозы LAMA в течение по меньшей мере 24 часов. Это будет проверено перед проведением измерений. Примечание: при оценке спирометрии как до, так и после приема бронходилататора спирометрию после приема бронходилататора необходимо проводить в соответствии с механизмом действия облегчающего действия (т. е., 30 минут в случае альбутерола или другого SABA).

После рандомизации и в ходе периода лечения, если спирометрию не проводят во время планового визита, ее необходимо провести во время следующего визита в ходе периода лечения.

EXACT, SGRQ и EQ-5D-5L необходимо заполнять в электронный дневник пациента.

С. Отбор пациентов

[00292] Схема выбранных пациентов показана на **ФИГ. 37**. В ходе данного исследования примерно 340 пациентов были подвергнуты рандомизации (170 пациентов на группу), из которых примерно у 50% пациентов наблюдали содержание эозинофилов в крови $\geq 250/\text{мм}^3$ и у приблизительно 50% пациентов наблюдали содержание эозинофилов в крови $< 250/\text{мм}^3$.

[00293] Сводка по ключевым критериям включения и исключения представлена в приведенной ниже **таблице 2**.

Таблица 2. Ключевые критерии включения и исключения

Ключевые критерии включения

Возраст/пол	Взрослые, ≥ 40 -75 лет, женщины и мужчины
История COPD	COPD в течение по меньшей мере 12 месяцев на основе определения Глобальной инициативы по изучению хронической обструктивной болезни легких [GOLD]
Предшествующие терапии COPD	Двойная терапия: LABA+LAMA или ICS+LABA или ICS+LAMA (OR) Тройная терапия: ICS+LABA+LAMA
Курение	Активные курильщики или ранее являвшиеся курильщиками с анамнезом курения ≥ 10 пачко-лет
FEV1 после BD	FEV1 $\geq 30\%$, но $< 80\%$ от прогнозируемой нормы на момент визита 1 и 2
CAT	≥ 10 на момент визита 1 и 2

Количество тяжелых обострений в анамнезе	≥ 2 умеренных (необходимо было OCS +/- Abx) или ≥ 1 тяжелых AECOPD (необходима была госпитализация) за последний 1 год до этапа скрининга
Скрининг эозинофилов	Все уровни эозинофилов, стратификация < 250 и ≥ 250 (визит № 1)

Ключевые критерии исключения

Текущий диагноз астмы (в прошлом/в анамнезе астмы не было)

Диагностика дефицита антитрипсина альфа-1

COPD на поздних стадиях с потребностью в хронической (> 15 часов в сутки) кислородной поддержкой

Сопутствующее тяжелое заболевание, при котором противопоказано применение ICS или LABA

Применение системных кортикостероидов в течение 1 месяца после визита 1 или 4+ источников IV глюкокортикоидов в течение 6 месяцев

Умеренное или тяжелое явление AECOPD в течение 4 недель до скрининга; LRTI в течение 4 недель после скрининга или во время скрининга

Предшествующий анамнез или запланированная пневмонэктомия или операция по причине LVR

Пациенты, участвующие в острой фазе программы легочной реабилитации (< 4 недель) перед этапом скрининга

[00294] В исследовании имели право участвовать участники, которые были в возрасте от 40 до 75 лет включительно. Участники соответствовали критериям включения в исследование только в том случае, если были применимы все следующие показанные критерии. (1) Участники с диагнозом COPD по меньшей мере 1 год (на основе определения Глобальной инициативы по изучению хронической обструктивной болезни легких (GOLD), приведенного в **Ошибка! Переменная документа не указана.**); (2) участники с COPD со степенью тяжести от умеренной до тяжелой (параметр FEV1 после приема бронходилататора/форсированная жизненная емкость [FVC] $< 70\%$ и параметр FEV1 после приема бронходилататора % с прогнозом $< 80\%$, но $\geq 30\%$) на момент визитов 1 и 2; (3) участники с баллом оценки теста для оценки COPD (CAT) ≥ 10 на момент скринингового визита 1 и визита 2/рандомизации; (4) участники с зарегистрированным анамнезом признаков и симптомов хронического бронхита (хроническим влажным кашлем в течение 3 месяцев за год до скрининга, у которого были выявлены другие причины хронического кашля (например, гастроэзофагеальный рефлюкс, хронический риносинусит, бронхоэктазы)); (5) участники с задокументированным анамнезом (например, проверкой медицинской карты) ≥ 2 умеренных обострений или ≥ 1 тяжелого обострения за год до скрининга, где умеренное обострение определяют как AECOPD, при котором необходимы системные кортикостероиды (пероральные, внутривенные или внутримышечные) и/или

лечение антибиотиками (однако применение отдельно антибиотиков не считается “умеренным обострением”, если нет документов, подтверждающих необходимость применения антибиотиков для лечения ухудшающихся симптомов COPD), а тяжелое обострение определяют как обострение AECOPD, при котором необходима госпитализация; (6) участники с фоновой терапией стандартным средством лечения в течение 3 месяцев до визита 2/рандомизации и в стабильной дозе в течение по меньшей мере 1 месяца до скрининга, в том числе двойной терапией (LABA+LAMA, или ICS+LABA, или ICS+LAMA) или тройной терапией (ICS+LABA+LAMA); (7) активные курильщики или ранее являвшиеся курильщиками с анамнезом курения ≥ 10 пачко-лет; (8) индекс массы тела (BMI) $\geq 18,0$ кг/м² (включительно); (9) мужчина или женщина; и (10) способны дать подписанное информированное согласие.

[00295] Пациенты, которые соответствовали всем вышеуказанным критериям включения были подвергнуты скринингу в отношении следующих критериев исключения: (1) клинически значимая аномалия на электрокардиограмме (ECG) на визите 1, которая может повлиять на проведение исследования по мнению исследователя; (2) сопутствующее одно или несколько тяжелых заболеваний, при которых противопоказано применение ICS (например, активный туберкулез легких) или LABA (например, диагноз в анамнезе тяжелых сердечно-сосудистых заболеваний, инсулинозависимый сахарный диабет, гипертиреоз, тиреотоксикоз, феохромоцитома, гипокалиемия); (3) применение инъекционных глюкокортикостероидов или пероральных системных глюкокортикостероидов в течение 1 месяца до визита 1/скрининга или более 4 курсов IV введения глюкокортикостероидов в течение 6 месяцев до визита 1; (4) участники, получающие лекарственные препараты или терапию, которые запрещены в качестве сопутствующих лекарственных препаратов, в том числе: системные стероиды (за исключением случаев, когда их применяют для лечения обострений, примечание: в течение 24 недель разрешен один короткий курс системных кортикостероидов (до 6 суток), когда это необходимо по медицинским показаниям по причинам, не связанным с AECOPD, например, в случае тяжелого отравления воздействием плеска; ингибиторы PDE-4, такие как рофлумиласт; метилксантины (теофиллин, аминофиллины); антагонисты лейкотриеновых рецепторов или ингибиторы синтеза лейкотриенов; ингибиторы липоксигеназы; mAb к IL5 (например, бенрализумаб; меполизумаб); терапия антителами к IgE (например, омализумабом); mAb к IL4R (например, дупилумаб); системные иммунодепрессанты (например, метотрексат, любые mAb к TNF, иммуносупрессивная терапия, нацеленная на B- и/или T-клетки); бронхиальная термопластика; терапия внутривенным иммуноглобулином (IVIg); живые аттенуированные вакцины; блокаторы β -адренорецепторов (за исключением селективного блокатора β -1-адренорецепторов, применяемого со стабильной дозой за 1 месяц до визита 1); средства, облегчающие COPD, отличные от сальбутамола/альбутерола, левосальбутамола/левалбутерола или ипратропиума (их применение не рекомендуется в течение периода исследования, в случае применения в исключительных обстоятельствах (например, по назначению врача, не

участвующего в исследовании), их применение документируют в карте пациента и регистрируют в eCRF); другие исследуемые лекарственные средства. Во время исследования разрешали следующие сопутствующие лекарственные препараты: антигистамины, глазные, интраназальные и местные кортикостероиды; (5) участник с анамнезом клинически значимой почечной, печеночной, сердечно-сосудистой, метаболической, неврологической, гематологической, офтальмологической, респираторной, желудочно-кишечной, цереброваскулярной или другой значительной медицинской болезни или нарушения, которые, по мнению исследователя, могут помешать исследованию, или будет необходимо лечение, которое может помешать исследованию. Конкретный пример включает без ограничения плохо контролируемый инсулинозависимый диабет; (6) участники с процедурой бронхиальной термопластики (до 3 лет до визита 1); (7) исключение, связанное с туберкулезом (ТВ): активный ТВ или неполностью вылеченный ТВ в анамнезе, подтвержденных квантиферон-положительных пациентов (без активного заболевания) исключают из исследования, если не выполнены следующие условия: Пациенты, имеющие в анамнезе ранее задокументированную завершённую химиопрофилактику латентной туберкулезной инфекции (с режимом лечения в соответствии с местными рекомендациями) или лечение активной ТВ-инфекции, а также получившие консультацию специалиста для исключения или лечения активной ТВ-инфекции, с подозрением на внелегочную ТВ-инфекцию, или пациенты с высоким риском заражения ТВ, такие как находящиеся в тесном контакте с индивидуумами с активной или латентной формой ТВ; (8) текущий диагноз астмы в соответствии с руководствами Глобальной инициативы по лечению астмы (GINA) (Global Initiative for Asthma. Global Strategy for Asthma Management and Prevention (GINA 2018). 2018. [по состоянию на 08 марта 2018 года]. Доступно на веб-сайте: ginasthma.org/2018-gina-report-global-strategy-for-asthma-management-and-prevention); (9) серьезное заболевание легких, отличное от COPD (например, фиброз легких, саркоидоз, интерстициальное заболевание легких, легочная гипертензия, бронхоэктазия, эозинофильный гранулематоз с полиангиитом, выраженное апноэ во сне при двухуровневом положительном давлении в дыхательных путях и т. д.) или другое диагностированное легочное или системное заболевание, ассоциированное с повышенным содержанием периферических эозинофилов; (10) диагноз дефицита α -1-антитрипсина; (11) запущенная COPD с потребностью в хронической (> 15 часов в сутки) кислородной поддержке; (12) участник с умеренным или тяжелым проявлением AECOPD в течение 4 недель до скрининга; (13) участник, перенесший инфекцию верхних или нижних дыхательных путей за 4 недели до скрининга/визита 1 или в ходе скринингового периода; (14) наличие в предшествовавшем анамнезе или запланированная пневмонэктомия или операция по уменьшению объема легких; (15) участники с наличием в анамнезе системной реакции гиперчувствительности на лекарственное средство на основе mAb; (16) терапия на основе антител к IgE (например, омализумаб (XOLAIR®)) в периоде 130 суток до визита 1 или любая другая биологическая терапия (в том числе mAb к IL5, например, бенрализумаб (FASENRA®) или меполизумаб (NUCALA®)) от астмы или

системный иммунодепрессант (например, метотрексат) для лечения другого воспалительного заболевания или аутоиммунного заболевания (например, ревматоидного артрита, воспалительного заболевания кишечника, первичного билиарного цирроза, системной красной волчанки, рассеянного склероза и т. д.) и других заболеваний в периоде 2 месяцев или 5 периодов полужизни до визита 1, в зависимости от того, что дольше; (17) наличие в текущем анамнезе злоупотребления психоактивными веществами и/или алкоголем; (18) неспособность придерживаться процедур исследования (например, по причине языковых проблем, психологических нарушений) или неспособность читать, понимать и заполнять опросник или пользоваться электронным дневником без посторонней помощи; (19) воздействие другого исследуемого лекарственного средства (малых молекул, а также mAb, в том числе дупилумаба) в течение периода времени до визита 1, который составляет менее 5 РК-периодов полужизни антитела. В случае, если период полужизни неизвестен, то минимальный интервал с момента воздействия предшествующего исследуемого антитела составляет 6 месяцев. Минимальный интервал с момента воздействия любого другого исследуемого лекарственного препарата (не антитела) составляет 30 суток до визита 1; (20) пациенты, участвующие в острой фазе программы легочной реабилитации, т. е. начавшие реабилитацию менее чем за 4 недели до скрининга (примечание: могут быть включены пациенты в поддерживающей фазе программы реабилитации); (21) клинически значимые (по мнению исследователя) аномальные лабораторные показатели, свидетельствующие о неизвестном заболевании и нуждающиеся в дополнительной оценке; (22) участники, ранее проходившие лечение в любом клиническом испытании SAR440340; (23) участник является исследователем или любым младшим исследователем, научным сотрудником, фармацевтом, координатором исследования, другим персоналом или их родственником, непосредственно участвующим в проведении исследования; (24) заключенные и участники, находящиеся в заключении на законных основаниях; (25) известная аллергия на доксициклин или родственные соединения или известная аллергия на среды для SAR440340; (26) женщины в фазе лактации, кормящие или беременные; (27) женщины детородного возраста (женщины в пременопаузе, биологически способные забеременеть), которые не защищаются одной из приемлемых форм эффективной контрацепции или у которых нет подтвержденного отрицательного результата теста на β -хорионический гонадотропин человека (β -ХГЧ) в сыворотке крови на момент визита 1 и отрицательного теста мочи на беременность до визита 2/рандомизации (женщинам в постменопаузе (определяемые как по меньшей мере 12 месяцев подряд без менструаций) не нужно пользоваться дополнительной контрацепцией); участники мужского пола с партнершами женского пола детородного возраста не имеют права участвовать, если они не согласны с ОДНИМ из следующего: воздерживаются от полового акта и вагинального полового акта в качестве своего обычного и предпочтительного образа жизни (воздержание в течение длительного времени и на постоянной основе) и согласны воздерживаться или согласны использовать мужской презерватив плюс использование партнером способа контрацепции с частотой неудач

менее 1% в год при вагинальном половом акте с женщиной детородного возраста, которая в настоящее время не беременна; мужчины с беременной или кормящей грудью партнершей должны согласиться воздерживаться от полового акта и вагинального полового акта или использовать мужской презерватив во время каждого эпизода проникновения полового члена; (28) диагностированная активная паразитарная инфекция (гельминты), подозреваемая или наличие высокого риска паразитарной инфекции, если клинические и (при необходимости) лабораторные оценки не исключали наличие активной инфекции до момента рандомизации; (29) наличие в анамнезе инфекции вирусом иммунодефицита человека (ВИЧ) или положительной серологии на ВИЧ 1/2; (30) наличие в анамнезе известной или подозреваемой иммуносупрессии, в том числе инвазивных оппортунистических инфекций (например, туберкулеза, гистоплазмоза, листериоза, кокцидиоидомикоза, пенумоцистоза, аспергиллеза), несмотря на разрешение инфекции; или необычно частые, рецидивирующие или продолжительные инфекции, по мнению исследователя; (31) прием живых аттенуированных вакцин в периоде за 12 недель до визита 1 или запланированный прием живых аттенуированных вакцин во время исследования; (32) пациенты с аутоиммунным заболеванием или пациенты, применяющие системную иммуносупрессивную терапию по причине аутоиммунного заболевания (например, ревматоидного артрита, воспалительного заболевания кишечника, первичного билиарного цирроза, системной красной волчанки, рассеянного склероза и т. д.), или пациенты с высоким титром аутоантител на момент скрининга, которые подозреваются как подвергаемые высокому риску развития аутоиммунного заболевания на усмотрение исследователя или спонсора; (33) пациенты с сердечно-сосудистыми заболеваниями/состояниями, в том числе нестабильной ишемической болезнью сердца, включая острый инфаркт миокарда в течение последнего 1 года или нестабильную стенокардию в течение последних 6 месяцев, сердечные аритмии, включая пароксизмальную (например, перемежающуюся) фибрилляцию предсердий, исключаются из исследования. Пациенты с персистирующей фибрилляцией предсердий, определяемой как непрерывная фибрилляция предсердий в течение по меньшей мере 6 месяцев и контролируемая стратегией контроля сердечного ритма (например, селективным β -блокатором, блокатором кальциевых каналов, установкой кардиостимулятора, дигоксином или абляционной терапией) и стабильный соответствующий уровень антикоагуляции в течение по меньшей мере 6 месяцев могут считаться пригодными для включения, кардиомиопатия, определяемая как сердечная недостаточность III-IV стадии (по Нью-Йоркской ассоциации кардиологов), или другое соответствующее сердечно-сосудистое заболевание, которое, по мнению исследователя, может подвергнуть пациента риску или отрицательно повлиять на результат исследования, и неконтролируемая гипертензия (т. е. систолическое артериальное давление [BP] более 180 мм рт. ст. или диастолическое BP более 110 мм рт. ст., несмотря на применение антигипертензивной терапии); (34) результаты серологического анализа гепатита В и/или С, свидетельствующие об активной или хронической инфекции; (35) наличие в предшествующем анамнезе любого

злокачественного или активного злокачественного новообразования, включая лимфопролиферативные заболевания (за исключением успешно излеченной карциномы *in situ* шейки матки, нематастатического плоскоклеточного или базальноклеточного рака кожи) в периоде за 5 лет до визита 2; (36) клинически значимые результаты лабораторных тестов на момент скрининга/визита 1, в том числе аланинтрансаминаза (ALT) или аспартатаминотрансфераза (AST), которые более чем в 3 раза превышают верхнюю границу нормального диапазона (ULN), гемоглобин менее 10 г/дл у мужчин и менее 9 г/дл у женщин, нейтрофилы менее 1,5 тыс./мм³ (менее 1 тыс./мм³ в случае лиц африканского происхождения), тромбоциты менее 100 тыс./мм³ или креатинин, равный или превышающий 150 мкмоль/л; (37) пациенты, проходящие терапию макролидами (например, азитромицином), за исключением случаев стабильной терапии более 1 года; (38) пациенты, принимающие ингибиторы PDE-4 (рофлумиласт) или блокаторы лейкотриенов (монтелукаст, сингуляр и др.); и (40) несмотря на положительный скрининг пациента, участие/рандомизация прекращены на уровне исследования.

[00296] В исследование включали лишь пациентов, которые соответствовали всем критериям включения и не соответствовали ни одному из критериев исключения.

[00297] Исходные демографические данные об участниках исследования представлены в **таблице 3**. Демографические данные были сбалансированы между группами лечения и плацебо, и женщины составляли более 40% популяции.

Таблица 3. Исходные демографические данные

		N = 171	N = 172	N = 343
Категория	Данные	Плацебо	SAR440340	Все
Возраст (лет)	Среднее значение (SD)	64,0 (6,5)	63,7 (6,8)	63,9 (6,7)
Пол [n (%)]	Женский	76 (44,4)	73 (42,4)	149 (43,4)
Раса [n (%)]	Представители европеоидной расы	169 (98,8)	170 (98,8)	339 (98,8)
	Негроидная раса или афроамериканцы	1 (0,6)	1 (0,6)	2 (0,6)
	Монголоиды	0	1 (0,6)	1 (0,3)
Этническая принадлежность [n (%)]	Индивидуумы испанского или латиноамериканского происхождения	33 (19,3)	37 (21,5)	70 (20,4)
	Индивидуумы с происхождением, отличным от испанского или латиноамериканского	137 (80,1)	135 (78,5)	272 (79,3)
Вес (кг)	Среднее значение (SD)	79,49 (18,52)	78,69 (19,34)	79,09 (18,91)
Группа по BMI (кг/м ²) [n (%)]	< 25	53 (31,0)	53 (30,8)	106 (30,9)
	≥25 - <30	63 (36,8)	68 (39,5)	131 (38,2)
	≥30 - <35	31 (18,1)	31 (18,0)	62 (18,1)
	≥ 35	24 (14,0)	20 (11,6)	44 (12,8)
Регион [n (%)]	Восточная Европа	73 (42,7)	75 (43,6)	148 (43,1)
	Латинская Америка	37 (21,6)	42 (24,4)	79 (23,0)
	Западные страны	61 (35,7)	55 (32,0)	116 (33,8)

D. Исследуемые средства лечения

Исследуемый лекарственный препарат

[00298] Как показано в представленной ниже **таблице 4**, исследуемый лекарственный препарат (ИМР) включает SAR440340 и плацебо для подкожной инъекции в ходе исследования.

[00299] В группе, получавшей ИМР, стерильный SAR440340 поставлялся в одном 20-мл флаконе, содержащем 287 мг лиофилизата лекарственного продукта. Один флакон лиофилизата лекарственного продукта (287 мг) или плацебо растворяли в 2,5 мл стерильной воды для инъекций, в результате чего получали 2,9 мл 100 мг/мл SAR440340 или плацебо. Из флакона забирали объем 1,5 мл на инъекцию. За дозу пациенты получали 2 подкожных инъекции. Места подкожных инъекций чередовали между верхней частью бедер, 4 квадрантами живота или предплечьями таким образом, чтобы в одно и то же место не вводить инъекции дважды во время последовательных визитов каждые 14 ± 3 суток (q2w) в течение 24-52 недель.

Таблица 4. Обзор вводимых исследуемых лекарственных препаратов.

Название	исследуемого	SAR440340	Плацебо
лекарственного препарата			

Дозированный состав	<p data-bbox="660 156 1023 472">Стерильный SAR440340 будет поставляться в одном 20-мл флаконе, содержащем 287 мг лиофилизата лекарственного продукта.</p> <p data-bbox="660 501 1023 1032">Один флакон лиофилизата лекарственного продукта (287 мг) восстанавливается осведомленным фармацевтом или уполномоченным лицом (не участвующим в каких-либо</p> <p data-bbox="660 1061 1023 1570">оценках/мероприятиях, связанных с исследованием, за исключением приготовления IMP) посредством 2,5 мл стерильной воды для инъекций, в результате чего получают 2,9 мл 100 мг/мл SAR440340.</p> <p data-bbox="660 1599 1023 1861">Из флакона будут забирать объем 1,5 мл на инъекцию. За дозу пациенты получают 2 инъекции.</p>	<p data-bbox="1050 156 1441 360">Стерильное плацебо будет поставляться в одном 20-мл флаконе, содержащем лиофилизат плацебо.</p> <p data-bbox="1050 389 1441 1256">Один флакон лиофилизата плацебо восстанавливается осведомленным фармацевтом или уполномоченным лицом (не участвующим в каких-либо оценках/мероприятиях, связанных с исследованием, за исключением приготовления IMP) посредством 2,5 мл стерильной воды для инъекций, в результате чего получали 2,9 мл IMP.</p> <p data-bbox="1050 1285 1441 1861">Из флакона будут забирать объем 1,5 мл на инъекцию. За дозу пациенты получают 2 инъекции.</p>
---------------------	--	--

Значение(значения) концентрации дозы/уровень(уровни) дозировки	300 мг разовой	Не применимо
Путь введения	Места подкожных инъекций необходимо чередовать между верхней частью бедер, 4 квадрантами живота или плечами, чтобы в одно и то же место не вводить инъекции дважды во время последовательных визитов	Места подкожных инъекций необходимо чередовать между верхней частью бедер, 4 квадрантами живота или плечами, чтобы в одно и то же место не вводить инъекции дважды во время последовательных визитов
Инструкции по дозированию	14±3 суток (q2w)	14±3 суток (q2w)
Упаковка и маркировка	SAR440340 будет поставляться в стеклянном флаконе, упакованном в коробке набора. Каждая коробка набора будет промаркирована в соответствии с требованием страны.	Соответствующее плацебо будет поставляться в стеклянном флаконе, упакованном в коробке набора. Каждая коробка набора будет промаркирована в соответствии с требованием страны.

Лекарственные препараты, не являющиеся экспериментальными

[00300] На скрининговом визите 1 все пациенты получали стандартную фоновую терапию в течение 3 месяцев до визита 2/рандомизации и в стабильной дозе в течение по меньшей мере 1 месяца до скринингового визита 1, в том числе либо двойную терапию (LABA+LAMA, или ICS+LABA, или ICS+LAMA), либо тройную терапию (ICS+LABA+LAMA).

[00301] Состав для фоновой терапии был представлен в виде ингаляционной формы сухого порошка (DPI), дозируемой ингаляционной формы (MDI) или карманного небулайзера. Путь введения средства фоновой терапии был пероральной ингаляцией. Режим приема доз средства фоновой терапии соответствовал назначенному.

[00302] На протяжении всего исследования пациенты должны были продолжать назначенную фоновую терапию COPD. Пациенты должны быть готовы оставаться на своем назначенном фоновом лекарственном препарате от COPD на протяжении всего исследования. После успешного взятия под контроль острого обострения COPD (например, с помощью пероральных кортикостероидов и/или антибиотиков) следует приложить все усилия для возобновления первоначального режима фонового лечения COPD, если, по мнению исследователя, это приемлемо с медицинской точки зрения. После 1 тяжелого или 2 умеренных обострений COPD разрешались корректировки дозы средства фоновой терапии для контроля симптомов и, по мере необходимости, в течение оставшегося периода испытания.

[00303] Пациенты по мере необходимости в ходе исследования могли применять альбутерол/сальбутамол или левалбутерол/левосальбутамол (в том числе комбинации ипратропия или ипратропия/короткодействующих β -агонистов [SABA]) в качестве лекарственного препарата, облегчающего дыхание. Растворы небулайзеров можно было использовать в качестве альтернативного способа доставки.

[00304] Состав лекарственного препарата, облегчающего дыхание, включал ингаляционную форму сухого порошка (DPI), дозируемую ингаляционную форму (MDI) или карманный небулайзер. Путь введения лекарственного препарата, облегчающего дыхание, был пероральной ингаляцией. Режим приема доз средства фоновой терапии соответствовал назначенному.

Оценки эффективности

[00305] Тяжесть обострений COPD определяли согласно протоколу. “Умеренные обострения” регистрировались исследователем и определялись как AECOPD, при которых необходимы либо системные кортикостероиды (такие как внутримышечные, внутривенные или пероральные) и/либо антибиотики. “Тяжелые обострения” регистрировались исследователем и определялись как AECOPD, при которых необходима госпитализация, обращение за неотложной медицинской помощью или приводившие к смертельному исходу. Помимо данных определяемых протоколом обострений COPD, в eCRF регистрировали клинические признаки и симптомы обострений COPD (в том числе без ограничения усиление одышки, усиление хрипов, усиление кашля, увеличение объема мокроты и/или увеличение гнойности мокроты).

[00306] Обострения COPD лечили по усмотрению исследователя. После успешного взятия под контроль острого обострения COPD (например, с помощью пероральных кортикостероидов и/или антибиотиков) прилагали все усилия для возобновления первоначального режима фонового лечения COPD, если, по мнению исследователя, это было приемлемо с медицинской точки зрения. После 1 тяжелого или 2 умеренных обострений COPD разрешали корректировки дозы средства фоновой терапии для контроля симптомов и, по мере необходимости, в течение оставшегося периода испытания.

[00307] Спирометрию на момент визитов в клинику следует проводить в соответствии с рекомендациями Европейского респираторного общества

(ERS)/Американского торакального общества (ATS) (Miller MR, Hankinson J, Brusasco V, Burgos F, Casaburi R, Coates A, et al. Standardization of spirometry. Series “ATS/ERS TASK FORCE: Standardization of Lung Function Testing” Edited by Brusasco V, Crapo R, and Viegi G. Eur Respir. J. 2005 Aug;26(2):319-38) и перед введением исследуемого продукта. В случае параметров, измеряемых до приема бронходилататора, в том числе FEV₁, максимальная скорость выдоха (PEF), FVC и скорость форсированного выдоха (FEF) 25-75%, спирометрические исследования проводили после периода вымывания бронходилататоров в соответствии с продолжительностью их действия, например: прекращение приема от момента приема последней дозы сальбутамола/альбутерола или левосальбутамола/левалбутерола в течение по меньшей мере 6 часов, прекращение приема от момента последней дозы LABA по меньшей мере 12 часов (сверхдлительнодействующие LABA, такие как вилантерол, следует перестать применять по меньшей мере за 24 часа), прекращение приема от момента последней дозы ипратропия в течение по меньшей мере 8 часов и прекращение приема от момента последней дозы LAMA в течение по меньшей мере 24 часов. Это проверяли перед проведением измерений. При оценке спирометрии как до, так и после приема бронходилататора спирометрию после приема бронходилататора проводили в соответствии с механизмом действия облегчающего действия (т. е., 30 минут в случае альбутерола или другого SABA). В ходе всех визитов спирометрию предпочтительно было проводить в утренние часы; днем/вечером разрешалось в исключительных случаях, когда нельзя было провести утреннюю спирометрию; спирометрию проводили примерно в одно и то же время при каждом визите на протяжении всего исследования. Активным курильщикам напоминали не курить в течение по меньшей мере 1 часа перед спирометрией. Для выполнения спирометрии во время всех визитов применяли один и тот же спирометр и стандартные методики спирометрии, в том числе калибровку, и, по возможности, измерения выполнял один и тот же человек. При каждом визите, по возможности, проводили три измерения, соответствующие критериям приемлемости и воспроизводимости ATS.

[00308] Фракцию оксида азота в выдыхаемом воздухе (FeNO) анализировали с помощью устройства NIOX (Aerocrine AB, Сольна, Швеция) или подобного анализатора при скорости потока 50 мл/сек и фиксировали в частях на миллиард (ppb). Оценку проводили до спирометрии или после воздержания от пищи в течение по меньшей мере 1 часа.

[00309] Также были включены необязательные оценки актиграфии (сон и активность) и спирометрии в домашних условиях. Пациентам выдавали актиграфический браслет и просили носить его непрерывно (в том числе ночью) в течение трех периодов отслеживания, в том числе ночью. Для измерения параметров сна и дневной активности использовали актиграфические данные. Актиграф носили в течение скринингового периода, а также в течение двух периодов отслеживания в ходе фазы лечения. Данные с устройства загружали на компьютер при каждом визите в клинику после периода отслеживания. В ходе скрининга пациенты проходили задокументированное стационарное

обучение по применению амбулаторной спирометрии в домашних условиях. В ходе исследования для измерения FEV1 пациенты должны были применять спирометрию в домашних условиях с сохранением электронных данных. Пациентов инструктировали выполнять процедуры с выдыхаемым потоком, как описано в руководстве для исследования, по меньшей мере два раза в сутки с 06:00 до 12:00 и с 18:00 до 24:00 во время скринингового периода и с 2-недельными интервалами во время периода лечения и последующего наблюдения.

[00310] Для оценки индуцированной мокроты была выбрана подгруппа исследовательских центров, и пациенты данных выбранных центров имели возможность участвовать в данной оценке. Индуцирование выделения мокроты является относительно неинвазивным способом получения мокроты для определения индексов воспаления клеток или жидкой фазы, посева или цитологии. Ее производят с помощью аэрозоля физиологического или гипертонического раствора, создаваемым ультразвуковым небулайзером. Поскольку этот аэрозоль является потенциальным бронхоконстриктивным стимулом, его делают безопасным путем предварительной обработки сальбутамолом и ингаляции зависимым от дозы образом.

[00311] При скрининге (визит 1) пациентам выдавали электронный дневник. Пациентов инструктировали относительно применения устройства и предоставляли пациентам инструкции по применению электронного устройства в письменном виде. Зарегистрированную информацию загружали с данного устройства в другие указанные сутки. Ежедневно во время скрининга и лечения пациент вел электронный дневник со следующей целью: ответить на вопросы по шкале симптомов COPD инструментария EХАСТ, зарегистрировать суточное применение лекарственного препарата для облегчения COPD и зарегистрировать применение системных кортикостероидов и/или антибиотиков, принимаемых при обострении COPD. Электронный дневник использовали для опросников результатов, регистрируемых пациентом. Данные опросники описаны ниже.

Тест для оценки COPD (САТ™)

[00312] САТ™ является новым опросником, разработанным для пациентов с COPD для измерения влияний заболевания на качество их жизни. САТ™ представляет собой опросник для самостоятельного заполнения, состоящий из 8 пунктов, который был разработан для применения в рутинной клинической практике для оценки состояния здоровья пациентов с COPD.

[00313] Балл оценки САТ™ варьирует в диапазоне от 0 до 40, при этом более высокий балл оценки указывает на более высокое влияние на состояние здоровья. Данный тест касается кашля, мокроты, стеснения в груди, одышки, ограничения активности, уверенности, сна и энергичности. Пациенты выставляли баллы оценки на вопросы 1-5 согласно их собственным ощущениям о заболевании (1 означает "я очень счастлив"; 5 означает "я очень опечален").

Респираторный опросник больницы Святого Георгия (SGRQ)

[00314] Респираторный опросник больницы Святого Георгия (SGRQ) представляет

собой опросник из 50 пунктов, предназначенный для измерения и количественной оценки состояния здоровья, обусловленного здоровьем, у взрослых пациентов с хронической недостаточностью скорости воздушного потока. Общий балл оценки варьирует в диапазоне от 0 до 100. Баллы оценки по параметрам рассчитывают для трех доменов: симптомов, активности и влияния (психосоциального), а также общего балла оценки. Более низкий балл оценки указывает на лучшее качество жизни (QoL).

[00315] В первой части (“симптомы”) оценивают симптоматику, в том числе частоту кашля, выделение мокроты, хрипы, одышку и продолжительность и частоту приступов одышки или хрипов. Вторая часть состоит из двух компонентов: “активность” и разные формы “влияния”. В разделе “активность” рассматривают виды активности, которые вызывают одышку или ограничены вследствие одышки. Раздел “влияние” охватывает ряд факторов, в том числе воздействие на занятость, контроль над своим здоровьем, панику, стигматизацию, потребность в лекарственном препарате, побочные эффекты назначенных видов терапии, ожидания в отношении здоровья и нарушения повседневной жизни. Период возврата опросника длится последние 4 недели.

[00316] Психометрическое тестирование продемонстрировало свою воспроизводимость, надежность и валидность. Восприимчивость была продемонстрирована в клинических испытаниях. Клинически значимым было признано минимальное изменение в баллах оценки на 4 единицы после тестирования пациента и клинициста. SGRQ применяли в ряде групп заболеваний, в том числе астмы, COPD и бронхоэктазии.

Инструментарий для оценки обострений хронической обструктивной болезни легких (EXACT)

[00317] Общий балл оценки EXACT позволяет измерять симптомы острых бактериальных обострений хронического бронхита-COPD (ABECB-COPD), т. е. острых, устойчивых и ухудшающихся признаков и симптомов, выходящих за пределы ежедневной изменчивости. Общий балл оценки по инструментарию состоит из 14 пунктов, представляющих следующие области:

- Одышка (5 пунктов),
- Кашель и мокрота (2 пункта),
- Симптомы в грудной клетке (3 пункта),
- Затрудненное отхождение мокроты (1 пункт),
- Усталость или слабость (1 пункт),
- Нарушение сна (1 пункт) и
- Страх или беспокойство (1 пункт).

[00318] EXACT представляет собой ежедневный дневник, который заполняют каждый вечер перед сном. Инструментарий был разработан с учетом ведения электронного дневника, с когнитивными интервью, проводимыми с помощью бумажного буклета с ручкой, и персонального цифрового помощника (PDA) для документации понимания респондентом всех режимов и приемлемости PDA для пользователя.

Европейский 5-параметрический опросник качества жизни (EQ-5D)

[00319] EQ-5D-5L представляет собой стандартизированный опросник по QoL, обусловленном здоровьем, разработанный EuroQol Group для получения простого общего показателя состояния здоровья для клинической и экономической экспертной оценки. EQ-5D предназначен для самостоятельного заполнения пациентами.

Оценки безопасности

[00320] Те же самые оценки безопасности будут применяться к группам лечения и плацебо. Информацию о нежелательных явлениях, в том числе SAE и нежелательных явлениях, представляющих особый интерес (AESI), собирали при каждом визите.

[00321] Полное физикальное обследование включало обследование кожи, носовых полостей, глаз, ушей, дыхательной, сердечно-сосудистой, желудочно-кишечной, нервной, лимфатической и опорно-двигательной систем. Регистрировали все отклонения от нормы, в том числе обусловленные заболеванием пациента.

[00322] Жизненно важные показатели, в том числе систолическое и диастолическое ВР (мм рт. ст.), частоту пульса (ударов в минуту), температуру тела (°C) и частоту дыхания, измеряли при скрининге, на исходном уровне и при каждом последующем визите в исследовательский центр. Рост (см) будут измерять только при скрининге (визит 1). Вес тела (кг) измеряли при скрининге (визит 1) и визитах EOT/EOS.

[00323] В центре производили регистрацию стандартной электрокардиограммы (ECG) в 12 отведениях. ECG снимали при визитах для рандомизации перед введением исследуемого продукта. Минимум 3 комплекса в соответствующем отведении (отведение II) усредняли для определения интервала PR, интервала QT/QTc, комплекса QRS и в ходе каждой ECG измеряли частоту сердечных сокращений.

Курильщики

[00324] У субъектов определяли статус курения. Привычки курения касались только табака (например, сигарет, сигар, трубок). При регистрации не учитывали применение жевательного или курительного табака. Балл оценки “никогда” присваивали субъекту, который выкурил в среднем менее одной сигареты в сутки, а субъекта считали некурящим. Балл оценки “активный” присваивали, если субъект выкуривал в среднем по меньшей мере одну сигарету в сутки в течение последних 7 суток. Балл оценки “бывший” присваивали, если субъект ранее курил, но бросил по меньшей мере за 8 суток до исследования. Продолжительность отказа от курения в исследовании составляла от 1,2 месяца до 56,1 года, в среднем 11,80 лет и медианой 9,92 года.

Характеристики заболевания на исходном уровне

[00325] Специфические для COPD характеристики заболевания на исходном уровне представлены в приведенной ниже **таблице 5**. Группы, которых лечили SAR440340, и группы плацебо были сбалансированы с точки зрения специфических для COPD характеристик.

Таблица 5. Характеристики заболеваний на исходном уровне, специфические в отношении COPD.

		N = 171	N = 172	N = 343
Возраст на момент диагностирования COPD (лет)	Среднее значение (SD)	55,5 (8,0)	55,4 (7,8)	55,4 (7,9)
Возрастная группа на момент диагностирования COPD (лет) [n(%)]	≥18 - <40	3 (1,8)	3 (1,7)	6 (1,7)
	≥40 - <60	109 (63,7)	113 (65,7)	222 (64,7)
	≥60 - ≤75	59 (34,5)	56 (32,6)	115 (33,5)
Время с момента диагностирования COPD при рандомизации (лет)	Среднее значение (SD)	9,31 (6,15)	9,13 (5,38)	9,22 (5,77)
Время с момента последнего обострения COPD при рандомизации (месяцев)	Среднее значение (SD)	5,0 (2,8)	5,6 (2,8)	5,3 (2,8)
Курение в анамнезе [n(%)]	Курит	82 (48,0)	74 (43,0)	156 (45,5)
	Курит ранее	89 (52,0)	98 (57,0)	187 (54,5)
Соотношение FEV1/FVC (%) на исходном уровне после приема бронходилататора	Среднее значение (SD)	46,29 (10,66)	45,40 (9,64)	45,84 (10,15)
FEV1 (л) на исходном уровне до приема бронходилататора	Среднее значение (SD)	1,28 (0,44)	1,30 (0,46)	1,29 (0,45)
Прогнозируемый процентный показатель FEV1 на исходном уровне до приема бронходилататора (%)	Среднее значение (SD)	45,61 (12,12)	45,68 (12,13)	45,65 (12,11)
FEV1 (л) на исходном уровне после приема бронходилататора	Среднее значение (SD)	1,38 (0,46)	1,41 (0,47)	1,39 (0,46)
Прогнозируемый процентный показатель FEV1 после приема бронходилататора (%)	Среднее значение (SD)	49,02 (12,18)	49,62 (12,34)	49,32 (12,25)
Балл оценки CAT на исходном уровне	Среднее значение (SD)	21,66 (5,23)	21,89 (5,84)	21,78 (5,54)
Общий балл оценки SGRQ на исходном уровне	Среднее значение (SD)	54,07 (16,29)	54,45 (16,60)	54,26 (16,43)

[00326] На **ФИГ. 2** представлены данные, относящиеся к анамнезу обострений на исходном уровне для групп, которых лечили с помощью SAR440340, и групп плацебо. На **фиг. 2А** представлены данные о количестве умеренных или тяжелых АЕСОРD за последний год по отношению к обеим группам. Также представлены данные отдельно по количеству умеренных (**ФИГ. 2В**) тяжелых (**ФИГ. 2С**) АЕСОРD. Из этих данных видно, что как группы, которых лечили с помощью SAR440340, так и группы плацебо были сбалансированы с точки зрения анамнеза обострений.

[00327] На **ФИГ. 3** представлены данные, относящиеся к анамнезу курений на исходном уровне для групп, которых лечили с помощью SAR440340, и групп плацебо. На **фиг. 3А** представлены данные, из которых видно количество и процент участников, которые являются активными курильщиками и ранее являвшимися курильщиками в обеих группах. Также представлены данные для подгрупп по уровням эозинофилов (≥250 /мкл для высокого уровня (**ФИГ. 3В**) в сравнении с <250 /мкл для низкого уровня (**ФИГ. 3Д**)). Представлены дополнительные данные, из которых видно общее количество выкуренных пачек сигарет за год (**ФИГ. 3С**) и количество лет после прекращения курения (**ФИГ. 3Е**)

для групп, которых лечили с помощью SAR440340, и групп плацебо. Из этих данных видно, что как группы, которых лечили с помощью SAR440340, так и группы плацебо были сбалансированы с точки зрения анамнеза курения.

[00328] **На ФИГ. 4** представлены данные, относящиеся к фоновым лекарственным препаратам на исходном уровне для групп, которых лечили с помощью SAR440340, и групп плацебо. **На ФИГ. 4А** представлены данные, относящиеся к количеству участников в каждой из соответствующих групп, принимающих следующие комбинации фоновых лекарственных препаратов: LABA+LAMA, ICS+LAMA, ICS+LABA и ICS+LABA+LAMA. Кроме того, **на ФИГ. 4В** представлены данные, из которых видно количество участников в каждой из соответствующих групп с фоновым режимом, предусматривающим ICS. Также **на ФИГ. 4С** представлены данные, из которых видна доза ICS (низкая, средняя или высокая) для участников, получавших фоновую схему, предусматривающую ICS, в группах, которых лечили с помощью SAR440340, и в группах плацебо. Из этих данных видно, что большинство пациентов были на режиме, предусматривающем ICS.

[00329] **На ФИГ. 5** представлены данные, из которых видны количества эозинофилов в крови на исходном уровне для групп, которых лечили с помощью SAR440340, и групп плацебо. Представлены данные для подгрупп по уровням эозинофилов (≥ 250 /мкл для высокого уровня в сравнении с < 250 /мкл для низкого уровня). Представленные данные, полученные при скрининге (**ФИГ. 5А**) и на исходном уровне (**ФИГ. 5В**). Из этих данных видно, что при скрининге обе группы эозинофилов были почти равномерно представлены у групп, которых лечили с помощью SAR440340, и групп плацебо. Однако на исходном уровне как в группах, которых лечили с помощью SAR440340, так и в группах плацебо было большее количество участников с низким уровнем эозинофилов.

[00330] Значения биомаркеров участников исследования на исходном уровне у участников, которым вводили SAR440340 или плацебо, показаны в представленной ниже **таблице 6**. Из этих данных видно, что группы, которым вводили SAR440340 и плацебо, были сбалансированы с точки зрения биомаркеров крови на исходном уровне. Значения биомаркеров участников исследования на исходном уровне у бывших и активных курильщиков показаны в представленной ниже **таблице 7**. Из этих результатов видно, что ранее являвшиеся курильщиками имели более высокий средний EOS, включая большее количество пациентов с EOS более 250 и меньшее количество пациентов с EOS менее 150, более высокое среднее значение FeNO (следует отметить, что FeNO измеряли только у $n=33$) и более низкие средние уровни IgE в сыворотке по сравнению с группой активных курильщиков.

Таблица 6. Краткий обзор характеристик заболеваний на исходном уровне.

		N = 171	N = 172	N = 343
Содержание нейтрофилов в крови на исходном уровне (109/л)	Среднее значение (SD)	4,67 (1,67)	4,80 (2,08)	4,74 (1,88)
Медианное значение		4,46	4,52	4,49
Суммарный уровень IL33 на исходном уровне (пг/мл)	Среднее значение (SD)	16,1 (3,1)	16,4 (4,1)	16,3 (3,7)
Медианное значение		15,7	15,7	15,7
sST2 на исходном уровне (пг/мл)	Среднее значение (SD)	6806,6 (3147,9)	7789,3 (6120,8)	7299,4 (4888,8)
Медианное значение		6260	6625	6390
Кальцитонин на исходном уровне (пг/мл)	Среднее значение (SD)	3,81 (5,06)	3,20 (3,72)	3,51 (4,45)
Медианное значение		1	1	1
PARC на исходном уровне (пг/мл)	Среднее значение (SD)	77219,3 (48554,5)	79763,4 (41815,1)	78495,0 (45252,0)
Медианное значение		66800	72100	69200
Уровень эотаксина-3 на исходном уровне (пг/мл)	Среднее значение (SD)	40,76 (24,54)	44,98 (31,80)	42,87 (28,45)
Медианное значение		35,9	34,25	35,6
Суммарный IgE на исходном уровне (кЕ/л)	Среднее значение (SD)	320,43 (752,01)	338,98 (761,54)	329,73 (755,76)
Медианное значение		79,7	96,05	92,1
Фибриноген на исходном уровне (мг/дл)	Среднее значение (SD)	488,8 (130,2)	500,6 (122,6)	494,7 (126,4)
Медианное значение		481	494,5	486
FeNO на исходном уровне (ppb) до приема бронходилататора	Среднее значение (SD)	15,0 (10,3)	18,8 (14,5)	16,5 (12,1)
Медианное значение		11	14	14
FeNO на исходном уровне (ppb) после приема бронходилататора	Среднее значение (SD)	16,7 (11,1)	16,4 (11,9)	16,6 (11,3)
Медианное значение		12,3	13,5	13,5

*FeNO до приема BD на исходном уровне - N=20, 12, 33 в случае плацебо, SAR440340 и всех вместе соответственно

**FeNO после приема BD на исходном уровне - N=20, 12, 33 в случае
 биомаркеров крови. sST2 - растворимый рецептор IL-33, PARC - легочный и регулируемый активацией хемокин; FeNO - фракция оксида азота в выдыхаемом воздухе; до приема BD - до приема бронходилататора; и после приема BD - параметр FEV1 после приема бронходилататора.

Таблица 7. Краткий обзор биомаркеров на исходном уровне среди курильщиков в прошлом и тех, кто на данный момент является курильщиком.

Категория	Куряльщики в прошлом			Те, кто на данный момент является куряльщиком		
	Плацебо (N = 89)	SAR440340 300 мг q2w(N=98)	Всего (N=187)	Плацебо (N = 82)	SAR440340 300 мг q2w(N=74)	Всего (N=156)
Среднее значение содержания эозинофилов в крови, среднее (SD)	0,27 (0,21)	0,28 (0,23)	0,28 (0,22)	0,23 (0,17)	0,26 (0,25)	0,24 (0,21)
Среднее значение содержания эозинофилов в крови, среднее (SD) у ≥ 250 группы EOS	0,43 (0,24)	0,45 (0,25)	0,44 (0,24)	0,34 (0,18)	0,43 (0,32)	0,38 (0,25)
Среднее значение содержания эозинофилов в крови, среднее (SD) у < 250 группы EOS	0,16 (0,06)	0,15 (0,05)	0,15 (0,05)	0,14 (0,09)	0,14 (0,10)	0,14 (0,09)
Исходные EOS (≥ 250), n(%)	37 (41,6)	44 (44,9)	81 (43,3%)	29 (35,4)	23 (31,1)	53 (33,3%)
Исходные EOS (< 150), n(%)	21 (23,6)	25 (25,5)	46 (24,6%)	30 (36,6%)	24 (32,4%)	54 (34,6%)
Исходные EOS ($\geq 150 - < 300$), n(%)	41 (46,1)	42 (42,9)	83 (44,4%)	27 (32,9%)	30 (40,5%)	57 (36,5%)
Исходные EOS (≥ 300), n(%)	27 (30,3)	31 (31,6)	58 (31,0)	25 (30,5%)	20 (27%)	45 (28,8%)
FeNO (ppb) на исходном уровне до приема бронходилататора, среднее (SD)	20,9 (12,1)	22,8 (17,7)	21,7 (14,2)	11,0 (7,0)	15,5 (11,3)	12,7 (8,8)
FeNO (ppb) на исходном уровне после приема бронходилататора, среднее (SD)	23,4 (12,2)	17,6 (10,0)	20,9 (11,3)	12,2 (7,9)	15,4 (14,1)	13,4 (10,4)
Суммарный IgE на исходном уровне (кЕ/л), среднее (SD)	303,12 (824,11)	252,61 (441,20)	276,65 (650,75)	339,21 (669,59)	453,36 (1037,59)	393,36 (862,90)
Эотаксин-3 (пг/мл) на исходном уровне, среднее (SD)	38,24 (20,97)	46,36 (34,36)	42,50 (28,99)	43,49 (27,77)	43,16 (28,20)	43,33 (27,88)
PARC (пг/мл) на исходном уровне, среднее (SD)	77498,9 (34395,9)	87295,9 (46336,8)	82633,2 (41273,8)	76915,9 (60517,9)	69787,8 (32646,0)	73534,6 (49280,8)
Фибриноген (мг/дл) на исходном уровне, среднее (SD)	494,6 (127,4)	469,6 (125,0)	492,0 (125,8)	482,5 (133,7)	515,2 (118,6)	498,0 (127,4)
sST2 (пг/мл) на исходном уровне, среднее (SD)	7137,5 (3364,7)	7179,8 (3297,2)	7159,7 (3320,6)	6447,5 (2871,7)	8596,5 (8494,4)	7466,9 (6281,0)
Кальцитонин на исходном уровне (пг/мл)	3,72 (5,19)	3,24 (3,67)	3,47 (4,46)	3,91 (4,95)	3,14 (3,81)	3,54 (4,45)

Эффективность

Первичная конечная точка эффективности

[00332] В первичном анализе сравнивали группы лечения с помощью SAR440340 с группой плацебо. Первичной конечной точкой по эффективности была частота в годовом исчислении АЕСОРD со степенью тяжести от умеренной до тяжелой на протяжении периода лечения.

[00333] Для первичной конечной точки по эффективности, АЕСОРD, для оценки различий в лечении использовали модель отрицательной биномиальной регрессии. Модель включала общее количество явлений, произошедших в течение периода лечения (до недели 52), в качестве переменной ответа, а также группу лечения, страту уровня эозинофилов на исходном уровне и регион (объединенные страны) в качестве ковариат. Логарифмически преобразованная продолжительность наблюдения была переменной смещения. Параметры оценивали с использованием метода максимального правдоподобия с алгоритмом Ньютона-Рафсона. В рамках данной модели проводили сравнение частоты явлений в годовом исчислении между группой лечения и группой плацебо и оценивали отношения частоты и их 95% доверительные интервалы. В случае преждевременного прекращения приема исследуемого лекарственного средства во вторичный анализ включали явления в течение 14 суток после приема последней дозы.

[00334] На ФИГ. 6 показаны АЕСОРD в комбинированной группе субъектов с высоким и низким уровнем эозинофилов, которых либо лечили с помощью SAR440340, либо лечили посредством плацебо. Из этих результатов видно, что лечение с помощью SAR440340 приводило к приблизительно 18% уменьшению количества АЕСОРD у

комбинированной группы с высоким и низким уровнем эозинофилов.

[00335] Как показано на **фиг. 7**, анализ подгрупп проводили отдельно по уровням эозинофилов на исходном уровне (≥ 250 /мл для высокого уровня (**ФИГ. 7В**) в сравнении с < 250 /мкл для низкого уровня (**ФИГ. 7А**)). Из данных результатов видно, что лечение с помощью SAR440340 приводило к схожему уменьшению количества АЕСОРД независимо от содержания эозинофилов на исходном уровне. Приблизительно 15% уменьшение в группе с низким уровнем эозинофилов в сравнении с приблизительно 20% уменьшением в группе с высоким уровнем эозинофилов.

Вторичные конечные точки эффективности

Время до первого АЕСОРД со степенью тяжести от умеренной до тяжелой

[00336] Одной из вторичных точек по эффективности, использованной в исследовании, было время до первого АЕСОРД со степенью тяжести от умеренной до тяжелой. Время до первого умеренного или тяжелого АЕСОРД анализировали с помощью регрессионной модели Кокса с лечением, стратой эозинофилов на исходном уровне и регионом (объединенными странами) в качестве ковариат. Для оценки вероятности первого АЕСОРД в определенные моменты времени для каждой группы использовали способ Каплана-Мейера (К-М).

[00337] На **ФИГ. 8** представлены результаты статистического анализа времени до первого АЕСОРД со степенью тяжести от умеренной до тяжелой в комбинированной группе субъектов с высоким и низким уровнем эозинофилов, которых либо лечили с помощью SAR440340, либо лечили посредством плацебо. Из этих данных видно, что лечение с помощью SAR440340 приводило к приблизительно 17% уменьшению вероятности первого АЕСОРД в конкретный момент времени.

[00338] Как показано на **фиг. 9**, анализ подгрупп проводили отдельно по уровням эозинофилов на исходном уровне (≥ 250 /мл для высокого EOS (**ФИГ. 9В**) в сравнении с < 250 /мкл для низкого EOS (**ФИГ. 9А**)). Из этих результатов видно, что лечение с помощью SAR440340 приводило к приблизительно 24% уменьшению вероятности первого АЕСОРД в определенный момент времени для подгруппы с низким уровнем эозинофилов и к приблизительно 11% уменьшению вероятности первого АЕСОРД в определенный момент времени для подгруппы с высоким уровнем эозинофилов.

Параметр FEV1 до приема бронходилататора (BD)

[00339] Другой вторичной точкой по эффективности, использованной в исследовании, был параметр FEV1 до приема BD. Среднее изменение от исходного уровня до недель 16-24 у параметра FEV1 до приема бронходилататора анализировали с помощью подхода с использованием модели со смешанными эффектами с повторными измерениями (MMRM). Модельные средние значения между неделями 16, 20 и 24 сравнивали среди групп лечения. Зависимой переменной было изменение по сравнению с исходным уровнем у параметра FEV1 до приема бронходилататора в каждом из моментов времени. Модель включала значение параметра FEV1 на исходном уровне, группу лечения, визит и взаимосвязь между лечением и визитом, страту уровня эозинофилов на исходном уровне и

регион (объединенные страны) в качестве ковариат. Неструктурную корреляционную матрицу использовали для моделирования корреляций на уровне одного и того же пациента. Параметры оценивали с использованием метода ограниченного максимального правдоподобия с алгоритмом Ньютона-Рафсона. Дополнительные ковариаты, такие как фоновые лекарственные препараты, возраст, рост, пол, раса и статус курения, были рассмотрены для включения в модель анализа на основе оценки заслепленных данных, а модель окончательного анализа задокументирована в плане статистического анализа (SAP). В рамках данной модели проводили сравнение между группой лечения и группой плацебо и оценивали среднюю разницу методом наименьших квадратов и их 95% доверительные интервалы. В случае преждевременного прекращения приема исследуемого лекарственного средства в первичный анализ включали данные, полученные до 14 суток после приема последней дозы.

[00340] **На ФИГ. 10** представлено изменение параметра FEV1 до приема BD от исходного уровня в комбинированной группе субъектов с высоким и низким уровнем эозинофилов, которых либо лечили с помощью SAR440340, либо лечили посредством плацебо. Результаты представлены как среднее изменение от исходного уровня до недель 16-24. **На ФИГ. 28** представлены схожие данные для среднего изменения от исходного уровня до недели 24.

[00341] **На ФИГ. 11** представлен график среднего изменения параметра FEV1 до приема BD от исходного уровня до недели 16-24. Из данных результатов видно, что лечение с помощью SAR440340 оказывало быстрое и устойчивое влияние на параметр FEV1 до приема BD.

[00342] Как показано на **12**, анализ подгрупп проводили отдельно по уровням эозинофилов на исходном уровне (≥ 250 /мл для высокого EOS (**ФИГ. 12В**) в сравнении с < 250 /мкл для низкого EOS (**ФИГ. 12А**)). **На ФИГ. 29** представлены те же данные в модифицированном анализе "начавших получать лечение". Модифицированный анализ "начавших получать лечение" проводили так, как описано выше. Из данных результатов видно, что SAR440340 улучшало параметр FEV1 до приема BD на 110 мл в подгруппе с высоким уровнем эозинофилов в сравнении с 20 мл в подгруппе с низким уровнем эозинофилов.

[00343] **На ФИГ. 13** представлены графики среднего изменения параметра FEV1 до приема BD от исходного уровня до недель 16-24 как для группы с высоким уровнем эозинофилов (**ФИГ. 13В**), так и для группы с низким уровнем эозинофилов (**ФИГ. 13А**). Из данных результатов видно, что лечение с помощью SAR440340 приводило к быстрому и устойчивому улучшению функции легких в подгруппе с высоким уровнем эозинофилов.

[00344] **На ФИГ. 39** представлены графики среднего изменения параметра FEV1 до приема BD от исходного уровня до недель 16-24 как для группы ранее являвшихся курильщиками (**ФИГ. 39А**), так и для группы активных курильщиков (**ФИГ. 39В**). Из данных результатов видно, что среди ранее являвшихся курильщиками лечение с помощью SAR440340 улучшало параметр FEV1 до приема BD на 90 мл. В отличие от этого, у

активных курильщиков не наблюдали улучшения параметра FEV1 до приема BD.

Параметр FEV1 после приема бронходилататора (BD)

[00345] Другой вторичной точкой по эффективности, использованной в исследовании, был параметр FEV1 после приема BD. Статистический анализ изменения от исходного уровня до недели 24 у параметра FEV1 после приема бронходилататора проводили тем же образом, что и для параметра FEV1 до приема бронходилататора. Схожий способ анализа применяли для анализа изменения от исходного уровня до моментов времени после недели 24 для параметра FEV1 (как до приема бронходилататора, так и после приема бронходилататора).

[00346] **На ФИГ. 14** представлено изменение параметра FEV1 до приема BD от исходного уровня в комбинированной группе субъектов с высоким и низким уровнем эозинофилов, которых либо лечили с помощью SAR440340, либо лечили посредством плацебо. **На ФИГ. 32** представлены те же данные в модифицированном анализе "начавших получать лечение". Модифицированный анализ "начавших получать лечение" проводили так, как описано выше. Из данных результатов видно, что в группе SAR440340 наблюдали умеренный эффект на параметр FEV1 после приема BD.

[00347] Как показано на **фиг. 15**, анализ подгрупп проводили отдельно по уровням эозинофилов на исходном уровне (≥ 250 /мл для высокого EOS (**ФИГ. 15B**) в сравнении с < 250 /мкл для низкого EOS (**ФИГ. 15A**)). **На ФИГ. 33** представлены те же данные в модифицированном анализе "начавших получать лечение". Модифицированный анализ "начавших получать лечение" проводили так, как описано выше. Из данных результатов видно, что в подгруппе с высоким уровнем эозинофилов наблюдали улучшение на 70 мл параметра FEV1 после приема BD.

[00348] **На ФИГ. 16** представлены графики среднего изменения параметра FEV1 после приема BD от исходного уровня до недель 16-24 как для группы с высоким уровнем эозинофилов, так и для группы с низким уровнем эозинофилов. Из данных результатов видно, что лечение с помощью SAR440340 демонстрировало тенденцию к раннему и устойчивому улучшению параметра FEV1 после приема BD в подгруппе с высоким уровнем эозинофилов.

Эффективность у курильщиков: подгруппы активных курильщиков и ранее являвшихся курильщиками

[00349] В **таблице 8** и **таблице 9** показаны характеристики на исходном уровне у подгрупп бывших и активных курильщиков. Характеристики на исходном уровне были сбалансированы, за исключением того, что уровни FeNO были ниже у активных курильщиков. Кроме того, в подгруппе ранее являвшихся курильщиками было немного большее количество пациентов с уровнем эозинофилов на исходном уровне ≥ 250 , немного меньше пациентов, получавших LABA+LAMA, и немного больше пациентов, проходящих режим, предусматривающий ICS.

Таблица 8. Характеристики на исходном уровне, курильщики в прошлом по сравнению с теми, кто на данный момент является курильщиком.

	N = 187	N = 156
Возраст, среднее (лет)	65,5 (6,1)	61,9 (6,8)
Возраст на момент диагностирования COPD (лет)	56,6 (8,0)	53,9 (7,5)
Женщины (n %)	82 (43,9)	67 (42,9)
Время с момента диагностирования COPD при рандомизации (лет)	9,66 (5,90)	8,69 (5,57)
Пачко-годы (лет)	43,96 (26,26)	45,52 (20,26)
Время с момента прекращения курения (лет)	11,80 (9,47)	N/A
Количество обострений COPD со степенью тяжести от умеренной до тяжелой, перенесенных в течение 1 года до скринингового визита	2,2 (0,9)	2,1 (0,9)
Количество умеренных обострений COPD, перенесенных в течение 1 года до скринингового визита	152 (81,2)	122 (78,2)
Количество тяжелых обострений COPD, перенесенных в течение 1 года до скринингового визита	56 (30,0)	50 (32,0)
Среднее значение содержания эозинофилов в крови	0,28 (0,22)	0,24 (0,21)
Среднее значение содержания эозинофилов в крови ≥ 250 (n %)	81 (43,3)	52 (33,3)
Соотношение FEV1/FVC (%) на исходном уровне после приема бронходилататора	45,54 (10,19)	46,21 (10,13)
FEV1 (л) на исходном уровне до приема бронходилататора	1,27 (0,46)	1,31 (0,43)
Прогнозируемый процентный показатель FEV1 на исходном уровне до приема бронходилататора (%)	46,33 (12,92)	44,83 (11,04)
FEV1 (л) на исходном уровне после приема бронходилататора	1,36 (0,47)	1,43 (0,45)
Прогнозируемый процентный показатель FEV1 после приема бронходилататора (%)	49,69 (12,96)	48,88 (11,35)
Балл оценки CAT на исходном уровне	20,95 (5,23)	22,77 (5,76)
Общий балл оценки SGRQ на исходном уровне	53,00 (16,62)	55,77 (16,11)
ICS+LABA+LAMA (n %)	123 (65,8)	103 (66,0)
FeNO на исходном уровне (ppb) до приема бронходилататора	21,7 (14,2)	12,7 (8,8)
FeNO на исходном уровне (ppb) после приема бронходилататора	20,9 (11,3)	13,4 (10,4)

	Курильщики в прошлом			Те, кто на данный момент является курильщиком		
	Плацебо (N = 89)	SAR440340 300 мг q2w(N=98)	Всего (N=187)	Плацебо (N = 82)	SAR440340 300 мг q2w(N=74)	Всего (N=156)
Возраст, среднее (лет), среднее (SD)	65,4 (6,3)	65,6 (6,0)	65,5 (6,1)	62,5 (6,4)	61,3 (7,1)	61,9 (6,8)
Возраст на момент диагностирования COPD (лет), среднее (SD)	56,4 (8,6)	56,9 (7,4)	56,6 (8,0)	54,5 (7,2)	53,4 (7,9)	53,9 (7,5)
Женщины (n %)	45 (50,6)	37 (37,8)	82 (43,9)	31 (37,8)	36 (48,6)	67 (42,9)
Этническая принадлежность [n (%)]. Испанского/латиноамериканского происхождения	22 (24,7)	25 (25,5)	47 (25,1)	11 (13,4)	12 (16,2)	23 (14,8)
Время с момента диагностирования COPD при рандомизации (лет). Среднее (SD)	9,83 (6,50)	9,51 (5,33)	9,66 (5,90)	8,75 (5,73)	8,63 (5,44)	8,69 (5,77)
Пачка-годы (лет), среднее (SD)	42,42(24,56)	45,35 (27,76)	43,96 (26,26)	45,67 (23,47)	45,35 (16,13)	45,52 (20,26)
Время с момента прекращения лечения (лет), среднее (SD)	12,67 (9,57)	11,01 (9,35)	11,80 (9,47)	n/a	n/a	n/a
Количество обострений COPD со степенью тяжести от умеренной до тяжелой, перенесенных в течение 1 года до скринингового визита, среднее (SD)	2,3 (1,0)	2,2 (0,8)	2,2 (0,9)	2,1 (0,9)	2,2 (0,9)	2,1 (0,9)
Количество тяжелых обострений COPD, перенесенных в течение 1 года до скринингового визита, среднее (SD)	0,3 (0,6)	0,4 (0,6)	0,28(0,22)	0,4 (0,6)	0,3 (0,6)	0,24 (0,21)
Среднее значение содержания эозинофилов в крови, среднее (SD)	0,27 (0,21)	0,28 (0,23)	0,28 (0,22)	0,23 (0,17)	0,26 (0,25)	0,24 (0,21)
Исходные EOS (≥ 250), n(%)	37 (41,6)	44 (44,9)	81 (43,3)	29 (35,4)	23 (31,1)	52 (33,3)
Соотношение FEV1/FVC (%) на исходном уровне после приема бронходилататора, среднее (SD)	46,94(11,36)	44,27 (8,87)	45,54 (10,19)	45,58 (9,87)	46,90 (10,44)	46,21 (10,13)
FEV1 (л) на исходном уровне до приема бронходилататора, среднее (SD)	1,23 (0,43)	1,32 (0,49)	1,27 (0,46)	1,34 (0,44)	1,28 (0,42)	1,31 (0,43)
Прогнозируемый процентный показатель FEV1 на исходном уровне до приема бронходилататора (%), среднее (SD)	46,03 (13,15)	46,61 (12,77)	46,33 (12,92)	45,16 (10,95)	44,46 (11,20)	44,83 (11,04)
FEV1 (л) на исходном уровне после приема бронходилататора, среднее (SD)	1,30 (0,42)	1,42 (0,50)	1,36 (0,47)	1,46 (0,48)	1,40 (0,43)	1,43 (0,45)
Прогнозируемый процентный показатель FEV1 на исходном уровне после приема бронходилататора (%), среднее (SD)	48,87 (13,15)	50,44 (12,90)	49,69 (12,96)	49,19 (11,23)	48,54 (11,55)	48,88 (11,35)
Обратимость FEV1 на исходном уровне (%), среднее (SD)	7,08 (9,69)	9,26 (11,30)	8,22 (10,59)	9,60 (9,67)	10,07 (10,62)	9,83 (10,10)
Общий балл оценки SGRQ на исходном уровне, среднее (SD)	54,11 (17,24)	51,98 (16,07)	53,00 (16,62)	54,03 (15,31)	57,69 (16,85)	55,77 (16,11)
Общий балл оценки CAT на исходном уровне, среднее (SD)	21,39 (5,05)	20,54 (5,37)	20,95 (5,23)	21,95 (5,44)	23,68 (6,00)	22,77 (5,76)
ICS+LABA+LAMA, n(%)	59 (66,3)	64 (65,3)	123 (65,8)	52 (63,4)	51 (68,9)	103 (66,0)
LABA+LAMA, n(%)	11 (12,4)	12 (12,2)	23(12,3)	15 (18,3)	11 (14,9)	26 (16,7)
ICS+LABA, n(%)	19 (21,3)	21 (21,4)	40 (21,4)	15 (18,3)	12 (16,2)	27 (17,3)
ICS+LAMA, n(%)	0	1 (1,0)	1 (0,5)	0	0	0
Фоновая терапия, предусматривающая ICS [n(%)]	77 (86,5)	86 (87,8)	163 (87,2)	68 (82,9)	63 (85,1)	131 (84,0)

Таблица 9. Характеристики на исходном уровне в подгруппах курильщиков

Категория	Статистические анализы	Курил ранее		Курил	
		Плацебо (N=89)	SAR40340 (N=98)	Плацебо (N=82)	SAR40340 (N=74)
Возраст, среднее (лет)	Среднее значение (SD)	65,4 (6,3)	65,6 (6,0)	62,5 (6,4)	61,3 (7,1)
Возраст на момент диагностирования COPD (лет)	Среднее значение (SD)	56,4 (8,6)	56,9 (7,4)	54,5 (7,2)	53,4 (7,9)
Женщины (n %)	n (%)	45 (50,6)	37 (37,8)	31 (37,8)	36 (48,6)
Этническая принадлежность [n (%)], испанского/латиноамериканского происхождения	n (%)	22 (24,7)	25 (25,5)	11 (13,4)	12 (16,2)
Время с момента диагностирования COPD при рандомизации (лет)	Среднее значение (SD)	9,83 (6,50)	9,51 (5,33)	8,75 (5,73)	8,63 (5,44)
Пачко-годы (лет)	Среднее значение (SD)	42,42 (24,56)	45,35 (27,76)	45,67 (23,47)	45,35 (16,13)
Время с момента прекращения курения (лет)	Среднее значение (SD)	12,67 (9,57)	11,01 (9,35)	n/a	n/a
Количество обострений COPD со степенью тяжести от умеренной до тяжелой, перенесенных в течение 1 года до скринингового визита	Среднее значение (SD)	2,3 (1,0)	2,2 (0,8)	2,1 (0,9)	2,2 (0,9)
Количество умеренных обострений COPD, перенесенных в течение 1 года до скринингового визита	Среднее значение (SD)	2,0 (1,2)	1,8 (1,1)	1,6 (1,1)	1,9 (0,6)
Количество тяжелых обострений COPD, перенесенных в течение 1 года до скринингового визита	Среднее значение (SD)	0,3 (0,6)	0,4 (0,6)	0,4 (0,6)	0,3 (0,6)
Среднее значение содержания эозинофилов в крови	Среднее значение (SD)	0,27 (0,21)	0,28 (0,33)	0,23 (0,17)	0,26 (0,25)
Содержание эозинофилов в крови на исходном уровне (≥ 250)	n (%)	37 (41,6)	44 (44,9)	29 (35,4)	23 (31,1)
Соотношение FEV1/FVC (%) на исходном уровне после приема бронходилататора	Среднее значение (SD)	46,94 (11,36)	44,27 (8,87)	45,58 (9,87)	46,90 (10,44)
FEV1 (л) на исходном уровне до приема бронходилататора	Среднее значение (SD)	1,23 (0,43)	1,32 (0,49)	1,34 (0,44)	1,28 (0,42)
Прогнозируемый процентный показатель FEV1 на исходном уровне до приема бронходилататора (%)	Среднее значение (SD)	46,03 (13,15)	46,61 (12,77)	45,16 (10,95)	44,46 (11,20)
FEV1 (л) на исходном уровне после приема бронходилататора	Среднее значение (SD)	1,30 (0,42)	1,42 (0,50)	1,46 (0,48)	1,40 (0,43)
Прогнозируемый процентный показатель FEV1 после приема бронходилататора (%)	Среднее значение (SD)	48,87 (13,06)	50,44 (12,90)	49,19 (11,23)	48,54 (11,55)
Обратимость FEV1 на исходном уровне (%)	Среднее значение (SD)	7,08 (9,69)	9,26 (11,30)	9,60 (9,67)	10,07 (10,62)
Общий балл оценки SGRQ на исходном уровне	Среднее значение (SD)	54,11 (17,24)	51,98 (16,07)	54,03 (15,31)	57,69 (16,85)
ICS+LABA+LAMA	n (%)	59 (66,3)	64 (65,3)	52 (63,4)	51 (68,9)
FeNO на исходном уровне (ppb) до приема бронходилататора	Среднее значение (SD)	20,9 (12,1)	22,8 (17,7)	11,0 (7,0)	15,5 (11,3)
FeNO на исходном уровне (ppb) после приема бронходилататора	Среднее значение (SD)	23,4 (12,2)	17,6 (10,0)	12,2 (7,9)	15,4 (14,1)
Суммарный IgE на исходном уровне (кЕ/л)	Среднее значение (SD)	303,12 (824,11)	252,61 (441,20)	339,21 (669,59)	453,36 (1037,59)

[00350] На ФИГ. 17 показано представленное в годовом исчислении и кумулятивное количество АЕСОРD со степенью тяжести от умеренной до тяжелой в комбинированной группе субъектов с высоким и низким уровнем эозинофилов, которых либо лечили с помощью SAR440340, либо лечили посредством плацебо. Данные представлены как для активных (ФИГ. 17В), так и для ранее являвшихся курильщиками (ФИГ. 17А) в виде подгрупп. В подгруппе ранее являвшихся курильщиками SAR440340 уменьшало

представленное в годовом исчислении количество умеренных-тяжелых обострений COPD на 42% и улучшало параметр FEV1 до приема BD на 90 мл. В отличие от этого, имело место увеличение на 12% в группе активных курильщиков и не было улучшения по параметру FEV1. **На ФИГ. 26А** представлено нескорректированное в годовом исчислении количество АЕСОРD со степенью тяжести от умеренной до тяжелой в сравнении со скорректированным в годовом исчислении количеством АЕСОРD со степенью тяжести от умеренной до тяжелой у подгруппы ранее являвшихся курильщиками. **На ФИГ. 26В** представлено нескорректированное в годовом исчислении количество АЕСОРD со степенью тяжести от умеренной до тяжелой в сравнении со скорректированным в годовом исчислении количеством АЕСОРD со степенью тяжести от умеренной до тяжелой у подгруппы активных курильщиков. Скорректированные и нескорректированные значения представленного в годовом исчислении количества умеренных-тяжелых АЕСОРD рассчитывали так, как описано выше. Из этих данных видно, что лечение с помощью SAR440340 приводило к приблизительно 42% уменьшению количества АЕСОРD у ранее являвшихся курильщиками.

[00351] **На ФИГ. 18** представлено изменение параметра FEV1 до приема BD от исходного уровня в комбинированной группе субъектов с высоким и низким уровнем эозинофилов, которых либо лечили с помощью SAR440340, либо лечили посредством плацебо. Данные представлены как для активных (**ФИГ. 18В**), так и для ранее являвшихся курильщиками (**ФИГ. 18А**) в виде подгрупп. **На ФИГ. 30** представлены те же данные в модифицированном анализе "начавших получать лечение". Модифицированный анализ "начавших получать лечение" проводили так, как описано выше. Из этих данных видно, что лечение с помощью SAR440340 приводило у приблизительно 90-мл улучшению параметра FEV1 до приема BD у ранее являвшихся курильщиками и приблизительно 20-мл улучшению параметра FEV1 до приема BD у активных курильщиков.

[00352] **На ФИГ. 19** представлено изменение параметра FEV1 после приема BD от исходного уровня в комбинированной группе субъектов с высоким и низким уровнем эозинофилов, которых либо лечили с помощью SAR440340, либо лечили посредством плацебо. Данные представлены как для активных (**ФИГ. 19В**), так и для ранее являвшихся курильщиками (**ФИГ. 19А**) в виде подгрупп. **На ФИГ. 34** представлены те же данные в модифицированном анализе "начавших получать лечение". Модифицированный анализ "начавших получать лечение" проводили так, как описано выше. Из этих данных видно, что лечение с помощью SAR440340 приводило к приблизительно 60-мл улучшению параметра FEV1 после приема BD у ранее являвшихся курильщиками. У ранее являвшихся курильщиками имело место наибольшее улучшение изменения в процентах параметра FEV1 как до приема BD, так и после приема BD (**ФИГ. 64**).

[00353] **На ФИГ. 20** представлены данные, относящиеся к зависимости результатов по эффективности в подгруппе как статуса курения, так и уровня эозинофилов. Из этих данных видно, что наиболее высокую эффективность в предупреждении АЕСОРD наблюдали у ранее являвшихся курильщиками, которых лечили с помощью SAR440340,

независимо от подгруппы уровня эозинофилов.

[00354] Частота в годовом исчислении умеренных-тяжелых явлений АЕСОРD (первичная конечная точка) составляла 1,61 в группе плацебо и 1,30 в группе итепекимаба (относительный риск [RR] 0,81; 95% CI [доверительный интервал] 0,61-1,07), тогда как среднее изменение методом LS от исходного уровня до недель 16-24 параметра FEV₁ до приема бронходилататора (ключевая вторичная конечная точка) составляла 0,00 л с плацебо и 0,06 л с итепекимабом в популяции mITT (средняя разница методом LS 0,06; 95% CI 0,01-0,10). Все полезные эффекты как для АЕСОРD, так и параметра FEV₁ можно объяснить более выраженными эффектами лечения в подгруппе ранее являвшихся курильщиками, при отсутствии положительного эффекта лечения в комплементарной подгруппе активных курильщиков. Общий эффект лечения АЕСОРD был обусловлен выраженным 42,5% уменьшением количества АЕСОРD относительно плацебо в подгруппе ранее являвшихся курильщиками (RR 0,58; 95% CI 0,39-0,85; HR для времени до первого явления АЕСОРD 0,57; 95% CI 0,37-0,88), по сравнению с отсутствием эффекта, как это наблюдали у активных курильщиков (RR 1,09; 95% CI 0,74-1,61; HR 1,15; 95% CI 0,75-1,77). Аналогично, эффект от лечения для параметра FEV₁ был наиболее выражен в подгруппе ранее являвшиеся курильщиками (средняя разница методом LS 0,09; 95% CI 0,02-0,15) при отсутствии эффекта лечения у активных курильщиков.

[00355] Тогда как эффект лечения на АЕСОРD не был ассоциирован с уровнями эозинофилов, эффект лечения на параметр FEV₁ был выше в подгруппе у пациентов с эозинофилами ≥ 250 клеток/мм³ (средняя разница методом LS 0,12; 95% CI 0,02-0,21).

[00356] **На ФИГ. 38А-ФИГ. 38D** графически изображен эффект SAR440340 на уровни эозинофилов в крови. Данные представлены для медианного (**ФИГ. 38А**) и среднего (**ФИГ. 38В**) изменения в процентах эозинофилов у ранее являвшихся курильщиками и для медианного (**ФИГ. 38С**) и среднего (**ФИГ. 38D**) изменения в процентах эозинофилов у активных курильщиков.

Эффективность в категориях умеренной COPD в сравнении с тяжелой COPD

[00357] **На ФИГ. 27А** представлены данные как для скорректированных, так и для нескорректированных в годовом исчислении АЕСОРD со степенью тяжести от умеренной до тяжелой у участников с умеренной COPD как для групп, которых лечили с помощью SAR440340, так и для групп плацебо. **На ФИГ. 27В** предусмотрены данные как для скорректированных, так и для нескорректированных в годовом исчислении АЕСОРD со степенью тяжести от умеренной до тяжелой у участников с тяжелой COPD как для групп, которых лечили с помощью SAR440340, так и для групп плацебо. Из данных результатов видно, что не было значимой разницы по эффективности лечения, исходя из классификации COPD.

[00358] **На ФИГ. 31А** представлены данные для параметра FEV₁ до приема BD у участников с умеренной COPD, которых лечили с помощью SAR440340 или плацебо. **На ФИГ. 31В** представлены данные для параметра FEV₁ до приема BD у участников с тяжелой COPD, которых лечили с помощью SAR440340 или плацебо. Из данных результатов видно,

что SAR440340 обеспечивало улучшение параметра FEV1 до приема BD у пациентов с более низкой функцией легких.

[00359] **На ФИГ. 35А** представлены данные для параметра FEV1 после приема BD у участников с умеренной COPD, которых лечили с помощью SAR440340 или плацебо. **На ФИГ. 351В** представлены данные для параметра FEV1 после приема BD у участников с тяжелой COPD, которых лечили с помощью SAR440340 или плацебо. Из данных результатов видно, что SAR440340 обеспечивало улучшение параметра FEV1 после приема BD у пациентов с более низкой функцией легких.

Респираторный опросник больницы Святого Георгия (SGRQ)

[00360] **На ФИГ. 21** представлено изменение результата по SGRQ от исходного уровня в комбинированной группе субъектов с высоким и низким уровнем эозинофилов, которых либо лечили с помощью SAR440340, либо лечили посредством плацебо. Из данных результатов видно, что не было никаких изменений результата по SGRQ для группы, которую лечили с помощью SAR440340.

[00361] Как показано на **фиг. 22**, анализ подгрупп проводили отдельно по уровням эозинофилов на исходном уровне (≥ 250 /мл для высокого EOS (**ФИГ. 22В**) в сравнении с < 250 /мкл для низкого EOS (**ФИГ. 22А**)). Из данных результатов видно, что SAR440340 обеспечивало улучшение результата по SGRQ в подгруппе с высоким EOS.

Биомаркеры

[00362] **На ФИГ. 23** представлены данные, относящиеся к уровню эозинофилов в крови у субъектов, которых либо лечили с помощью SAR440340, либо лечили посредством плацебо. **На ФИГ. 23А** представлено среднее изменение эозинофилов в крови, а на **ФИГ. 23В** представлено медианное изменение в процентах эозинофилов в крови. **На ФИГ. 23С** представлено изменение в процентах на неделе 24 относительно исходного уровня. Из этих данных видно, что лечение с помощью SAR440340 приводило к быстрому и стойкому уменьшению количества эозинофилов в крови с медианным изменением приблизительно - 42%.

[00363] **На ФИГ. 24** представлены данные, относящиеся к уровню биомаркера IgE у субъектов, которых либо лечили с помощью SAR440340, либо лечили посредством плацебо. **На ФИГ. 24А** представлено среднее изменение в процентах уровней IgE от исходного уровня. **На ФИГ. 24В** представлено медианное изменение в процентах уровней IgE от исходного уровня. Из этих данных видно, что имело место лишь небольшое уменьшение уровней IgE относительно исходного уровня в группе лечения с помощью SAR440340.

[00364] **На ФИГ. 25** представлены данные, относящиеся к уровням общего IL-33 и sST2 у субъектов, которых либо лечили с помощью SAR440340, либо лечили посредством плацебо. **На ФИГ. 25А** представлено среднее изменение уровня общего IL-33. **На ФИГ. 25В** представлено среднее изменение уровня sST2. Из этих данных видно, что имело место значимое влияние лечения с помощью SAR440340 на IL-33, но не на sST2.

[00365] **На ФИГ. 40А - ФИГ. 40В** изображено среднее изменение уровня

эозинофилов в крови у ранее являвшихся курильщиками в сравнении с активными курильщиками соответственно. Схожее воздействие наблюдали в обеих группах, но больший эффект наблюдали у ранее являвшихся курильщиками. **На ФИГ. 41А - ФИГ. 41В** изображено среднее изменение уровня нейтрофилов у ранее являвшихся курильщиками в сравнении с активными курильщиками соответственно. **На ФИГ. 42А - ФИГ. 42В** изображено среднее изменение уровня общего IL-33 у ранее являвшихся курильщиками в сравнении с активными курильщиками соответственно. **На ФИГ. 43А - ФИГ. 43В** изображено среднее изменение уровня FeNO до приема бронходилататора (до приема BD) у ранее являвшихся курильщиками в сравнении с активными курильщиками соответственно. **На ФИГ. 44А - ФИГ. 44В** изображено среднее изменение уровня FeNO после приема бронходилататора (после приема BD) у ранее являвшихся курильщиками в сравнении с активными курильщиками соответственно. У ранее являвшихся курильщиками имело место наибольшее улучшение изменения в процентах параметра FEV1. См. **фиг. 45А - ФИГ. 45В.**)

[00366] **На ФИГ. 36** изображено среднее изменение от исходного уровня для уровня FeNO до приема BD и после приема BD, откуда видно, что имело место уменьшение уровня FeNO.

[00367] Статистические способы, использованные для анализа первичных и вторичных конечных точек, показаны ниже в **таблице 10**.

Таблица 10. Анализы эффективности.

Конечная точка	Способы статистического анализа
<p><u>Первичные</u> Частота АЕСОРD со степенью тяжести от умеренной до тяжелой в течение 52 недель.</p>	<p>Для первичной конечной точки по эффективности, частоты обострений в годовом исчислении, для оценки различий лечения будет использована модель отрицательной биномиальной регрессии. Модель будет включать общее количество явлений, произошедших в течение периода наблюдения (до недели 52), в качестве переменной ответа, а также группу лечения, страту уровня эозинофилов на исходном уровне и регион (объединенные страны) в качестве ковариат. Логарифмически преобразованная продолжительность наблюдения будет переменной смещения. Параметры будут оценивать с использованием метода максимального правдоподобия с алгоритмом Ньютона-Рафсона. С помощью данной модели будут оценивать частоту явлений в годовом исчислении для каждой из групп лечения и соотношение между лечением и плацебо вместе с его 95% доверительным интервалом. В случае преждевременного прекращения приема исследуемого лекарственного средства во вторичный анализ будут включать явления в течение 14 суток после приема последней дозы. С помощью данного способа анализа подгрупп будут проведены отдельно по уровням эозинофилов на исходном уровне (≥ 250 /мм³ в сравнении с < 250 /мм³).</p>
<p><u>Вторичные</u> <u>Ключевые вторичные</u> Изменение относительно исходного уровня у параметра FEV1 до недель 16-24 (до приема бронходилататора*)</p>	<p>Ключевые вторичные конечные точки Ключевую вторичную точку по эффективности, среднее изменение от исходного уровня до недель 16-24 у параметра FEV1 до приема бронходилататора, будут анализировать с помощью подхода с использованием модели со смешанными эффектами с повторными измерениями (MMRM). Модельные средние значения между неделями 16, 20 и 24 будут сравнивать среди групп лечения. Зависимой переменной является изменение по сравнению с исходным уровнем у параметра FEV1 до приема бронходилататора в каждом из моментов времени. Модель будет включать значение параметра FEV1 на исходном уровне, группу лечения, визит и взаимосвязь между лечением и визитом, страту уровня эозинофилов на исходном уровне и регион (объединенные страны) в качестве ковариат. Неструктурную корреляционную матрицу будут использовать для моделирования корреляций на уровне одного и того же пациента. Параметры будут оценивать с использованием метода ограниченного максимального правдоподобия с алгоритмом Ньютона-Рафсона. Дополнительные ковариаты, такие как фоновые лекарственные препараты, возраст, рост, пол, раса и статус курения, будут рассмотрены для включения в модель анализа на основе оценки заслепленных данных и модели окончательного анализа, задокументированной в плане статистического анализа (SAP). В рамках данной модели будут производить сравнение между группой лечения и группой плацебо и будут оценивать среднюю разницу методом наименьших квадратов и их 95% доверительные интервалы. В случае преждевременного прекращения приема исследуемого лекарственного средства в первичный анализ будут включены данные, полученные до 14 суток после приема последней дозы. Анализы подгрупп будут проводить с использованием того же способа по уровням эозинофилов на исходном уровне (≥ 250 /мм³ в сравнении с < 250 /мм³)</p>
<p>Другие вторичные конечные точки Изменение относительно исходного уровня у параметра FEV1 до недели 24 (после приема бронходилататора*) Время до первого умеренного или тяжелого АЕСОРD</p>	<p>Другие вторичные конечные точки Изменение от исходного уровня до недели 24 у параметра FEV1 после приема бронходилататора будут анализировать тем же способом, что и в случае ключевой вторичной конечной точки по эффективности. Схожий способ анализа будет применен для анализа изменения от исходного уровня до моментов времени после недели 24 для параметра FEV1 (как до приема бронходилататора, так и после приема бронходилататора). Время до первого умеренного или тяжелого АЕСОРD будет проанализировано с помощью регрессионной модели Кокса с лечением, стратой эозинофилов на исходном уровне и регионом (объединенными странами) в качестве ковариат. Для оценки вероятности первого АЕСОРD в определенные моменты времени для каждой группы будет использован способ Каплана-Мейера (К-М). Дополнительные ковариаты будут рассмотрены на основе оценки заслепленных данных и модели окончательного анализа, задокументированной в SAP.</p>
<p>Исследовательские</p>	<p>Описаны в плане статистического анализа, завершено до блокировки базы данных.</p>

Обобщенные результаты

[00368] Как подытожено в представленной ниже **таблице 11**, SAR440340 обеспечивал уменьшение количества обострений со степенью тяжести от умеренной до

тяжелой у пациентов с COPD на 18% (ns, $p=0,1647$), независимо от уровня эозинофилов в крови участников. SAR440340 обеспечивал улучшение параметра FEV₁ до приема BD на 60 мл в общей популяции (с низким и высоким уровнями эозинофилов) с явной тенденцией к более высокой эффективности при высоком EOS (110 мл) в сравнении с низким EOS (20 мл) и с быстрым началом действия (4 недели). Уровень эффективности, наблюдаемый у ранее являвшихся курильщиками, как в случае уменьшения количества обострений, так и в случае улучшения параметра FEV₁ улучшался на 42% ($p=0,0066$) и 90 мл ($p=0,0072$) соответственно. В совокупности эти данные показывают, что SAR440340 в дополнение к стандартному лечению (SOC) (двойная или тройная терапия) может независимо характеризоваться бронходилататорным эффектом, быстрым началом действия (преимущественно у пациентов с высоким EOS) и превентивным эффектом в отношении обострений в общей популяции. Данные положительные эффекты были более выражены у ранее являвшихся курильщиками, что свидетельствовало о том, что отсутствие постоянного стресса эпителия сигаретным дымом обеспечивает более быстрый репаративный/модифицирующий заболевание эффект SAR440340.

[00369] SAR440340 численно снижал частоту в годовом исчислении AECOPD (19% уменьшение), а также улучшал параметр FEV₁ до приема бронходилататора (0,06 л улучшение), но не имел статистической значимости. Тем не менее, все потенциальные полезные эффекты уменьшения количества AECOPD и улучшения параметра FEV₁ могут быть объяснены более выраженными полезными эффектами в подгруппе ранее являвшихся курильщиками (с 45% уменьшением частоты AECOPD и 0,09 л улучшением параметра FEV₁), на долю которых приходится приблизительно 55% популяции пациентов. В отличие от этого, оставшиеся 45% пациентов, которые являются активными курильщиками, не получали никаких полезных эффектов ни в отношении частоты AECOPD, ни в отношении параметра FEV₁.

[00370] Хотя результаты анализов подгрупп зачастую могут вводить в заблуждение, есть веские причины доверять данным выводам. Самое главное, общий анализ демонстрировал сильные тенденции в клинических конечных точках - в отношении обоих показателей AECOPD и FEV₁ во всех моментах времени - и все это можно объяснить более выраженными полезными эффектами в большой хорошо описанной подгруппе, в то время как остальные пациенты не имели никаких полезных эффектов, но не страдали от проблемы “отрицательной подгруппы”. Более того, очень обнадеживает постоянство выраженных полезных эффектов, приписываемых ранее являвшимся курильщикам, во всех конечных точках.

[00371] Таким образом, это первое исследование, демонстрирующее потенциальный полезный эффект биологической терапии в отношении частоты обострений и функции легких при дополнении стандартной терапии у ранее являвшихся курильщиками с COPD.

[00372] SAR440340 демонстрировал хороший профиль безопасности у пациентов с COPD со степенью тяжести от умеренной до тяжелой. После лечения не было выявлено ни одного пациента с антителами к лекарственному средству (ADA). Общие TEAE и SAE были

сбалансированы среди SAR440340 и плацебо в отношении количества явлений и степени их тяжести. Наиболее частыми нежелательными явлениями, представляющими особый интерес (AESI), были инфекция и реакция в месте инъекции. В группе лечения с помощью SAR440340 инфекций было немного больше. Серьезных AESI не было.

Таблица 11. Краткий обзор результатов по эффективности и безопасности.

	Конечная точка	ITT	BL EOS \geq 250/мм ³ (N=133)	BL EOS < 250/мм ³ (N=210)
1°	АЕСОРD (Относительное снижение риска, Тх в сравн. с плац.)	17,60% (от -8,3% до 37,4%) p=0,1647	19,60% (от -25,2% до 48,4%) p=0,3308	15,40% (от -20,4% до 40,6%) p=0,3517
2°.1	Изменения FEV1 (л) до приема бронходилататора от BL до недели 16-24 (отличие среднего значения, определенного LS)	0,06 (от 0,01 до 0,10) p=0,0229	0,11 (от 0,02 до 0,21) p=0,0181	0,02 (от -0,03 до 0,07) p=0,4084
2°.2	Изменения FEV1 (л) после приема бронходилататора от BL до недели 24 (отличие среднего значения, определенного LS)	0,02 (от -0,03 до 0,07) p=0,4498	0,07 (от -0,02 до 0,17) p=0,1291	-0,01 (от -0,07 до 0,04) p=0,5991
2°.3	Время до 1 ^{го} АЕСОРD (относительное снижение Тх в сравн. с плац.)	17,30% (от -11,7% до 38,7%) p=0,2155	11,10% (от -46,4% до 45,9%) p=0,6449	24,60% (от -11% до 48,7%) p=0,1525
3°	Изменение общего балла оценки SGRQ от BL до недели 24 (отличие среднего значения, определенного LS) (чем ниже, тем лучше, снижение \geq 4 считается за ответ)	-0,516 (от -3,66 до 2,43) p=0,6901	-3,13 (от -8,32 до 2,06) p=0,2349	1,03 (от -2,73 до 4,79) p=0,5890

n (%)	Плацебо (N = 171)	SAR440340 300 мг q2w (N=172)
TEAE	128 (74,9)	127 (73,8)
Тяжелое TEAE	26 (15,2)	23 (13,4)
SAE, возникшие при лечении	26 (15,2)	24 (14,0)
TEAE, приводящее к смерти	1 (0,6)	2 (1,2)
TEAE, приведшие к окончательному прекращению лечения	7 (4,1)	9 (5,2)
TEAE, связанные с лечением	10 (5,8)	16 (9,3)

n (%)	Плацебо (N = 171)	SAR440340 300 мг q2w (N=172)
Любое возникшее при лечении AESI	14 (8,2)	18 (10,5)
Анафилактическая реакция (клинически проверена)	0	0
Гиперчувствительность (клинически проверена)	2 (1,2)	2 (1,2)
Реакция в месте инъекции (серьезная или тяжелая и сохраняющаяся 24 часа или дольше)	1 (0,6)	2 (1,2)
Инфекция	8 (4,7)	13 (7,6)
Паразитарная инфекция	0	1 (0,6)
Оппортунистическая инфекция	1 (0,6)	2 (1,2)
Возможные нарушения функции печени, связанные с лекарственной терапией	1 (0,6)	1 (0,6)
Злокачественное новообразование	3 (1,8)	2 (1,2)
Беременность	0	0
Передозировка IMP с клиническими проявлениями	0	0
Передозировка NIMP с клиническими проявлениями	0	0
Любое другое возникшее при лечении явление из группы АЕ	5 (2,9)	9 (5,2)
Реакция в месте инъекции	5 (2,9)	9 (5,2)

Нежелательное явление, возникающее при лечении, TEAE; SAE, серьезные нежелательные явления

[00373] В представленной ниже **таблице 12** приведена сводка результатов анализов эффективности SAR440340 при COPD в целом и среди ранее являвшихся курильщиками. В представленной ниже **таблице 13** приведена сводка результатов анализов эффективности SAR440340 при COPD в целом и среди активных курильщиков. Представлены данные по относительному уменьшению частоты обострений, параметру FEV1 до приема BD и после приема BD и по оценке по респираторному опроснику больницы Святого Георгия (SGRQ).

Таблица 12. Краткий обзор анализов эффективности SAR440340 при COPD в целом и среди курильщиков в прошлом.

	№.	Обострения, RRR (р-значение)	FEV1, л (р-значение)		SGRQ, единицы (р-значение)	
			До приема бронходилататора	После приема бронходилататора		
Общая популяция с mITT	343	17,6% (0,1647)	0,06 (0,0229)	0,02 (0,4498)	-0,62 (0,6901)	
Курильщики в прошлом	Все курильщики в прошлом	187	41,9% (0,0066)	0,09 (0,0072)	0,06 (0,0957)	1,41 (0,4894)
	+ скрининг с Eo \geq 250/мкл	105	30,0% (0,2092)	0,13 (0,0193)	0,10 (0,0605)	-1,3 (0,6448)
	+ скрининг с Eo >250/мкл	82	56,9% (0,0032)	0,05 (0,1753)	0,01 (0,7641)	4,25 (0,1523)
	+ исходный уровень Eo \geq 250/мкл	81	52,2% (0,0178)	0,15 (0,0255)	0,13 (0,0651)	2,25 (0,4891)
	+ исходный уровень Eo <250/мкл	106	38,4% (0,0641)	0,04 (0,1514)	0,01 (0,8373)	1,33 (0,6222)
	+ тройная терапия	123	40,3% (0,0323)	0,03 (0,3832)	0,00 (0,9565)	3,58 (0,1369)
	+ двойная терапия	64	41,6% (0,1555)	0,20 (0,0014)	0,19 (0,0019)	-2,25 (0,5588)
	Курильщики в прошлом за исключением астмы	183	37,7% (0,0211)	0,09 (0,0075)	0,06 (0,0932)	1,51 (0,4669)

Синий = клинически значимая величина эффекта

Красный = номинальное р-значение < 0,05

RRR: относительное уменьшение частоты; BD: бронходилататор; FEV1: объем форсированного выдоха за 1 секунду; SGRQ: респираторный опросник больницы Святого Георгия; Eo: уровень эозинофилов.

Таблица 13. Краткий обзор анализов эффективности SAR440340 при COPD в целом и среди тех, кто на данный момент является курильщиком.

	№.	Обострения, RRR (р- значение)	FEV1, л (р-значение)		SGRQ, единицы (р- значение)	
			До приема бронходилататора	После приема бронходилататора		
Общая популяция с mITT	343	17,6% (0,1647)	0,06 (0,0229)	0,02 (0,4498)	-0,62 (0,6901)	
Те, кто на данный момент является курильщиком	Все те, кто на данный момент является курильщиком	156	-12,0% (0,56221)	0,02 (0,5399)	-0,01 (0,7005)	-2,51 (0,2955)
	+ скрининг с Eo \geq 250/мкл	67	31,7% (0,3439)	0,02 (0,766)	-0,05 (0,4612)	-5,61 (0,169)
	+ скрининг с Eo >250/мкл	89	-2,0% (0,9374)	0,03 (0,4462)	0,02 (0,7049)	-0,24 (0,9369)
	+ исходный уровень Eo \geq 250/мкл	52	-16,3% (0,6475)	0,07 (0,3275)	0,01 (0,8968)	-10,79 (0,022)
	+ исходный уровень Eo <250/мкл	104	-8,9% (0,7279)	0,00 (0,9567)	-0,02 (0,5586)	1,41 (0,6068)
	+ тройная терапия	103	-22,0% (0,3697)	-0,01 (0,8946)	-0,04 (0,3486)	-3,58 (0,2608)
	+ двойная терапия	53	13,9% (0,7042)	0,08 (0,1504)	0,04 (0,5294)	-1,02 (0,7727)
Те, кто на данный момент является курильщиком, за исключением астмы	150	-7,5% (0,7194)	0,03 (0,4336)	-0,01 (0,7881)	-2,26 (0,3542)	

Синий = клинически значимая величина эффекта
Красный = номинальное р-значение < 0,05

RRR: относительное уменьшение частоты; BD: бронходилататор; FEV1: объем форсированного выдоха за 1 секунду; SGRQ: респираторный опросник больницы Святого Георгия; Eo: уровень эозинофилов.

Результаты лечения и периоды после лечения

[00374] Умеренные-тяжелые и тяжелые АЕСОРD в ходе основного периода лечения и периода после лечения представлены на **ФИГ. 46**. Умеренные-тяжелые АЕСОРD и параметр FEV1 до BD в ходе основного периода лечения и периода после лечения представлены на **ФИГ. 47**. Улучшение параметра FEV1 до приема BD сохранялось в течение основного периода лечения и периода после лечения. Изменения параметра FEV1 после приема BD и форсированной жизненной емкости (FVC) до приема BD в ходе основного периода лечения и периода после лечения для общей популяции "начавших получать лечение" (ITT) показаны на **ФИГ. 48А - ФИГ. 48В**. У пациентов, которых лечили с помощью SAR440340, наблюдали устойчивое улучшение параметра FEV1 после приема BD и параметра FVC до приема BD, тогда как в группе плацебо наблюдали их снижение. Параметры FEV1 до приема BD в основном периоде лечения и периоде после лечения у ранее являвшихся курильщиков и активных курильщиков представлены на **ФИГ. 49А - ФИГ. 49В**. Параметры FEV1 после приема BD в основном периоде лечения и периоде после лечения у ранее являвшихся курильщиков и активных курильщиков представлены на **ФИГ. 50А - ФИГ. 50В**. Подобно общей популяции, наблюдали устойчивый эффект в течение периода после лечения, но при этом наблюдали заметное снижение в группе плацебо.

Анализ фармакокинетики (PK) / фармакодинамики (PD)

[00375] Предварительный анализ PK/PD выявил, что ответ на лечение, наблюдаемый по параметру FEV1, по-видимому, не был связан с изменением PK.

[00376] PK/PD в течение основного периода лечения и периода после лечения в подгруппе курения представлена на **ФИГ. 51**. Без намерения привязываться к научной теории, несколько более низкие уровни ПЛ-33, наблюдаемые у активных курильщиков, вряд ли объясняли различную эффективность. Уровни эозинофилов в крови в течение основного периода лечения и периода после лечения в подгруппе курения представлены на **ФИГ. 52**. Уровни эозинофилов в крови были снижены как у ранее являвшихся курильщиками, так и у активных курильщиков, причем у последних реакция была в целом притупленной. Связанные с АЕСОРD клинические результаты у ранее являвшихся курильщиками в ходе основного периода лечения показаны на **ФИГ. 53**. Наблюдали снижение использования ресурсов здравоохранения (HCRU), респираторной поддерживающей терапии (например, кислорода) и количества пропущенных дней работы/активных действий.

[00377] На **ФИГ. 65**. Проводили сравнение PK и параметра FEV1 в популяции ИТТ (**ФИГ. 65**). PK снижалась, как ожидалось для двухкомпарментной PK. Среднее изменение параметра FEV1 относительно исходного уровня оставалось неизменным от конца лечения (EOT) до конца исследования (EOS). Эффект лечения в виде среднего изменения параметра FEV1 относительно исходного уровня (активное лечение - плацебо (SOC)) несколько дополнительно увеличивался в ходе последующего наблюдения, поскольку в случае плацебо эффект от стандартного лечения (SOC) со временем снижался. В целом, параметр FEV1 не имел прямой взаимосвязи с PK. Смещение эффекта проявлялось с высокой задержкой.

[00378] Проводили сравнение EOS и параметра FEV1 в популяции ИТТ (**ФИГ. 66**). Изменение EOS относительно исходного уровня характеризовалось тенденцией возврата к исходному уровню во время последующего наблюдения.

[00379] Данные PK, полученные в ходе всех исследований, моделировали с помощью двухкомпарментной модели PK, которая давала разумное описание данных. Биодоступность была оценена как 53%. В качестве основной ковариаты, влияющей на PK, был выявлен вес тела. COPD тестировали как ковариату только на CL и V2. Был выявлен эффект на V2 (на 19% ниже при COPD). Другие специфические для заболевания факторы не были выявлены в качестве ковариат.

[00380] Общий ПЛ-33 в зависимости от времени моделировали с использованием подхода целевого опосредованного распределения лекарственного средства (TMDD). Все результаты исследований были включены в анализ. Для управления динамикой общего ПЛ-33 использовали PK, спрогнозированную с помощью PopPK, у каждого индивидуума. Исходя из результатов анализа, KD была оценена как равная 701 нМ (95% CI, 6,2-7,9), что дает пороговую концентрацию со структурно-функциональной взаимосвязью (SAR), равную 9,5 мг/л (95% CI, 8,3-10,5), что соответствует 90% задействия ПЛ-33. (Это было основано на предположении об ПЛ-33 на исходном уровне как $\frac{1}{2}$ нижнего предела количественной оценки (LLOQ).) На основании вычисленного порога 300 мг Q2W, 300 мг Q4W и 300 мг Q8W могут соответствовать целевому порогу для достижения 90% целевого задействия.

Выводы

В целом, результаты моделирования РК популяции демонстрировали вес тела как значимую ковариату, влияющую на РК. Биомаркерный PD-профиль (IL-33) отставал от РК-профиля. Изменение параметра FEV1 и AECOPD не было напрямую связано с РК в ходе последующего наблюдения; наблюдали значимо пролонгированные эффекты отставания.

Первичные и вторичные конечные точки по эффективности

[00381] Результаты для модифицированной популяции "начавших получать лечение" (mITT), популяции с уровнем эозинофилов на исходном уровне, превышающим или равным 250 мм^3 , популяции с уровнем эозинофилов на исходном уровне менее 250 мм^3 , ранее являвшихся курильщиками и активных курильщиков представлены на **ФИГ. 54**. Время до первого AECOPD в популяции mITT представлено на **ФИГ. 55**. Время до первого AECOPD у ранее являвшихся курильщиками (левая секция) и активных курильщиков (права секция) представлено на **ФИГ. 56**. Изменение относительно исходного уровня у параметра FEV1 до приема BD в популяции mITT представлено на **ФИГ. 57**. Изменение относительно исходного уровня у параметра FEV1 до приема BD у ранее являвшихся курильщиками в популяции mITT представлено на **ФИГ. 58**. Функция легких с течением времени у активных курильщиков в виде изменения относительно исходного уровня у параметра FEV1 до приема BD у активных курильщиков в популяции mITT представлена на **ФИГ. 59**.

[00382] Результаты по параметру FEV1 после приема BD на неделе 24 (mITT, эозинофилы на исходном уровне <250 или $\geq 250/\text{мм}^3$, ранее являвшиеся курильщиками/активные курильщики) представлены на **ФИГ. 60**. Функция легких с течением времени в популяции mITT представлена на **ФИГ. 61**. Функция легких с течением времени у ранее являвшихся курильщиками и активных курильщиков представлена на **ФИГ. 62А - ФИГ. 62В**. Среднее изменение от исходного уровня содержания эозинофилов в крови ($10^9/\text{мл}$) в популяции для оценки безопасности представлено на **ФИГ. 63**.

[00383] В данном новом исследовании с переменной продолжительностью лечения, включающем пациентов как с высоким, так и с низким уровнями эозинофилов на исходном уровне, SAR440340 было связано с численно более низкой частотой в годовом исчислении умеренных-тяжелых AECOPD и с численно более длительным временем до первого умеренного или тяжелого AECOPD в сравнении с плацебо, а также с номинальным улучшением параметра FEV1 до приема BD от исходного уровня до недель 16-24 в популяции mITT. У пациентов с высоким содержанием эозинофилов в крови на исходном уровне лечение с помощью SAR440340 было связано с номинальным улучшением параметра FEV1 до приема BD от исходного уровня до недель 16-24. У ранее являвшихся курильщиками в mITT SAR440340 в сравнении с плацебо было связано с номинальным улучшением частоты умеренных или тяжелых AECOPD и времени до первого умеренного или тяжелого AECOPD в сравнении с плацебо, а также с номинальным улучшением параметра FEV1 до приема BD от исходного уровня до недель 16-24. Данные эффекты не наблюдались в популяции активных курильщиков в популяции mITT.

[00384] SAR440340 в целом хорошо переносилось с приемлемым профилем безопасности. Значения частоты возникновения TEAE и SAE были сбалансированы среди групп лечения с помощью SAR440340 и плацебо.

Пример 2. Генетическая связь с уровнями белка IL-33 в сыворотке крови

[00385] В двух независимых исследованиях генетики человека (с участием примерно 100000 субъектов в исследовании Geisinger, включавшем примерно 11000 с COPD, и примерно 450000 субъектов в исследовании UK Biobank с примерно 11000 с COPD) оценивали редкий (сплайс) вариант LOF *IL33*, который был связан с уменьшенным риском развития астмы, а также два распространенных варианта GOF *IL33* и его рецептор *IL1RL1*, для которых ранее было установлено, что они связаны с увеличенным риском развития астмы. После подтверждения ожидаемых связей с астмой аналогичные, но более слабые связи наблюдали с COPD. Редкий вариант LOF был связан с 21% уменьшением шанса развития COPD (мета-анализ $p=0,005$), а два распространенных варианта GOF с повышенным шансом развития COPD в отдельности (мета-анализ $p<0,05$ для каждого варианта) и в совокупности (тенденция, $p=0,0001$) (ФИГ. 70), что демонстрировало эффект дозы гена с увеличением балла генетической оценки у вариантов GOF, что вызывает увеличение риска развития COPD. Данные связи подтверждали результаты оценки роли блокировки IL-33 при COPD.

[00386] Концентрацию общего IL-33 измеряли в сыворотке крови, полученной от 437 индивидуумов (53% женщин) из Geisinger Health System (GHS), которые предварительно были генотипированы. Для увеличения мощности детекции связи с rs146597587 выборку обогащали гетерозиготными носителями (всего 115) относительно частоты встречаемости в популяции. Уровни IL-33 измеряли с помощью набора для электрохемилюминесцентного иммуноанализа от Meso Scale Discovery (Мэриленд, США). Способ предусматривал кислотную обработку образцов для диссоциации IL-33, связанного в комплексе с эндогенными партнерами по связыванию, что позволяло детектировать уровни общего IL-33 в сыворотке крови. В анализе использовали биотинилированные моноклональные антитела к человеческому IL-33 в качестве реагента захвата и рекомбинантный человеческий IL-33 в качестве стандарта. Захваченный IL-33 детектировали с применением меченных рутением моноклональных антител к человеческому IL-33. Анализ был специфичен к восстановленной форме IL-33 и обладал чувствительностью 6,25 пг/мл в беспримесной человеческой сыворотке крови. Различия в уровнях IL-33 между гомозиготными и гетерозиготными носителями тестировали с помощью линейной регрессии включая в качестве ковариат возраст, пол и статус случай-контроль астмы.

Генетическая связь с содержанием эозинофилов, астмой и COPD

[00387] Для характеристики риска развития COPD проводили генетический анализ распространенных вариантов с усилением функции (GOF) и редкого варианта с потерей функции (LOF) в пути IL-33, ранее определенного как связанного с риском развития астмы. Анализы связей проводили на индивидуумах с генетически подтвержденным европейским

происхождением из двух описанных ранее исследований, исследований UK Biobank (UKB) и GHS.

Исследование UKB

[00388] Значения содержания эозинофилов (N=448848) нормализовали с помощью рангового обратного нормального преобразования и тестировали на связь с предполагаемыми вариантами, выявленными в ходе UKB с использованием BOLT-LMM v0.4. В качестве ковариат включали возраст, возраст², пол, возраст по полу, возраст² по полу и 10 основных компонентов, содержащих информацию о происхождении. Под случаями астмы (N=53190) подразумевали индивидуумов (i) с установленным врачом диагнозом (поля данных 6152 и 20002) или с кодом астмы по ICD10 (J45 или J46 в полях данных 41270 или в клинической таблице GP); и (ii) без COPD (см. ниже), эмфиземы или хронического бронхита (на основе полей данных 20002, 22128-22130). Под случаями COPD (N=11514) подразумевали индивидуумов с: (i) установленным врачом диагнозом (поля данных 6152 и 20002) или с кодом ICD10 для COPD (J41, J42, J43 или J44); и (ii) без астмы (см. выше). Использовали обычный набор контролей (N=271400) как для астмы, так и для COPD; это были индивидуумы (i) без астмы, COPD, других респираторных или аллергических состояний, на основании кодов ICD10 и полей данных от 6152, 20002, 22126-22130; и (ii) если были доступны данные спирометрии, с параметрами FEV1/FVC \geq 0,7 и процентом прогнозируемого параметра FEV1 \geq 0,8. Анализы связей проводили с помощью SAIGE v0,6 [Zhou 2018] с теми же ковариатами, которые перечислены выше.

Исследование GHS

[00389] Связь между значениями содержания эозинофилов (N=100413) и предполагаемыми вариантами (референсная панель: Haplotype Reference Consortium) тестировали с BOLT-LMM, как описано для исследования UKB. В случае индивидуумов с лонгитудинальными данными анализировали медиану доступных наблюдений. Анализ связей производили отдельно для выборок, генотипированных с помощью двух разных чипов Illumina (OMNI и GSA), а результаты объединяли с использованием мета-анализа с обратной дисперсией. Случаи астмы (N=14829) определяли как индивидуумов с кодом ICD10 для астмы, но не для COPD, и наоборот для случаев COPD (N=10838). Контролем (N=63665) для обоих анализов были индивидуумы (i) без астмы, COPD, других респираторных или аллергических заболеваний на основе кодов ICD10; (ii) не принимающие лекарственный препарат от респираторных заболеваний; и (iii) при отсутствии данных спирометрии, поскольку было обнаружено, что спирометрическое тестирование (независимо от результата) является показателем респираторного заболевания. Анализы связи проводили с помощью SAIGE.

Мета-анализ результатов исследований UKB и GHS

[00390] Результаты по изучению связей объединяли с помощью мета-анализа с обратной дисперсией с применением METAL. Коэффициент геномной инфляции (т. е. лямбда) для распространенных вариантов (частота >1%) составлял 1,57 для содержания эозинофилов, 1,18 для астмы и 1,07 для COPD. Соответствующие точки пересечения в

результате регрессии LD-оценок составляли 1,21, 1,15 и 1,02.

Анализ менделевской рандомизации

[00391] Причинно-следственный эффект уровней белка фактора 1, подобного рецептору интерлейкина 1 (IL-33R, ST2), на риск развития заболевания оценивали с использованием взвешенного способа обратной дисперсии, описанного у Burgess et al. (Stat Med. 2016;35(11):1880-1906). Инструментальными переменными были rs10179654 (2:102305323:T:G, частота минорного аллеля [MAF]=48%, расположенный на 6 т. о. выше IL1RL1) и rs13029918 (2:102340831:A:G, MAF=3%, расположенный в участке сплайсинга), которые снижают уровни IL-33R в плазме крови соответственно на 0,85 (в случае аллеля G; P=10-391) и 1,28 (в случае G; P=10-213) единиц SD (Sun (2018) Nature. 558(7708):73-79).

Генетические исследования на людях

[00392] Для изучения связи между IL-33 и COPD исследовали редкий аллель с акцепторной точкой сплайсинга (rs146597587:C, частота у европейцев 0,4%), который приводит к появлению укороченной изоформы IL-33, которая не связывается с рецептором IL-33 и снижает уровень мРНК общего IL33 на 40% и снижает риск развития астмы на приблизительно 50% (Smith PLoS Genet. 2017;13(3):e1006659). У гетерозиготных индивидуумов наблюдали уменьшение уровня белка IL-33 в сыворотке крови на 46% по сравнению с лицами, не являющимися носителями (**ФИГ. 67А**) и подтверждали зарегистрированное (*там же*) уменьшение содержания эозинофилов периферической крови (-0,26 единицы стандартного отклонения [SD] в исследовании UK Biobank, -30 клеток/мкл) (**ФИГ. 67В**) и защиту от астмы (39% уменьшение риска) (**ФИГ. 67С**). В мета-анализе, включавшем 22352 случая COPD и 335065 контролей, было обнаружено 21% уменьшение риска развития заболевания (соотношение шансов [OR] =0,794, 95% CI=0,676-0,933, P=0,0049) (**ФИГ. 67D**).

[00393] Затем исследовали распространенный интронный вариант IL-33 (rs992969:G, частота 75%), который снижает уровень мРНК общего IL-33 в бронхиальных эпителиальных клетках на 4% (Ketelaar J Allergy Clin Immunol. 2020;S0091-6749(20)30680-1), содержание эозинофилов на 0,09 единицы SD (9 клеток/мкл) и риск развития астмы на 13% (**ФИГ. 68**). Данный аллель был связан с 3% уменьшением риска развития COPD (OR=0,973, 95% CI=0,950-0,997, P=0,026).

[00394] Наконец, исследовали два распространенных варианта, которые увеличивают уровни растворимого IL-33R в плазме крови (ST2, рецептор-ловушка для IL-33) на 0,85 единицы SD (rs10179654:T) и 1,28 единицы SD (rs13029918:A) соответственно (Sun, см. выше). По результатам анализа менделевской рандомизации с использованием этих двух вариантов в качестве инструментальных переменных было обнаружено, что увеличение на одну единицу SD уровней растворимого IL-33R было связано с уменьшением риска развития COPD на 3% (OR=0,969, 95% CI=0,948-0,991, P=0,0061) (**ФИГ. 69**).

[00395] Генетические анализы демонстрировали связь вариантов LOF *IL33* с уменьшенным риском развития COPD и GOF в пути IL33 (*IL33* и рецептора IL-33 *IL1RL1*) с увеличенным риском. В рандомизированном испытании с плацебо и итепекимабом

АЕСОРD составляло 1,61 и 1,30 (относительный риск [RR] 0,81; 95%, CI 0,61-1,07), а полученное методом наименьших квадратов среднее (LSM) изменение объема форсированного выдоха за одну секунду (FEV1) до приема бронходилататора до недель 16-24 составляло 0,00 л и 0,06 л (разница по LSM 0,06 л; 95% CI 0,01-0,10). Как уменьшение количества АЕСОРD, так и улучшение параметра FEV1 в общей популяции объясняли более выраженным полезным эффектом от итепекимаба у ранее являвшихся курильщиками, номинально значимым уменьшением количества АЕСОРD (0,58; 0,39-0,85) и улучшением параметра FEV1 (0,09 л; 0,02-0,15). У активных курильщиков не наблюдался полезный эффект в отношении обострений (1,09; 0,74-1,61) или параметра FEV1.

[00396] Все вместе эти генетические данные согласуются с блокировкой IL-33 и защитой от COPD.

Пример 3. Рандомизированное двойное слепое плацебо-контролируемое исследования фазы 3 с параллельными группами по оценке эффективности, безопасности и переносимости SAR440340/REGN3500/итепекимаба (mAb к IL-33) у ранее являвшихся курильщиками с хронической обструктивной болезнью легких (COPD) со степенью тяжести от умеренной до тяжелой (AERIFY-1)

Общий план

[00397] Это многонациональное рандомизированное двойное слепое плацебо-контролируемое 52-недельное исследование фазы 3 с параллельными группами (3 группами) по оценке эффективности, безопасности и переносимости двух режимов приема доз итепекимаба у пациентов COPD со степенью тяжести от умеренной до тяжелой, которые ранее были курильщиками и получают установленную двойную (ICS+LABA или LAMA+LABA) или тройную контролирующую терапию (LAMA+LABA+ICS). Исследуемые средства лечения представляют собой 300 мг итепекимаба раз в 2 недели (Q2W), 300 мг итепекимаба раз в 4 недели (Q4W) или соответствующее плацебо, вводимые подкожно (SC) в течение 52-недельного периода лечения. План исследования графически изображен на **ФИГ. 71**.

[00398] Первичной конечной точкой по эффективности является частота в годовом исчислении умеренных или тяжелых острых обострений COPD (АЕСОРD) на протяжении 52-недельного плацебо-контролируемого периода лечения. Умеренные обострения регистрируются исследователем и определяются как острое ухудшение респираторных симптомов, при которых необходимы либо системные кортикостероиды (такие как внутримышечные (IM), внутривенные (IV) или пероральные) и/либо антибиотики. Тяжелые обострения регистрируются исследователем и определяются как АЕСОРD, при которых необходима госпитализация, наблюдение в течение более 24 часов в отделении неотложной помощи/учреждении неотложной помощи или приводящее к смертельному исходу. Для того, чтобы как умеренные, так и тяжелые явления считались двумя отдельными явлениями, между ними должно пройти по меньшей мере 14 суток между курсом системных стероидов/антибиотиков или 14 суток между выпиской и новым поступлением в стационар в случае госпитализации (только тяжелые явления).

[00399] Для анализа конечной точки по эффективности основной популяцией является популяция "начавших получать лечение" (ITT). Помимо анализа в текущем исследовании будет дополнительно проведен статистический анализ субпопуляции участников с тройной контролирующей терапией с использованием объединенных данных из данного примера и данных, полученных в примере 4.

[00400] Результаты рандомизации стратифицируют по странам (некоторые страны могут быть объединены вместе), скринингу содержания эозинофилов в крови (<300 клеток/ мм^3 или ≥ 300 клеток/ мм^3) и контролирующей терапии (двойной или тройной) на исходном уровне. Для обеспечения зачисления в соответствии с предполагаемым распределением контролирующей терапии и содержанием эозинофилов число участников, зачисленных в каждую группу стратификации, контролируют и отслеживают следующим образом:

- Двойная контролирующая терапия (ICS+LABA или LAMA+LABA): примерно до 35% участников.

- Эозинофилы ≥ 300 клеток/ мм^3 примерно 35% участников.

[00401] Ниже описана продолжительность исследования:

- Скрининговый период (3-5 недель).
- Рандомизированный период лечения исследуемым лекарственным препаратом (IMP) (52 недели).
- Период последующего наблюдения после лечения посредством IMP (20 недель).

[00402] Участники получали контролирующую терапию SoC для лечения COPD в течение по меньшей мере 3 месяцев до скрининга (визит 1A) со стабильной дозой для контролирующей терапии в течение ≥ 1 месяца до скрининга (визит 1A) и скринингового периода и остаются на своем установленном контролирующем лекарственном препарате для лечения COPD в течение всего периода исследования, за исключением системных стероидов и антибиотиков, применяемых при AECOPD.

[00403] Участников, удовлетворяющих критериям включения, рандомизируют (1:1:1) в одну из следующих групп лечения посредством IMP, который будут вводить в течение 52 недель:

- 300 мг итепекимаба, вводимые в виде однократной подкожной (SC) инъекции Q2W.

- 300 мг итепекимаба, вводимые в виде однократной SC инъекции Q4W с чередованием SC.

инъекции соответствующего плацебо с 2-недельным интервалом между активным IMP.

- Плацебо, вводимое в виде однократной SC инъекции плацебо, соответствующего итепекимабу Q2W.

Число участников.

[00404] Примерно 930 участников рандомизируют 1:1:1 на 3 группы лечения. Примерно 310 участников рандомизируют в каждую группу, получающую либо 300 мг

итепекимаба Q2W, либо 300 мг итепекимаба Q4W либо плацебо, соответствующего итепекимабу.

Группы воздействия и продолжительность исследования.

[00405] Предусмотрены 3 группы:

- Группа А: 300 мг итепекимаба SC Q2W.
- Группа В: 300 мг итепекимаба SC Q4W.
- Группа С: Соответствующее плацебо SC Q2W.

[00406] Участники проходят лечение в течение 52 недель.

Тип участника и характеристики заболевания.

[00407] Участники имеют врачебный диагноз COPD в течение по меньшей мере 1 года (на основе определения GOLD).

[00408] Участники имеют анамнез курения ≥ 10 пачко-лет, но в настоящее время не курят, и отказ от курения произошел за ≥ 6 месяцев до скрининга (визита 1А) с намерением бросить навсегда. Уровни котинина в моче тестируют при скрининге (визит 1А) и при каждом последующем визите в ходе исследования.

[00409] Участники имеют COPD со степенью тяжести от умеренной до тяжелой с соотношением параметра FEV1/FVC после приема BD $\leq 0,70$ и спрогнозированным % параметра FEV1 после приема BD $\geq 30\%$ и $< 80\%$ при скрининге (визит 1А), а также на исходном уровне/рандомизации (визит 2).

[00410] Участники имеют балл оценки теста для оценки COPD (CAT) ≥ 10 при скрининге (визит 1А) и на исходном уровне/рандомизации (визит 2).

[00411] Участники имеют в анамнезе зарегистрированные участником признаки и симптомы хронического бронхита (исключен хронический продуктивный кашель в течение по меньшей мере 3 месяцев в году до скрининга у участника, у которого есть другие причины хронического кашля (например, подвергнутый ненадлежащему лечению гастроэзофагеальный рефлюкс или хронический риносинусит); или клинический диагноз бронхоэктатической болезни).

[00412] Участники имеют задокументированный анамнез высокого риска обострений, определяемого как наличие ≥ 2 умеренных или ≥ 1 тяжелых обострений в течение года до скрининга (визита 1А), по меньшей мере с 1 обострением, которое лечили системными кортикостероидами. По меньшей мере одно обострение имело место, когда участники получали текущую контролируемую терапию: умеренные обострения регистрируются исследователем и определяются как острое ухудшение респираторных симптомов, при котором необходимы системные кортикостероиды (ИМ, V или перорально) и/или антибиотики (однако, применение только антибиотиков не квалифицируется как умеренное обострение, если только не имеется документации, что применение антибиотиков было необходимо для лечения ухудшающихся симптомов COPD); тяжелые обострения регистрируются исследователем и определяются как АЕСОРD, при которых необходима госпитализация или наблюдение в течение > 24 часов в отделении неотложной помощи/учреждении неотложной помощи.

[00413] Участники применяют контролируемую терапию посредством SoC в течение ≥ 3 месяцев до скрининга (визита 1A) и при стабильной дозе контролирующей терапии в течение по меньшей мере 1 месяца до скрининга и в течение скринингового периода, включая любую из следующих: двойную терапию (т. е. ICS+LABA или LAMA+LABA) или тройную терапию (LAMA+LABA+ICS).

Исследуемое(-ые) вмешательство(-а).

Исследуемый(-ые) лекарственный(-ые) продукт(-ы)

[00414] Стерильный итепекимаб или соответствующее плацебо поставляются в предварительно заполненных шприцах для SC введения. Каждый предварительно заполненный шприц содержит доставляемый объем 2 мл с концентрацией итепекимаба 150 мг/мл или 0 мг/мл.

- Состав: 2 мл растворов для инъекции (150 мг/мл).

Путь(-и) введения: подкожный (SC).

• Режим приема доз: все участники получают дозу Q2W, сохраняя заслепленный статус. Участники на Q4W будут получать чередующиеся дозы IMP и плацебо.

Продукт(-ы), отличный(-ые) от исследуемого лекарственного продукта

[00415] Участники продолжают свою установленную контролируемую терапию.

• Состав: ингаляционная форма сухого порошка (DPI), дозируемая ингаляционная форма (MDI) или небулайзер.

• Путь(-и) введения: пероральная ингаляция в случае LAMA, LABA, ICS, ICS+LABA, LAMA+LABA или LAMA+LABA+ICS.

• Режим приема доз: согласно предписанию.

Лекарственный препарат, облегчающий дыхание (альбутерол/сальбутамол, левалбутерол/левосальбутамол, ипратропий, ипратропий/альбутерол)

[00416] Участники по мере необходимости во время исследования могут применять альбутерол/сальбутамол, левалбутерол/левосальбутамол, ипратропий или ипратропий/альбутерол в качестве лекарственного препарата, облегчающего дыхание.

• Состав: DPI, MDI, небулайзер.

• Путь(-и) введения: пероральная ингаляция, распыление.

• Режим приема доз: по мере необходимости, согласно предписанию.

Статистические особенности

Первичная конечная точка

[00417] Первичный анализ частоты в годовом исчислении умеренных или тяжелых АЕСОРD в ходе 52-недельного плацебо-контролируемого периода лечения осуществляют согласно принципу ITT. Первичная оценка представляет собой оценку тактики лечения. Включают все умеренные или тяжелые явления АЕСОРD в ходе 52-недельного периода лечения, а продолжительность наблюдения составляет от рандомизации до визита 28 (недели 52). Участников, которые навсегда прекращают прием IMP, просят и поощряют возвращаться в клинику в ходе всех оставшихся визитов в рамках исследования, в первичный анализ будут включены все умеренные или тяжелые АЕСОРD без лечения,

имевшие место в течение запланированного 52-недельного периода лечения. Аналогичным образом, если участник выбывает из исследования до окончания 52-недельного периода лечения, в анализ включают все наблюдаемые умеренные или тяжелые явления АЕСОРD до даты последнего контакта, и в данном случае продолжительность наблюдения составляет от рандомизации до даты последнего контакта. Условную подстановку ненаблюдаемых явлений, которые могут произойти после прекращения исследования и до недели 52, не производят. Частоту в годовом исчислении умеренных или тяжелых АЕСОРD будут анализировать с помощью модели отрицательной биномиальной регрессии. Модель будет включать общее количество умеренных или тяжелых явлений АЕСОРD, которые имели место в ходе периода лечения (до недели 52), в качестве переменной ответа, с группой лечения (плацебо, 300 мг итепекимаба SC Q2W, 300 мг итепекимаба SC Q4W), регионом (объединенные страны), стратой эозинофилов при скрининге (<300 клеток/ мм^3 , ≥ 300 клеток/ мм^3), стратой контролирующей терапии (двойной, тройной), тяжестью заболевания на исходном уровне (в виде % от прогнозируемого параметра FEV1 после приема бронходилататора (BD), используемого в качестве непрерывной переменной) и общим количеством тяжелых явлений АЕСОРD в течение одного года до исследования (0 или ≥ 1) в качестве ковариат.

[00418] Логарифмически преобразованная продолжительность наблюдения будет переменной смещения. Сравнение лечения с плацебо проводят с использованием пошаговой процедуры для сравнения 300 мг итепекимаба SC Q2W с плацебо. Сравнение 300 мг итепекимаба SC Q4W относительно плацебо будут проводить только, если результат сравнения будет статистически значимым.

[00419] Данная оценка позволяет сравнить частоту умеренных или тяжелых АЕСОРD у участников, которые случайным образом назначены на режим итепекимаба, относительно плацебо, независимо от того, какое именно лечение на самом деле получают участники или каких режимов лечения они придерживались. Она позволяет оценивать полезные эффекты лечебной тактики или стратегии относительно плацебо. Расчетная частота в годовом исчислении явлений для каждой группы лечения и ее 2-сторонние 95% доверительные интервалы (CI) будут получены из отрицательной биномиальной модели. Также будут получены соотношение частоты явлений (RR) для каждого режима итепекимаба относительно плацебо и соответствующие 2-сторонние 95% CI, а также р-значение.

[00420] Также проводят анализ во время лечения с целью оценки эффективности итепекимаба, за исключением данных, измеренных, когда участники не придерживаются режима лечения по протоколу, и его результаты применяют для оценки полезного эффекта при придерживании режима лечения итепекимабом. В данный анализ включают только явления АЕСОРD, наблюдаемые в течение периода лечения (от первого введения IMP до последнего введения IMP+14 суток). Из анализа исключают явления вне лечения у участников, которые преждевременно прекращают лечение. Отрицательную биномиальную модель используют с тем же набором ковариат, что и в первичном анализе.

Данная модель включает умеренные или тяжелые АЕСОРD, возникающие в ходе периода прохождения лечения, в качестве переменной ответа, а преобразованная в \log продолжительность периода лечения представляет собой переменную смещения. Данный подход определяет расчетную оценку эффективности итепекимаба во время прохождения лечения.

Вторичные конечные точки.

Изменение относительно исходного уровня у параметра FEV1 до приема BD на неделе 52

[00421] Основной анализ изменения относительно исходного уровня у параметра FEV1 до приема BD на неделе 52 предназначен для оценки эффективности итепекимаба в отношении легочной функции. Изменение от исходного уровня параметра FEV1 после BD на неделе 52 анализировали с помощью подхода использования модели со смешанными эффектами с повторными измерениями (MMRM). Модель включает изменение относительно исходного уровня значений параметра FEV1 до приема BD до недели 52 в качестве переменных ответа, а также лечение, возраст (непрерывная переменная (в годах)), пол, рост на исходном уровне (непрерывная переменная), регион (объединенные страны), страту эозинофилов при скрининге, страту контролирующей терапии (двойной или тройной), визит, взаимодействие между лечением и визитами и значение параметра FEV1 до приема BD на исходном уровне (непрерывная переменная), а также взаимодействие между параметром FEV1 до приема BD на исходном уровне и визитами в качестве ковариат. Участников, которые прекращают прием IMP до недели 52, просят и поощряют возвращаться в клинику в ходе всех оставшихся визитов в рамках исследования, и в анализ будут включены все дополнительные значения параметра FEV1 до приема BD вне лечения, измеряемые до недели 52. В случае участников, выбывших из исследования до недели 52, значения FEV1 до приема BD будут отсутствовать после прекращения участия в исследовании или последнего контакта. Условную подстановку для пропущенных значений в данном анализе не производят. Данная оценка позволяет сравнить изменение относительно исходного уровня у параметра FEV1 до приема BD у участников, которые случайным образом назначены на режим итепекимаба, относительно участников, которые случайным образом назначены в группу плацебо, независимо от того, какое лечение на самом деле получали участники. Она позволяет оценивать полезные эффекты лечебной тактики или стратегии относительно плацебо.

[00422] Неструктурную корреляционную матрицу применяют для моделирования ошибок на уровне одного и того же участника. Параметры оценивают с использованием метода ограниченного максимального правдоподобия с алгоритмом Ньютона-Рафсона. Статистические выводы на результатах сравнения лечения для изменения от исходного уровня у параметра FEV1 до приема BD на неделе 52 получают с помощью модели со смешанными эффектами. Для сравнения каждого режима итепекимаба относительно плацебо получают разницу в среднем изменении методом наименьших квадратов (LS) относительно исходного уровня, соответствующие 95% CI и р-значение.

[00423] Для оценки эффекта лечения, когда участники придерживаются исследуемого лечения в соответствии с указанием, полученные в ходе лечения результаты измерения параметра FEV1 до приема BD анализируют с помощью схожей модели MMRM, как и в случае первичного анализа параметра FEV1 до приема BD, с включением того же набора ковариат и алгоритма оценки. Модель включает полученное в ходе лечения изменение относительно исходного уровня значений параметра FEV1 до приема BD до недели 52 в качестве переменных ответа. Значение параметра FEV1 до приема BD считают полученным в ходе лечения, если оно измерено на дату последней дозы или до нее+14 суток.

АЕСОРD

[00424] Время до первого умеренного или тяжелого АЕСОРD определяют в течение 52-недельного периода плацебо-контролируемого лечения. Частоту в годовом исчислении тяжелых АЕСОРD определяют в течение 52-недельного периода плацебо-контролируемого лечения. Время до первого тяжелого АЕСОРD определяют в течение 52-недельного периода плацебо-контролируемого лечения. Частоту в годовом исчислении АЕСОРD, которые лечили посредством кортикостероидов, определяют в течение 52-недельного периода плацебо-контролируемого лечения.

Респираторные симптомы

[00425] На неделе 52 определяют изменение относительно исходного уровня общего балла оценки E-RS:COPD (оценки респираторных симптомов при COPD).

Угловой коэффициент FEV1

[00426] После 4-12 недель определяют норму изменения параметра FEV1 после приема BD (L) относительно исходного уровня (угловой коэффициент параметра FEV1 после приема BD).

HRQoL по результатам оценки с помощью SGRQ

[00427] На неделе 52 определяют изменение относительно исходного уровня у общего балла оценки по респираторному опроснику больницы Святого Георгия (SGRQ). На неделе 52 определяют долю участников со снижением относительно исходного уровня на по меньшей мере 4 балла в общем балле оценки по SGRQ.

Безопасность и переносимость

[00428] Определяют частоту возникших во время лечения нежелательных явлений (TEAE), нежелательных явлений, представляющих особый интерес (AESI), серьезных нежелательных явлений (SAE) и нежелательных явлений (AE), приводящих к постоянному прекращению лечения. В период начала лечения определяют частоту потенциально клинически значимых лабораторных тестов, показателей жизнедеятельности и отклонений на ECG.

Фармакокинетический (PK) профиль

[00429] Функциональные концентрации итепекимаба в сыворотке крови определяют от исходного уровня до конца исследования.

Иммуногенность

[00430] На протяжении всего исследования определяли частоту появления на фоне лечения ответов с выработкой антител к итепекимабу.

Третичные/исследовательские конечные точки:

Пользование средствами здравоохранения

[00431] Количество суток в годовом исчислении пользования ресурсами здравоохранения определяют на протяжении 52-недельного плацебо-контролируемого периода лечения.

Показатели смертности

[00432] Определяют количество суток в годовом исчислении ER и госпитализации, которые связаны с AECOPD. На неделе 52 определяют долю участников со снижением балла оценки индекса массы тела, обструкции воздушного потока, одышки и индекса способности переносить физическую нагрузку (BODE) на >1 балл (=улучшением).

Легочная функция

[00433] На неделе 52 определяют долю участников с улучшением параметра FEV1 до приема BD на ≥ 100 мл. На неделе 24 определяют долю участников с улучшением параметра FEV1 до приема BD на ≥ 100 мл.

Уменьшение применения пероральных кортикостероидов, антибиотиков

[00434] Количество дней приема пероральных кортикостероидов и антибиотиков определяют в течение 52 недель.

Респираторные показатели жизнедеятельности

[00435] На неделе 52 определяют изменение относительно исходного уровня насыщения кислородом в состоянии покоя.

Биомаркеры

[00436] На неделях 4, 8, 12, 24, 36 и 52 определяют изменение относительно исходного уровня уровней эозинофилов и нейтрофилов в крови. Изменение относительно исходного уровня определяют на неделях 4, 12, 24 и 52 в случае общего IL-33 крови и С-реактивного белка (CRP) в крови.

Экспрессия генов и генетические факторы

[00437] Можно провести анализы фармакогеномики, произвести забор образцов ДНК и образцов РНК.

Пример 4. Рандомизированное двойное слепое плацебо-контролируемое исследование фазы 3 с параллельными группами по оценке эффективности, безопасности и переносимости SAR440340/REGN3500/итепекимаба (mAb к IL-33) у ранее являвшихся курильщиками с хронической обструктивной болезнью легких (COPD) со степенью тяжести от умеренной до тяжелой (AERIFY-2)

Общий план

[00438] Это многонациональное рандомизированное двойное слепое плацебо-контролируемое 52-недельное исследование фазы 3 с параллельными группами по оценке эффективности, безопасности и переносимости итепекимаба в двух когортах. Одна когорта состоит из участников с COPD со степенью тяжести от умеренной до тяжелой, которые

ранее были курильщиками (основная популяция) (ФИГ. 71), и одна когорта состоит из участников с COPD со степенью тяжести от умеренной до тяжелой, которые являются активными курильщиками (вторичная популяция) (ФИГ. 72). Все участники из обеих когорт получают установленную тройную (LAMA+LABA+ICS) или двойную контролируемую терапию (LAMA+LABA или ICS+LABA). Цель данного исследования в когорте ранее являвшихся курильщиками заключается в оценке эффективности и оценке безопасности и переносимости двух режимов приема доз итепекимаба. Исследуемые средства лечения для ранее являвшихся курильщиками представляют собой 300 мг итепекимаба раз в 2 недели (Q2W), 300 мг итепекимаба раз в 4 недели (Q4W) или соответствующее плацебо, вводимые подкожно в течение 52-недельного рандомизированного периода лечения (три группы лечения). Кроме того, в исследовании также оценивают эффективность, безопасность и переносимость режима приема доз 300 мг Q2W итепекимаба в сравнении с соответствующим плацебо в когорте активных курильщиков. Исследуемые средства лечения для активных курильщиков представляют собой 300 мг итепекимаба Q2W или соответствующее плацебо, вводимые подкожно в течение 52-недельного рандомизированного периода лечения (2 группы лечения).

[00439] Первичной конечной точкой по эффективности является частота в годовом исчислении умеренных или тяжелых острых обострений COPD (AECOPD) на протяжении 52-недельного плацебо-контролируемого периода лечения у ранее являвшихся курильщиками. Умеренные обострения будут регистрироваться исследователем и определяться как острое ухудшение респираторных симптомов, при которых необходимы либо системные кортикостероиды (такие как внутримышечные (IM), внутривенные (IV) или пероральные) и/либо антибиотики. Тяжелые обострения регистрируются исследователем и определяются как AECOPD, при которых необходима госпитализация, наблюдение в течение более 24 часов в отделении неотложной помощи/учреждении неотложной помощи или приводящее к смертельному исходу. Для того, чтобы как умеренные, так и тяжелые явления считались двумя отдельными явлениями, между ними должно пройти по меньшей мере 14 суток между курсом системных стероидов/антибиотиков или 14 суток между выпиской и новым поступлением в стационар в случае госпитализации (только тяжелые явления).

[00440] Для анализа конечной точки по эффективности основной популяцией является популяция "начавших получать лечение" (ITT) из когорты ранее являвшихся курильщиками.

[00441] Проводят отдельные рандомизации для когорты ранее являвшихся курильщиками, которая является основной популяцией, и когорты активных курильщиков, которая является вторичной популяцией.

[00442] Для когорты ранее являвшихся курильщиками (основной популяции) рандомизацию участников (на 300 мг итепекимаба Q2W, 300 мг итепекимаба Q4W или соответствующее плацебо) стратифицируют с помощью интерактивной голосовой системы ответа (IVRS)/интерактивной веб-системы ответа (IWRS) по стране (некоторые страны

можно объединить совместно), содержанию эозинофилов в крови при скрининге ($<300/\text{мм}^3$ или $\geq 300/\text{мм}^3$) и контролирующей терапии (двойной или тройной) на исходном уровне. Количество участников, зачисленных в каждую стратификационную группу, контролируют и отслеживают следующим образом:

- Двойная контролирующая терапия (LAMA+LABA или ICS+LABA): примерно до 35% участников.

- Эозинофилы ≥ 300 клеток/ мм^3 , примерно 35% участников.

[00443] Для когорты активных курильщиков (вторичной популяции) рандомизацию участников (на 300 мг итепекимаба Q2W или соответствующее плацебо) стратифицируют (IVRS/IWRS) таким же образом по стране (некоторые страны можно объединить совместно), содержанию эозинофилов в крови при скрининге (<300 клеток/ мм^3 или ≥ 300 клеток/ мм^3) и контролирующей терапии (двойной или тройной) на исходном уровне. Количество участников, зачисленных в каждую стратификационную группу, контролируют и отслеживают следующим образом:

- Двойная контролирующая терапия (LAMA+LABA или ICS+LABA): примерно до 35% участников.

- Эозинофилы ≥ 300 клеток/ мм^3 примерно 35% участников.

[00444] Ниже описана продолжительность исследования:

- Скрининговый период (3-5 недель).

- Рандомизированный период лечения исследуемым лекарственным препаратом (IMP) (52 недели).

- Период последующего наблюдения после лечения посредством IMP (20 недель).

[00445] Участники получали контролирующую терапию посредством SoC для лечения COPD в течение по меньшей мере 3 месяцев до скрининга (визита 1A) со стабильной дозой контролирующей терапии в течение ≥ 1 месяца до скрининга (визита 1A) и в течение скринингового периода. Участники остаются на своих установленных контролирующих лекарственных препаратах для лечения COPD на протяжении всего исследования, за исключением системных стероидов и антибиотиков, применяемых для лечения AECOPD.

[00446] Ранее являвшихся курильщиком участников, удовлетворяющих квалификационным критериям, рандомизируют (1:1:1) в одну из следующих групп лечения посредством IMP, который будут вводить в течение 52 недель:

- 300 мг итепекимаба, вводимые в виде однократной подкожной (SC) инъекции Q2W.

- 300 мг итепекимаба, вводимые в виде однократной SC инъекции Q4W с чередованием

SC инъекции соответствующего плацебо с 2-недельным интервалом между активным IMP.

- Плацебо, соответствующее итепекимабу, вводимое в виде однократной SC инъекции Q2W.

[00447] Активные участники, удовлетворяющие квалификационным критериям, будут рандомизированы (1:1) в одну из следующих групп лечения посредством IMP, который будут вводить в течение 52 недель:

- 300 мг итепекимаба, вводимые в виде однократной SC инъекции Q2W.
- Плацебо, соответствующее итепекимабу, вводимое в виде однократной SC инъекции Q2W.

Число участников.

[00448] В данном исследовании фазы 3 регистрируют примерно итого 1170 участников, которые либо ранее были курильщиками (n=930), либо являются активными курильщиками (n=240), и отдельно рандомизируют в различные когорты. Примерно 930 ранее являвшихся курильщиками участников рандомизируют 1:1:1 в 3 группы лечения. Примерно 310 участников рандомизируют в каждую группу, получающую либо 300 мг итепекимаба Q2W, либо 300 мг итепекимаба Q4W либо плацебо, соответствующего итепекимабу. Рандомизируют примерно 240 участников, являющихся активными курильщиками, при этом в каждой группе по 120 участников получают либо 300 мг итепекимаба Q2W, либо соответствующего итепекимабу плацебо.

Группы воздействия и продолжительность исследования:

[00449] Для ранее являвшихся курильщиками предусмотрены 3 группы лечения:

- Группа А: 300 мг итепекимаба SC Q2W.
- Группа В: 300 мг итепекимаба SC Q4W.
- Группа С: Соответствующее плацебо SC Q2W.

Участники будут проходить лечение в течение 52 недель.

[00450] Для активных курильщиков предусмотрены 2 группы лечения:

- Группа А: 300 мг итепекимаба SC Q2W
- Группа В: Соответствующее плацебо SC Q2W

Участники будут проходить лечение в течение 52 недель.

Тип участника и характеристики заболевания.

[00451] Участники имеют врачебный диагноз COPD в течение по меньшей мере 1 года (на основе определения GOLD). Участники имеют анамнез курения ≥ 10 пачко-лет.

[00452] В случае ранее являвшихся курильщиками: участники сообщают, что они в настоящее время не курят, и отказ от курения произошел за ≥ 6 месяцев до скрининга (визита 1А) с намерением бросить навсегда. Уровни котинина в моче тестируют при скрининге (визит 1А) и при каждом последующем визите в ходе исследования.

[00453] В случае активных курильщиков: участники сообщают, что они являются активными курильщиками табака (участник, выкуривающий по меньшей мере одну сигарету в сутки в среднем в течение последних семи суток) при скрининге (визит 1А) и в настоящий момент не принимают участие или не планируют попытаться подвергнуться вмешательству с целью прекращения курения при скрининге (визит 1А) или во время скринингового периода.

[00454] Участники имеют COPD со степенью тяжести от умеренной до тяжелой с

соотношением параметра FEV1/FVC после приема BD $\leq 0,70$ и спрогнозированным % параметра FEV1 после приема BD $\geq 30\%$ и $< 80\%$ при скрининге (визит 1А), а также на исходном уровне/рандомизации (визит 2).

[00455] Участники имеют балл оценки теста для оценки COPD (CAT) ≥ 10 при скрининге (визит 1А) и на исходном уровне/рандомизации (визит 2).

[00456] Наличие в анамнезе зарегистрированных участником признаков и симптомов хронического бронхита (исключен хронический продуктивный кашель в течение по меньшей мере 3 месяцев в году до скрининга у участника, у которого есть другие причины хронического кашля (например, подвергнутый ненадлежащему лечению гастроэзофагеальный рефлюкс или хронический риносинусит); или клинический диагноз бронхоэктатической болезни).

[00457] Участники с задокументированным анамнезом высокого риска обострений, определяемого как наличие ≥ 2 умеренных или ≥ 1 тяжелых обострений в течение года до скрининга (визита 1А), по меньшей мере с 1 обострением, которое лечили системными кортикостероидами. По меньшей мере 1 обострение имело место, когда участники получали текущую контролируемую терапию: умеренные обострения регистрируются исследователем и определяются как острое ухудшение респираторных симптомов, при котором необходимы системные кортикостероиды (IM, V или перорально) и/или антибиотики (однако, применение только антибиотиков не квалифицируется как умеренное обострение, если только не имеется документации, что применение антибиотиков было необходимо для лечения ухудшающихся симптомов COPD); тяжелые обострения регистрируются исследователем и определяются как AECOPD, при которых необходима госпитализация или наблюдение в течение > 24 часов в отделении неотложной помощи/учреждении неотложной помощи.

[00458] Участники с контролирующей терапией посредством SoC в течение ≥ 3 месяцев до скрининга (визита 1А) и при стабильной дозе контролирующей терапии в течение по меньшей мере 1 месяца до скрининга И в течение скринингового периода, включая любую из следующих: двойную терапию (т. е. LAMA+LABA или ICS+LABA) или тройную терапию (т. е. LAMA+LABA+ICS).

Исследуемое(-ые) вмешательство(-а).

Исследуемый(-ые) лекарственный(-ые) продукт(-ы)

[00459] Стерильный итепекимаб или соответствующее плацебо будут поставляться в предварительно заполненных шприцах для SC введения. Каждый предварительно заполненный шприц содержит доставляемый объем 2 мл с концентрацией итепекимаба 150 мг/мл (активный продукт) или 0 мг/мл (плацебо).

- Состав: 2 мл растворов для инъекции (150 мг/мл)
- Путь(-и) введения: SC
- Режим приема доз: все участники будут получать дозу Q2W, сохраняя заслепленный статус.

Ранее являвшиеся курильщиками участники на режиме приема доз Q4W получают

чередующиеся дозы активного IMP и плацебо Q2W.

Продукт(-ы), отличный(-ые) от исследуемого лекарственного продукта

[00460] Участники продолжают свою установленную контролируемую терапию.

- Состав: ингаляционная форма сухого порошка (DPI), дозируемая ингаляционная форма (MDI) или небулайзер.

- Путь(-и) введения: пероральная ингаляция в случае LAMA, LABA, ICS, LAMA+LABA,

ICS+LABA или LAMA+LABA+ICS.

- Режим приема доз: согласно предписанию.

Лекарственный препарат, облегчающий дыхание (альбутерол/сальбутамол, левалбутерол/левосальбутамол, ипратропий, ипратропий/альбутерол)

[00461] Участники по мере необходимости во время исследования могут применять альбутерол/сальбутамол, левалбутерол/левосальбутамол, ипратропий или ипратропий/альбутерол в качестве лекарственного препарата, облегчающего дыхание.

- Состав: DPI, MDI, небулайзер.

- Путь(-и) введения: пероральная ингаляция, распыление.

- Режим приема доз: по мере необходимости, согласно предписанию.

Статистические особенности

Первичные конечные точки

[00462] Первичный анализ частоты в годовом исчислении умеренных или тяжелых АЕСОРD в ходе 52-недельного плацебо-контролируемого периода лечения у ранее являвшихся курильщиками будут осуществлять согласно принципу ITT. Первичная оценка представляет собой оценку тактики лечения. Включают все умеренные или тяжелые явления АЕСОРD в ходе 52-недельного периода лечения, а продолжительность наблюдения будет составлять от рандомизации до визита 28 (недели 52). Участников, которые навсегда прекращают прием IMP, просят и поощряют возвращаться в клинику в ходе всех оставшихся визитов в рамках исследования, в первичный анализ будут включены все умеренные или тяжелые АЕСОРD без лечения, имевшие место в течение запланированного 52-недельного периода лечения. Аналогичным образом, если участник выбывает из исследования до окончания 52-недельного периода лечения, в анализ включают все наблюдаемые умеренные или тяжелые явления АЕСОРD до даты последнего контакта, и в данном случае продолжительность наблюдения будет составлять от рандомизации до даты последнего контакта. Условную подстановку ненаблюдаемых явлений, которые могут произойти после прекращения исследования и до недели 52, не будут производить. Частоту в годовом исчислении умеренных или тяжелых АЕСОРD анализируют с помощью модели отрицательной биномиальной регрессии. Модель включает общее количество умеренных или тяжелых проявлений АЕСОРD, которые имели место в ходе периода лечения (до недели 52), в качестве переменной ответа, с группой лечения (плацебо, 300 мг итепекимаба SC Q2W, 300 мг итепекимаба SC Q4W), регионом (объединенные страны), стратой эозинофилов при скрининге (<300 клеток/ мм^3 , ≥ 300 клеток/ мм^3), стратой контролирующей

терапии (двойной, тройной), тяжестью заболевания на исходном уровне (в виде % от прогнозируемого параметра FEV1 после приема бронходилататора (BD), используемого в качестве непрерывной переменной) и общим количеством тяжелых проявлений АЕСОРD в течение одного года до исследования (0 или ≥ 1) в качестве ковариат. Логарифмически преобразованная продолжительность наблюдения будет переменной смещения. Сравнения вариантов лечения с плацебо будут производить с применением поэтапной процедуры, сравнивая сначала 300 мг итепекимаба SC Q2W относительно плацебо; если результат будет статистически значимым, будет произведено сравнение 300 мг итепекимаба SC Q4W относительно плацебо.

[00463] Данная оценка позволяет сравнить частоту умеренных или тяжелых АЕСОРD у участников, которые случайным образом назначены на режим итепекимаба, относительно плацебо, независимо от того, какое именно лечение на самом деле получают участники или каких режимов лечения они придерживались. Она позволяет оценивать полезные эффекты лечебной тактики или стратегии относительно плацебо. Расчетную частоту в годовом исчислении явлений для каждой группы лечения и ее двухсторонние 95% доверительные интервалы (CI) получают из отрицательной биномиальной модели. Также получают соотношение частоты явлений (RR) для каждого режима итепекимаба относительно плацебо и соответствующие двухсторонние 95% CI, а также р-значение.

[00464] Проводят анализ во время лечения с целью оценки эффективности итепекимаба, за исключением данных, измеренных, когда участники не придерживаются режима лечения по протоколу, и его результаты применяют для оценки полезного эффекта при придерживании режима лечения итепекимабом. В данный анализ включают только явления АЕСОРD, наблюдаемые в течение периода лечения (от первого введения IMP до последнего введения IMP +14 суток). Из анализа будут исключены явления вне лечения у участников, которые преждевременно прекращают лечение. Отрицательную биномиальную модель используют с тем же набором ковариат, что и в первичном анализе. Данная модель включает умеренные или тяжелые АЕСОРD, возникающие в ходе периода прохождения лечения, в качестве переменной ответа, а преобразованная в log продолжительность периода лечения будет представлять собой переменную смещения. Данный подход определяет расчетную оценку эффективности итепекимаба во время прохождения лечения.

Вторичные конечные точки.

Изменение относительно исходного уровня у параметра FEV1 до приема BD на неделе 52

[00465] Основной анализ изменения относительно исходного уровня у параметра FEV1 до приема BD на неделе 52 предназначен для оценки эффективности итепекимаба в отношении легочной функции у ранее являвшихся курильщиками. Изменение от исходного уровня параметра FEV1 после BD на неделе 52 анализировали с помощью подхода использования модели со смешанными эффектами с повторными измерениями (MMRM). Модель включает изменение относительно исходного уровня значений параметра FEV1 до

приема ВД до недели 52 в качестве переменных ответа, а также лечение, возраст (непрерывная переменная (в годах)), пол, рост на исходном уровне (непрерывная переменная), регион (объединенные страны), страту эозинофилов при скрининге, страту контролирующей терапии (двойной или тройной), визит, взаимодействие между лечением и визитами и значение параметра FEV1 до приема ВД на исходном уровне (непрерывная переменная), а также взаимодействие между параметром FEV1 до приема ВД на исходном уровне и визитами в качестве ковариат. Участников, которые прекращают прием ИМР до недели 52, будут просить и поощрять возвращаться в клинику в ходе всех оставшихся визитов в рамках исследования, и в анализ будут включены все дополнительные значения параметра FEV1 до приема ВД вне лечения, измеряемые до недели 52. В случае участников, выбывших из исследования до недели 52, значения FEV1 до приема ВД будут отсутствовать после прекращения участия в исследовании или последнего контакта. Условную подстановку для пропущенных значений в данном анализе не производят. Данная оценка позволяет сравнить изменение относительно исходного уровня у параметра FEV1 до приема ВД у участников, которые случайным образом назначены на режим итепекимаба, относительно участников, которые случайным образом назначены в группу плацебо, независимо от того, какое лечение на самом деле получали участники. Она позволяет оценивать полезные эффекты лечебной тактики или стратегии относительно плацебо.

[00466] Неструктурную корреляционную матрицу применяют для моделирования ошибок на уровне одного и того же участника. Параметры оценивают с использованием метода ограниченного максимального правдоподобия с алгоритмом Ньютона-Рафсона. Статистические выводы на результатах сравнения лечения для изменения от исходного уровня у параметра FEV1 до приема ВД на неделе 52 получены с помощью модели со смешанными эффектами. Для сравнения каждого режима итепекимаба относительно плацебо получают разницу в среднем изменении методом наименьших квадратов (LS) относительно исходного уровня, соответствующие 95% CI и р-значение.

[00467] Для оценки эффекта лечения, когда участники придерживаются исследуемого лечения в соответствии с указанием, полученные в ходе лечения результаты измерения параметра FEV1 до приема ВД анализируют с помощью схожей модели MMRM, как и в случае первичного анализа параметра FEV1 до приема ВД, с включением того же набора ковариат и алгоритма оценки. Модель включает полученное в ходе лечения изменение относительно исходного уровня значений параметра FEV1 до приема ВД до недели 52 в качестве переменных ответа. Значение параметра FEV1 до приема ВД считают полученным в ходе лечения, если оно измерено на дату последней дозы или до нее +14 суток.

Легочная функция - ранее являвшиеся курильщиками

[00468] На неделе 52 определяют изменение относительно исходного уровня у параметра FEV1 до приема ВД. На неделе 52 определяют изменение относительно исходного уровня у параметра FEV1 после приема ВД. На неделе 24 определяют изменение

относительно исходного уровня у параметра FEV1 до приема BD.

АЕСОРD - ранее являвшиеся курильщиками

[00469] Время до первого умеренного или тяжелого АЕСОРD определяют в течение 52-недельного периода плацебо-контролируемого лечения.

Тяжелое АЕСОРD - ранее являвшиеся курильщиками

[00470] Частоту в годовом исчислении тяжелых АЕСОРD определяют в течение 52-недельного периода плацебо-контролируемого лечения. Время до первого тяжелого АЕСОРD определяют в течение 52-недельного периода плацебо-контролируемого лечения.

АЕСОРD, которые лечили посредством кортикостероидов, - ранее являвшиеся курильщиками

[00471] Частоту в годовом исчислении АЕСОРD, которые лечили посредством кортикостероидов, определяют в течение 52-недельного периода плацебо-контролируемого лечения.

Респираторные симптомы - ранее являвшиеся курильщиками

[00472] На неделе 52 определяют изменение относительно исходного уровня общего балла оценки E-RS:СОРD.

Угловой коэффициент параметра FEV1 - ранее являвшиеся курильщиками

[00473] После 4-12 недель определяют норму изменения параметра FEV1 после приема BD (L) относительно исходного уровня (угловой коэффициент параметра FEV1 после приема BD).

HRQoL по результатам оценки с помощью SGRQ - ранее являвшиеся курильщиками

[00474] На неделе 52 определяют изменение относительно исходного уровня общего балла оценки по SGRQ. На неделе 52 определяют долю участников со снижением относительно исходного уровня на по меньшей мере четыре балла в общем балле оценки по SGRQ.

Безопасность и переносимость - ранее являвшиеся курильщиками

[00475] Определяют частоту возникновения TEAE, AESI, SAE и AE, приводящих к постоянному прекращению лечения. В период начала лечения определяют частоту потенциально клинически значимых лабораторных тестов, показателей жизнедеятельности и отклонений на ECG.

PK-профиль - ранее являвшиеся курильщиками

[00476] Функциональные концентрации итепекимаба в сыворотке крови определяют от исходного уровня до конца исследования.

Иммуногенность - ранее являвшиеся курильщиками

[00477] На протяжении всего исследования определяли частоту появления на фоне лечения ответов с выработкой антител к итепекимабу.

АЕСОРD - активные курильщики

[00478] Частоту в годовом исчислении умеренных или тяжелых острых обострений СОРD (АЕСОРD) определяют в течение 52-недельного периода плацебо-контролируемого лечения.

Легочная функция - активные курильщики

[00479] На неделе 52 определяют изменение относительно исходного уровня у параметра FEV1 до приема BD.

Безопасность и переносимость - активные курильщики

[00480] Определяют частоту возникновения TEAE, AESI, SAE и AE, приводящих к постоянному прекращению лечения. В период начала лечения определяют частоту возникновения потенциально клинически значимых отклонений лабораторных показателей, основных показателей жизнедеятельности и ECG.

PK-профиль - активные курильщики

[00481] Функциональные концентрации итепекимаба в сыворотке крови определяют от исходного уровня до конца исследования.

Иммуногенность - активные курильщики

[00482] На протяжении всего исследования определяли частоту появления на фоне лечения ответов с выработкой антител к итепекимабу.

Третьичные/исследовательские конечные точки:

Пользование средствами здравоохранения - ранее являвшиеся курильщиками

[00483] Количество суток в годовом исчислении пользования ресурсами здравоохранения определяют на протяжении 52-недельного плацебо-контролируемого периода лечения.

Показатели смертности - ранее являвшиеся курильщиками

[00484] Определяют количество суток в годовом исчислении ER и госпитализации, которые связаны с AECOPD. На неделе 52 определяют долю участников со снижением балла оценки индекса по BODE на >1 балл (=улучшение).

Легочная функция - ранее являвшиеся курильщиками

[00485] На неделе 52 определяют долю участников с улучшением параметра FEV1 до приема BD на ≥ 100 мл.

Уменьшение применения пероральных кортикостероидов и антибиотиков - ранее являвшиеся курильщиками

[00486] Количество дней приема пероральных кортикостероидов и антибиотиков определяют в течение 52 недель.

Респираторные показатели жизнедеятельности - ранее являвшиеся курильщиками

[00487] На неделе 52 определяют изменение относительно исходного уровня насыщения кислородом в состоянии покоя.

Биомаркеры - ранее являвшиеся курильщиками

[00488] На неделях 4, 8, 12, 24, 36 и 52 определяют изменение относительно исходного уровня уровней эозинофилов и нейтрофилов в крови. Изменение относительно исходного уровня определяют на неделях 4, 12, 24 и 52 в случае уровней общего IL-33 в крови и в случае уровней CRP в крови.

Экспрессия генов и генетические факторы - ранее являвшиеся курильщиками и активные курильщики

[00489] Можно провести анализы фармакогеномики, произвести забор образцов ДНК и образцов РНК.

ФОРМУЛА ИЗОБРЕТЕНИЯ

1. Способ лечения хронической обструктивной болезни легких (COPD) у нуждающегося в этом субъекта, включающий введение субъекту:

антитела или его антигенсвязывающего фрагмента, которые специфически связывают интерлейкин-33 (IL-33) и содержат три последовательности определяющих комплементарность участков тяжелой цепи (HCDR), содержащие последовательности SEQ ID NO: 4, 6 и 8, и три последовательности определяющих комплементарность участков легкой цепи (LCDR), содержащие последовательности SEQ ID NO: 12, 14 и 16.

2. Способ по п.1, где у субъекта улучшаются один или более ассоциированных с COPD параметров.

3. Способ по п.2, где один или более ассоциированных с COPD параметров выбраны из группы, состоящей из частоты в годовом исчислении острых обострений COPD (AECOPD) со степенью тяжести от умеренной до тяжелой, частоты в годовом исчислении тяжелых острых обострений COPD (AECOPD), объема форсированного выдоха за 1 секунду (FEV1), максимальной скорости выдоха (PEF), форсированной жизненной емкости легких (FVC), скорости форсированного выдоха (FEF) 25-75%, доли оксида азота в выдыхаемом воздухе (FeNO), частоты или дозировки лекарственного средства для облегчения симптомов хронической обструктивной болезни легких (COPD), частоты или дозировки системного кортикостероида, частоты или дозировки антибиотика, количества проходимых шагов в сутки, частоты или дозировки перорального кортикостероида, насыщения кислородом в состоянии покоя и частоты дыхания в состоянии покоя.

4. Способ по п.3, где у субъекта улучшается параметр FEV1 до приема бронходилататора.

5. Способ по п.3, где у субъекта уменьшается частота AECOPD в годовом исчислении.

6. Способ по п.1, где у субъекта улучшается балл оценки по одному или более опросникам или оценкам, выбранным из группы, состоящей из теста для оценки COPD (CAT), респираторного опросника больницы Святого Георгия (SGRQ), инструментария для оценки обострений хронической обструктивной болезни легких (EXACT), оценки респираторных симптомов при COPD (E-RS), индекса массы тела, обструкции воздушного потока, одышки, индекса физической работоспособности (BODE) и европейского 5-параметрического опросника качества жизни (EQ-5D).

7. Способ по п.1, где COPD представляет собой COPD со степенью тяжести от умеренной до тяжелой, которая плохо контролируется фоновой терапией.

8. Способ по п.7, где фоновая терапия включает терапию по меньшей мере двумя из следующих средств: β 2-адренергическим агонистом (LABA) длительного действия, мускариновым антагонистом (LAMA) длительного действия и ингаляционным кортикостероидом (ICS).

9. Способ по п.8, где фоновая терапия включает LABA и LAMA.

10. Способ по п.8, где фоновая терапия включает LABA и ICS.

11. Способ по п.8, где фоновая терапия включает LAMAи ICS.
12. Способ по п.8, где фоновая терапия включает терапию с помощью LABA, LAMAи ICS.
13. Способ по п.1, где антитело или его антигенсвязывающий фрагмент содержат переменный участок тяжелой цепи (HCVR), содержащий аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 2, и переменный участок легкой цепи (LCVR), содержащий аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 10.
14. Способ по п.13, где антитело содержит тяжелую цепь, содержащую аминокислотную последовательность SEQ ID NO:18, и легкую цепь, содержащую аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 20.
15. Способ по п.1, где субъект характеризуется содержанием эозинофилов в крови, превышающим или равным приблизительно 250 клеток на мкл или менее 250 клеток на мкл до лечения.
16. Способ по п.15, где субъект характеризуется содержанием эозинофилов в крови, превышающим или равным приблизительно 250 клеток/мкл до лечения.
17. Способ по п.1, где субъект характеризуется содержанием эозинофилов в крови, превышающим или равным приблизительно 300 клеток на мкл или менее 300 клеток на мкл до лечения.
18. Способ по п.15, где субъект характеризуется содержанием эозинофилов в крови, превышающим или равным приблизительно 300 клеток/мкл до лечения.
19. Способ по п.16 или 18, где параметр FEV1 до приема бронходилататора и/или параметр FEV1 после приема бронходилататора улучшается.
20. Способ по п.16 или 18, где параметр FVC после приема бронходилататора улучшается.
21. Способ по п.1, 16 или 18, где субъект является активным курильщиком, ранее был курильщиком или является некурящим.
22. Способ по п.21, где субъект ранее был курильщиком, необязательно где у ранее являющегося курильщиком в анамнезе курения указано, что он выкуривал 10 или больше пачек сигарет в год, бросил курить по меньшей мере 6 месяцев назад и/или намеревается навсегда бросить курить.
23. Способ по п.22, где у субъекта уменьшается частота в годовом исчислении явлений АЕСОРD со степенью тяжести от умеренной до тяжелой.
24. Способ по п.22, где уменьшается время до появления первого явления АЕСОРD со степенью тяжести от умеренной до тяжелой.
25. Способ по п.22, где параметр FEV1 до приема бронходилататора и/или параметр FEV1 после приема бронходилататора улучшается.
26. Способ по п.22, где параметр FVC после приема бронходилататора улучшается.
27. Способ по п.22, где скорость снижения параметра FEV1 уменьшается.
28. Способ по п.22, где сохраняется функция легких или уменьшается снижение функции легких.

29. Способ по п.1, где уровень эозинофилов в крови уменьшается.

30. Способ по п.1, где антитело или его антигенсвязывающий фрагмент вводят в дозе, составляющей от приблизительно 0,1 мг до приблизительно 600 мг, от приблизительно 100 мг до приблизительно 400 мг или приблизительно 300 мг.

31. Способ по п.30, где антитело или его антигенсвязывающий фрагмент вводят в дозе, составляющей приблизительно 300 мг.

32. Способ по п.1 или 31, где антитело или его антигенсвязывающий фрагмент вводят раз в неделю (q1w), раз в две недели (q2w), раз в три недели (q3w), раз в четыре недели (q4w), раз в пять недель (q5w), раз в 6 недель (q6w), раз в семь недель (q7w) или раз в восемь недель (q8w).

33. Способ по п.30, где антитело или его антигенсвязывающий фрагмент вводят раз в две недели (q2w).

34. Способ по п.30, где антитело или его антигенсвязывающий фрагмент вводят раз в четыре недели (q4w).

35. Способ по п.33 или 34, где параметр FEV1 до приема бронходилататора улучшается за 4 недели после первого введения антитела или его антигенсвязывающего фрагмента и/или параметр FEV1 сохраняется в ходе лечения.

36. Способ по п.33 или 34, где антитело или его антигенсвязывающий фрагмент вводят подкожно.

37. Способ по п.36, где антитело или его антигенсвязывающий фрагмент вводят в виде двух инъекций.

38. Способ по п.36 или 37, где антитело или его антигенсвязывающий фрагмент вводят подкожно с использованием автоинъектора, иглы и шприца или устройства для доставки в виде шприца-ручки.

39. Способ лечения хронической обструктивной болезни легких (COPD) у нуждающегося в этом субъекта, включающий введение субъекту:

начальной дозы, составляющей приблизительно 300 мг антитела или его антигенсвязывающего фрагмента, которые специфически связывают интерлейкин-33 (IL-33) и содержат три последовательности определяющих комплементарность участков тяжелой цепи (HCDR), содержащие последовательности SEQ ID NO: 4, 6 и 8, и три последовательности определяющих комплементарность участков легкой цепи (LCDR), содержащие последовательности SEQ ID NO: 12, 14 и 16; и

одной или более последующих доз, составляющих приблизительно 300 мг антитела или его антигенсвязывающего фрагмента.

40. Способ по п.36, где антитело или его антигенсвязывающий фрагмент содержат переменный участок тяжелой цепи (HCVR), содержащий аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 2, и переменный участок легкой цепи (LCVR), содержащий аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 10.

41. Способ лечения хронической обструктивной болезни легких (COPD) со степенью тяжести от умеренной до тяжелой у нуждающегося в этом субъекта, включающий

введение субъекту:

начальной дозы, составляющей приблизительно 300 мг антитела, которое специфически связывает интерлейкин-33 (IL-33), где антитело содержит тяжелую цепь, содержащую аминокислотную последовательность SEQ ID NO:18, и легкую цепь, содержащую аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 20; и

одной или более последующих доз, составляющих приблизительно 300 мг антитела, где антитело вводят подкожно раз в две недели.

42. Способ лечения хронической обструктивной болезни легких (COPD) со степенью тяжести от умеренной до тяжелой у нуждающегося в этом субъекта, включающий введение субъекту:

начальной дозы, составляющей приблизительно 300 мг антитела, которое специфически связывает интерлейкин-33 (IL-33), где антитело содержит тяжелую цепь, содержащую аминокислотную последовательность SEQ ID NO:18, и легкую цепь, содержащую аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 20; и

одной или более последующих доз, составляющих приблизительно 300 мг антитела, где антитело вводят подкожно раз в четыре недели.

43. Способ по п.39, 41 или 42, где у субъекта улучшаются один или более ассоциированных с COPD параметров.

44. Способ по п.43, где один или более ассоциированных с хронической обструктивной болезнью легких (COPD) параметров выбраны из группы, состоящей из частоты в годовом исчислении умеренных-тяжелых острых обострений COPD (AECOPD), объема форсированного выдоха за 1 секунду (FEV1), скорости снижения параметра FEV1, максимальной скорости выдоха (PEF), форсированной жизненной емкости (FVC), скорости форсированного выдоха (FEF) 25%-75%, фракции оксида азота в выдыхаемом воздухе (FeNO), частоты или дозировки лекарственного средства для облегчения симптомов COPD, частоты или дозировки системного кортикостероида и частоты или дозировки антибиотика.

45. Способ по п.44, где параметр FEV1 до приема бронходилататора улучшается.

46. Способ по п.44, где у субъекта уменьшается частота в годовом исчислении острых обострений COPD (AECOPD) со степенью тяжести от умеренной до тяжелой.

47. Способ по любому из пп. 1-46, где субъекту вводят по меньшей мере два дополнительных терапевтических средства.

48. Способ по п.47, где по меньшей мере два дополнительных терапевтических средства выбраны из группы, состоящей из β 2-адренергического агониста длительного действия (LABA), мускаринового антагониста длительного действия (LAMA) и ингаляционного кортикостероида (ICS).

49. Способ по п.48, где по меньшей мере два дополнительных терапевтических средства включают LABA и ICS.

50. Способ по п.48, где по меньшей мере два дополнительных терапевтических средства включают LAMA и ICS.

51. Способ по п.47, где субъекту вводят в общей сложности три дополнительных

терапевтических средства, включая LABA, LAMA и ICS.

52. Способ уменьшения частоты в годовом исчислении обострений хронической обструктивной болезни легких (АЕСОPD) со степенью тяжести от умеренной до тяжелой у субъекта с хронической обструктивной болезнью легких (СОPD) со степенью тяжести от умеренной до тяжелой, включающий введение субъекту:

начальной дозы, составляющей приблизительно 300 мг антитела или его антигенсвязывающего фрагмента, которые специфически связывают интерлейкин-33 (IL-33) и содержат три последовательности определяющих комплементарность участков тяжелой цепи (HCDR), содержащие последовательности SEQ ID NO: 4, 6 и 8, и три последовательности определяющих комплементарность участков легкой цепи (LCDR), содержащие последовательности SEQ ID NO: 12, 14 и 16; и

одной или более последующих доз, составляющих приблизительно 300 мг антитела или его антигенсвязывающего фрагмента.

53. Способ по п.52, где антитело или его антигенсвязывающий фрагмент содержат переменный участок тяжелой цепи (HCVR), содержащий аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 2, и переменный участок легкой цепи (LCVR), содержащий аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 10.

54. Способ уменьшения частоты в годовом исчислении обострений хронической обструктивной болезни легких (АЕСОPD) со степенью тяжести от умеренной до тяжелой у субъекта с хронической обструктивной болезнью легких (СОPD) со степенью тяжести от умеренной до тяжелой, включающий введение субъекту:

начальной дозы, составляющей приблизительно 300 мг антитела, которое специфически связывает интерлейкин-33 (IL-33), где антитело содержит тяжелую цепь, содержащую аминокислотную последовательность SEQ ID NO:18, и легкую цепь, содержащую аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 20; и

одной или более последующих доз, составляющих приблизительно 300 мг антитела, где антитело вводят подкожно раз в две недели.

55. Способ уменьшения частоты в годовом исчислении обострений хронической обструктивной болезни легких (АЕСОPD) со степенью тяжести от умеренной до тяжелой у субъекта с хронической обструктивной болезнью легких (СОPD) со степенью тяжести от умеренной до тяжелой, включающий введение субъекту:

начальной дозы, составляющей приблизительно 300 мг антитела, которое специфически связывает интерлейкин-33 (IL-33), где антитело содержит тяжелую цепь, содержащую аминокислотную последовательность SEQ ID NO:18, и легкую цепь, содержащую аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 20; и

одной или более последующих доз, составляющих приблизительно 300 мг антитела, где антитело вводят подкожно раз в две недели, при этом субъект ранее был курильщиком.

56. Способ уменьшения частоты в годовом исчислении обострений хронической обструктивной болезни легких (АЕСОPD) со степенью тяжести от умеренной до тяжелой у

субъекта с хронической обструктивной болезнью легких (COPD) со степенью тяжести от умеренной до тяжелой, включающий введение субъекту:

начальной дозы, составляющей приблизительно 300 мг антитела, которое специфически связывает интерлейкин-33 (IL-33), где антитело содержит тяжелую цепь, содержащую аминокислотную последовательность SEQ ID NO:18, и легкую цепь, содержащую аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 20; и

одной или более последующих доз, составляющих приблизительно 300 мг антитела, где антитело вводят подкожно раз в четыре недели.

57. Способ уменьшения частоты в годовом исчислении обострений хронической обструктивной болезни легких (AECOPD) со степенью тяжести от умеренной до тяжелой у субъекта с хронической обструктивной болезнью легких (COPD) со степенью тяжести от умеренной до тяжелой, включающий введение субъекту:

начальной дозы, составляющей приблизительно 300 мг антитела, которое специфически связывает интерлейкин-33 (IL-33), где антитело содержит тяжелую цепь, содержащую аминокислотную последовательность SEQ ID NO:18, и легкую цепь, содержащую аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 20; и

одной или более последующих доз, составляющих приблизительно 300 мг антитела, где антитело вводят подкожно раз в четыре недели, при этом субъект ранее был курильщиком.

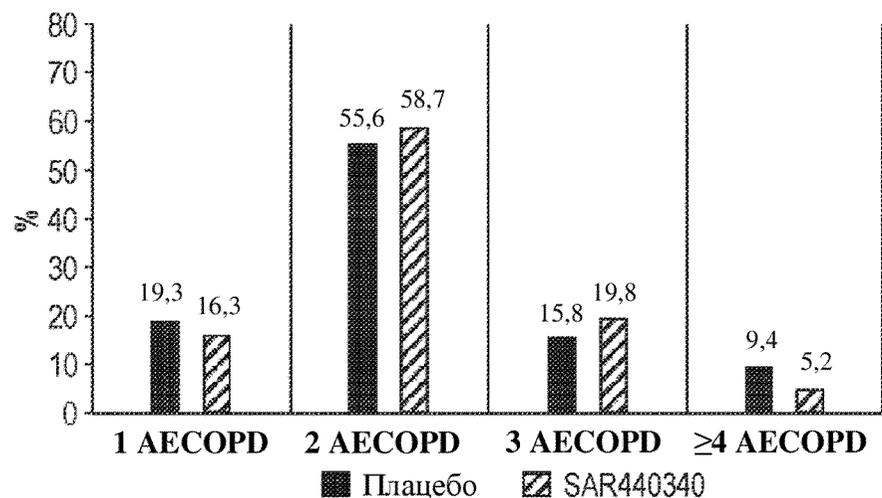
По доверенности



Фиг. 1

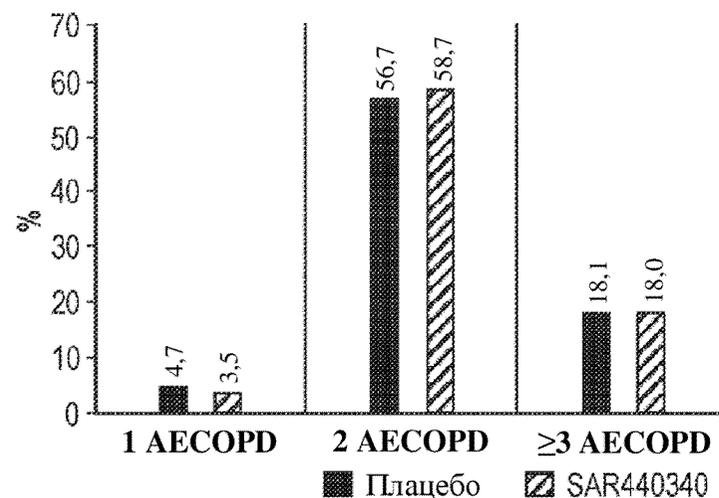
Фиг. 2А

КОЛИЧЕСТВО УМЕРЕННЫХ ИЛИ ТЯЖЕЛЫХ СЛУЧАЕВ АЕСОРД ЗА ПОСЛЕДНИЙ 1 ГОД



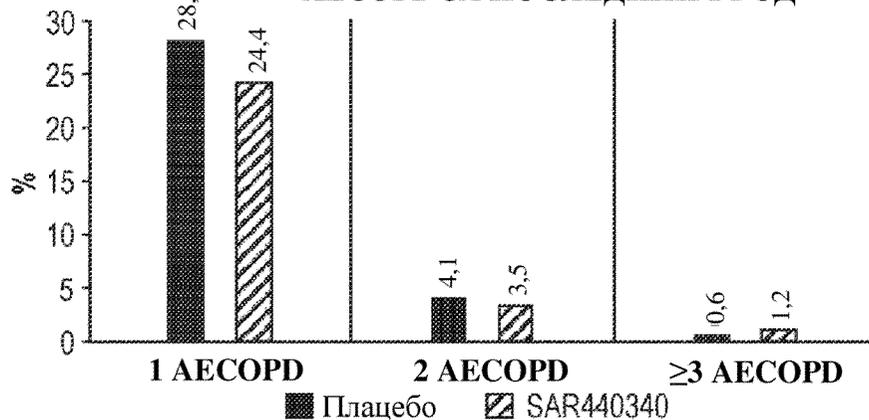
Фиг. 2В

КОЛИЧЕСТВО УМЕРЕННЫХ СЛУЧАЕВ АЕСОРД ЗА ПОСЛЕДНИЙ 1 ГОД



Фиг. 2С

КОЛИЧЕСТВО ТЯЖЕЛЫХ СЛУЧАЕВ АЕСОРД ЗА ПОСЛЕДНИЙ 1 ГОД





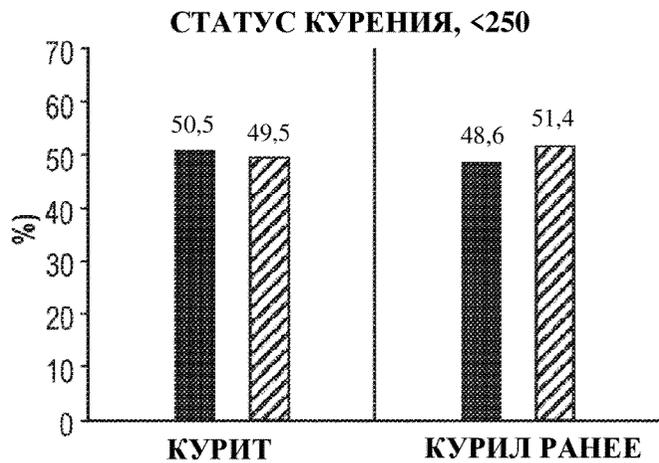
Фиг. 3А



Фиг. 3В



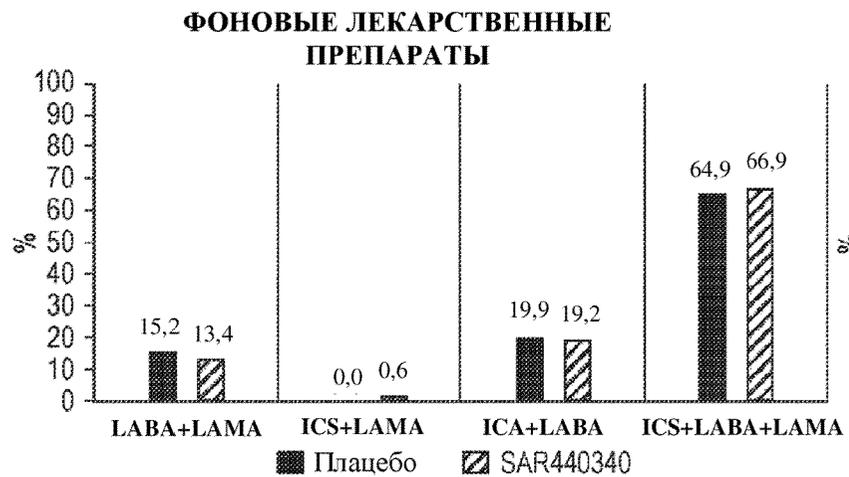
Фиг. 3С



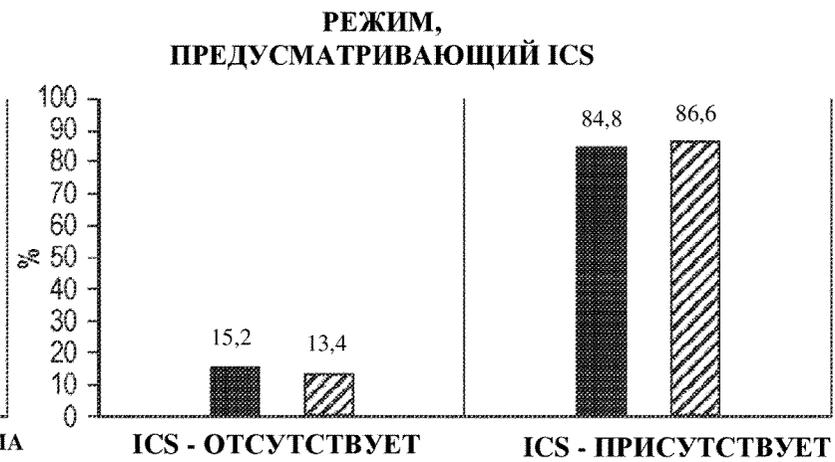
Фиг. 3Д



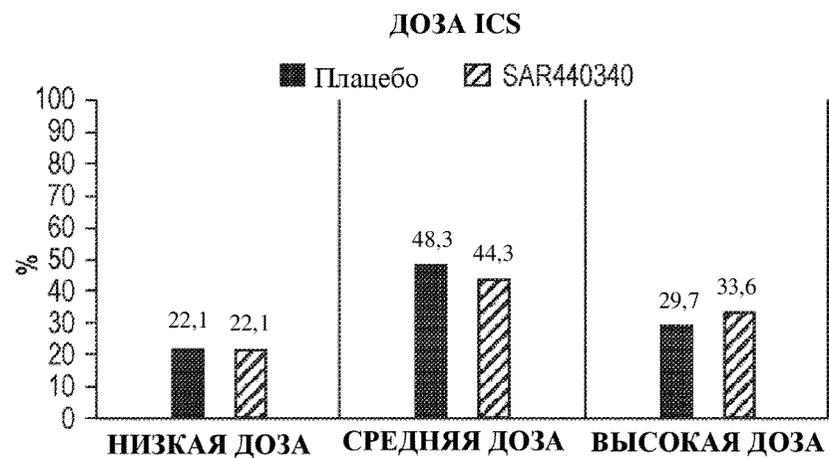
Фиг. 3Е



Фиг. 4А

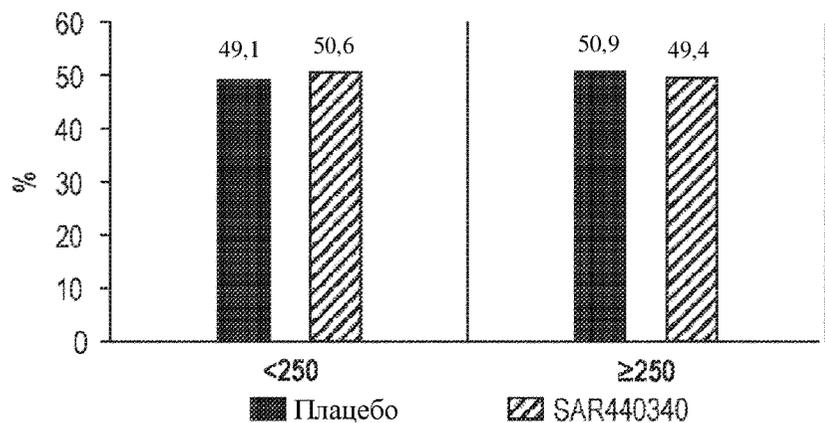


Фиг. 4В



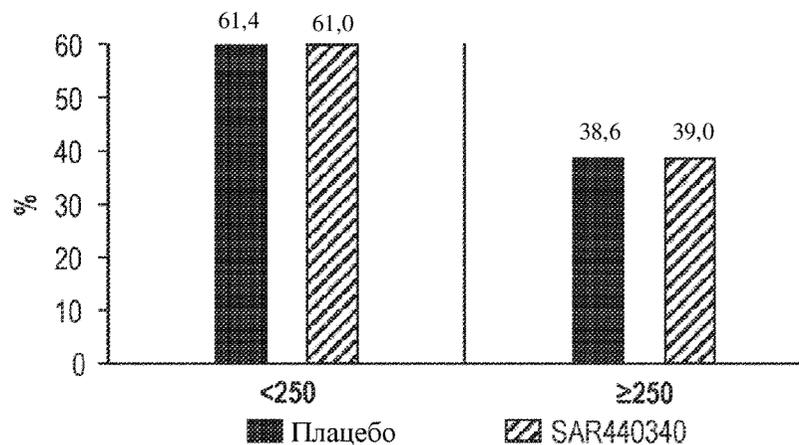
Фиг. 4С

СТРАТА ЭОЗИНОФИЛОВ ПРИ СКРИНИНГЕ В КРОВИ



Фиг. 5А

СТРАТА ЭОЗИНОФИЛОВ НА ИСХОДНОМ УРОВНЕ



Фиг. 5В

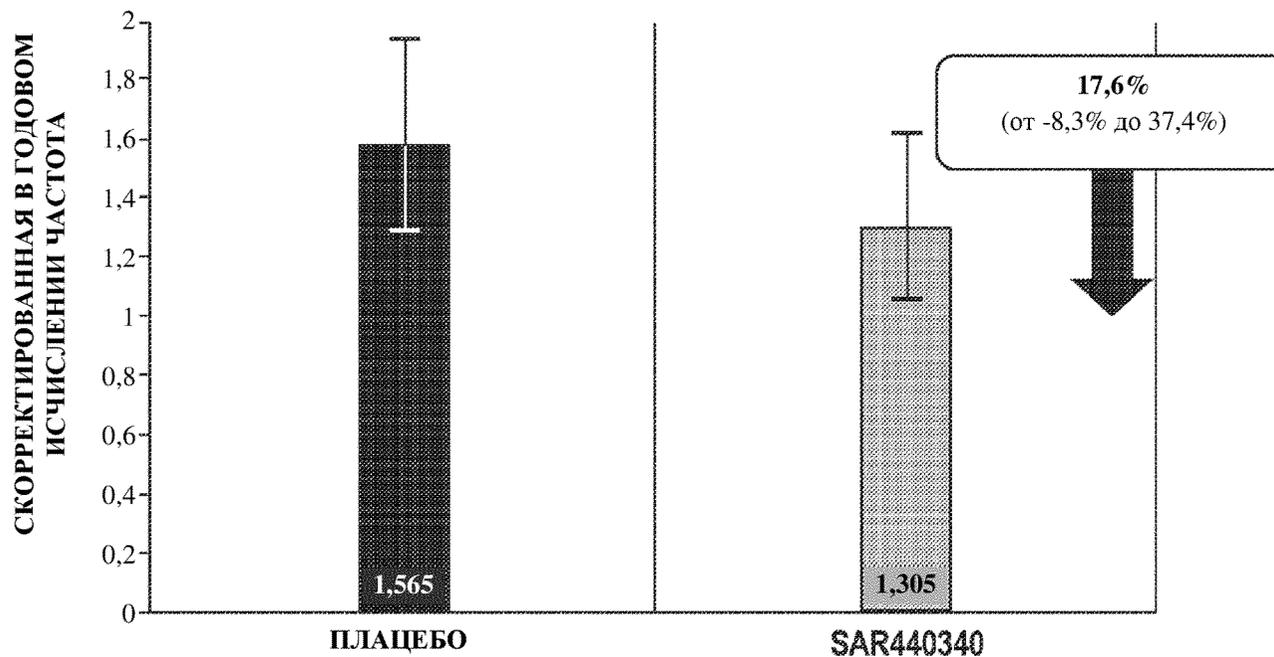
Содержание эозинофилов на исходном уровне			
	Плацебо	SAR440340	Все
Среднее (SD)	0,25 (0,19)	0,27 (0,24)	0,26 (0,22)

Фиг. 5С

Исходный уровень (V2)		Скрининг (V1)
<250	<250	72,4
	≥250	27,6
≥250	<250	14,3
	≥250	85,7

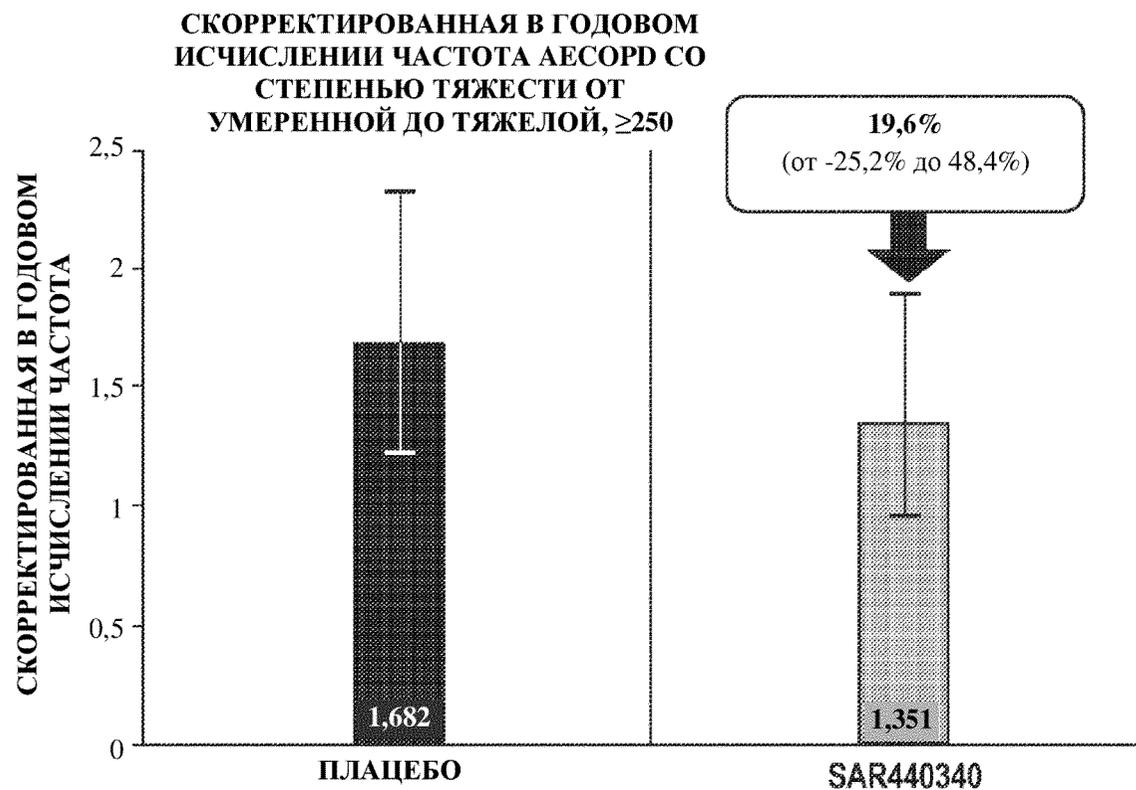
Фиг. 6

**СКОРРЕКТИРОВАННАЯ В ГОДОВОМ ИСЧИСЛЕНИИ ЧАСТОТА
АЕСОРД СО СТЕПЕНЬЮ ТЯЖЕСТИ ОТ УМЕРЕННОЙ ДО ТЯЖЕЛОЙ**



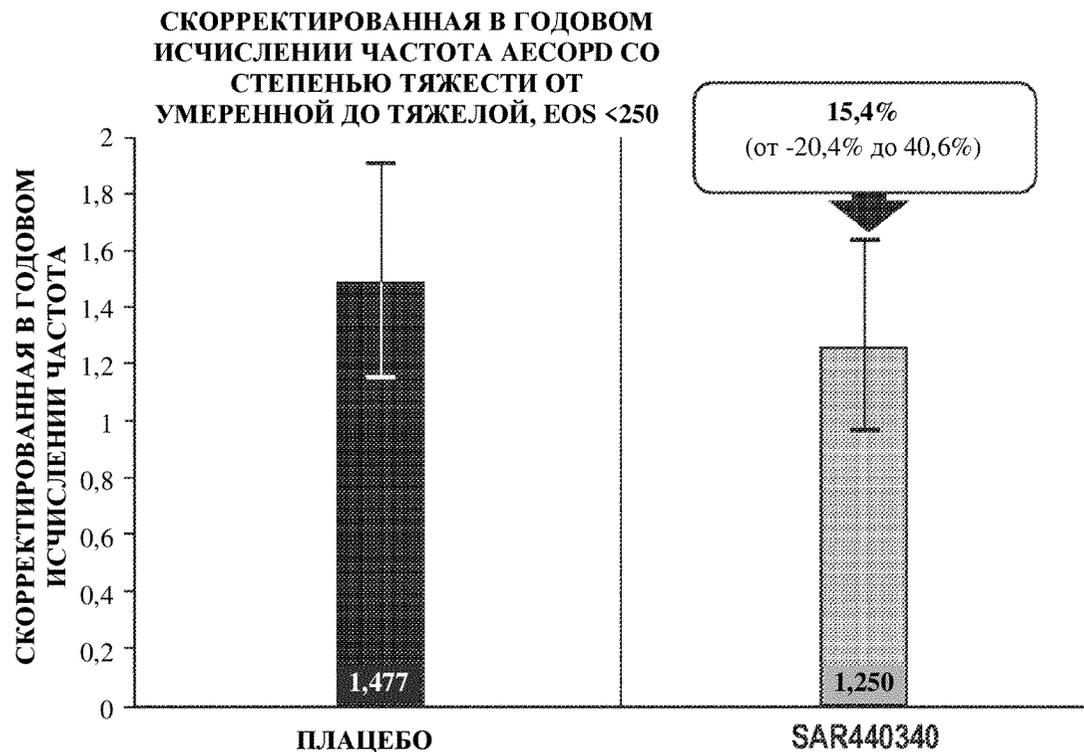
Обострения	Плацебо	SAR440340
Общее количество пациентов в АСТ 15104	171	172
Количество пациентов с АЕСОРД со степенью тяжести от умеренной до тяжелой	94 (55,0%)	81 (47,1%)
Скорректированная частота АЕСОРД со степенью тяжести от умеренной до тяжелой (95% CI)	1,585 (от 1,298 до 1,935)	1,305 (от 1,057 до 1,612)
RR по сравнению с плацебо (95% CI)		0,824 (от 0,626 до 1,083)
<i>p-значение по сравнению с плацебо</i>		<i>0,1647</i>

Фиг. 7А

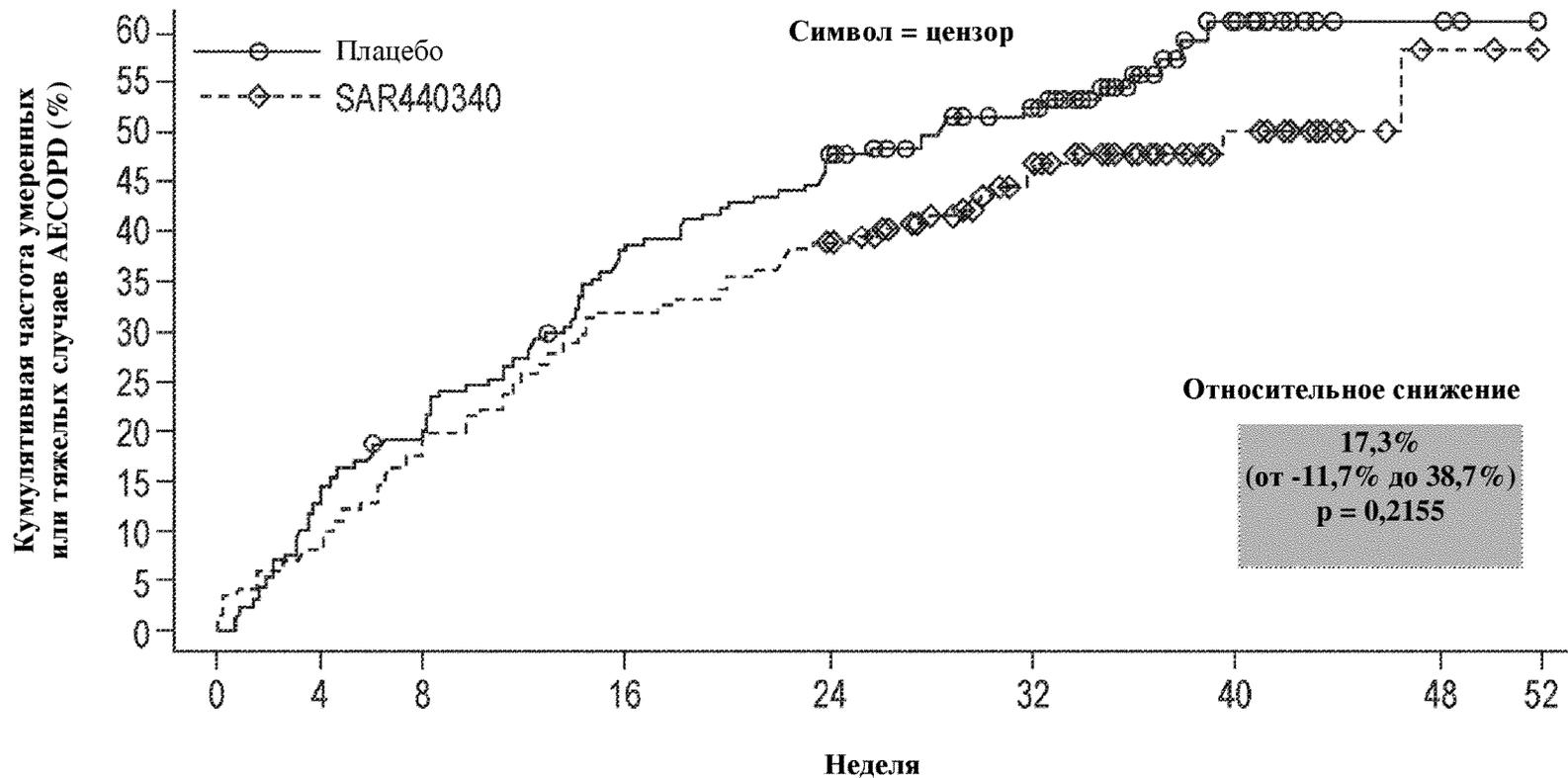


Обострения	Плацебо	SAR440340
Общее количество ≥ 250 пациентов в АСТ 15104	66	67
Количество пациентов с АЕСОРД со степенью тяжести от умеренной до тяжелой	34 (51,5%)	34 (50,7%)
Скорректированная частота АЕСОРД со степенью тяжести от умеренной до тяжелой (95% CI)	1,682 (от 1,223 до 2,312)	1,351 (от 0,961 до 1,901)
RR по сравнению с плацебо (95% CI)		0,804 (от 0,516 до 1,252)
<i>p-значение по сравнению с плацебо</i>		0,3308

Фиг. 7В



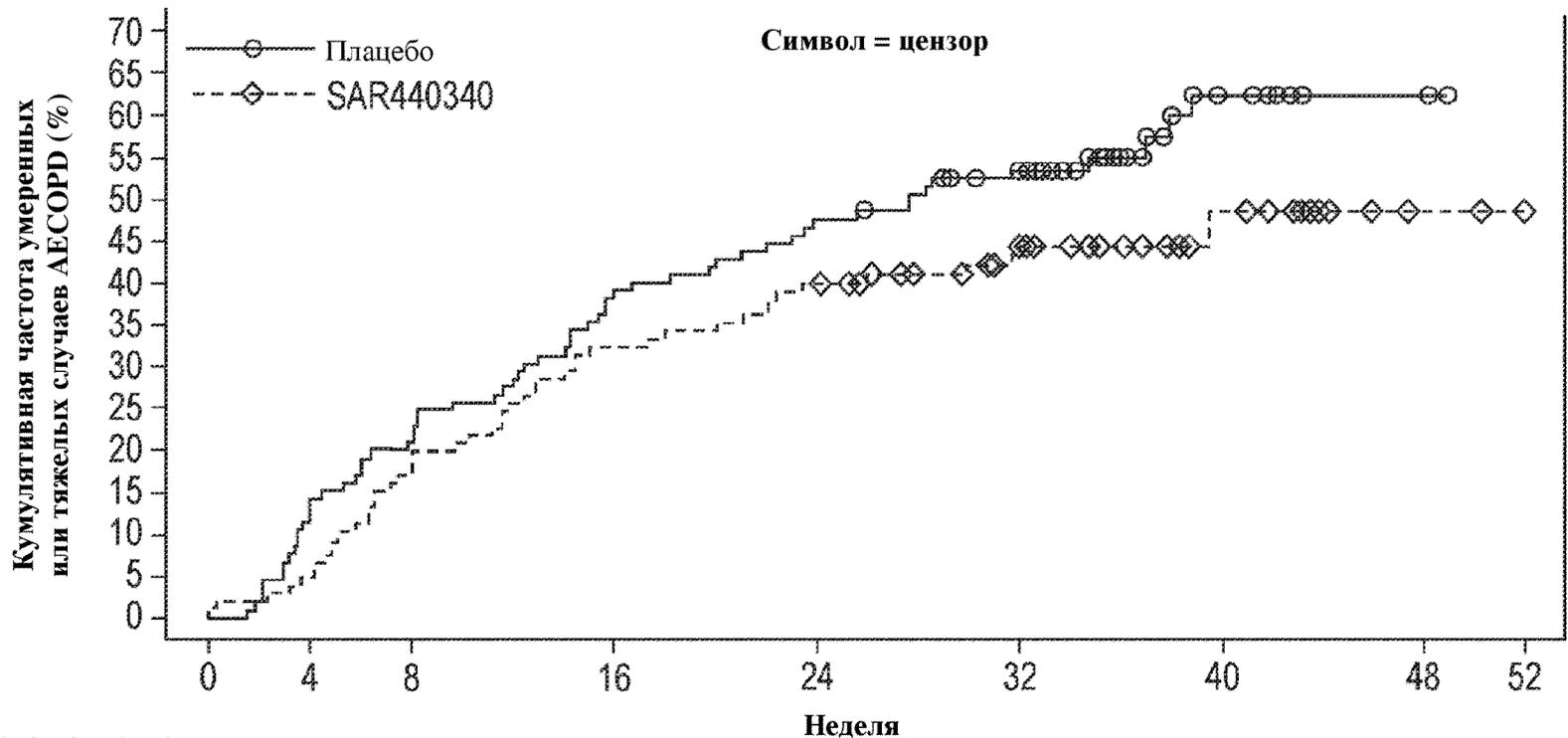
Обострения	Плацебо	SAR440340
Общее количество <250 пациентов в АСТ 15104	105	105
Количество пациентов с АЕСОРД со степенью тяжести от умеренной до тяжелой	60 (57,1%)	47 (44,8%)
Скорректированная частота АЕСОРД со степенью тяжести от умеренной до тяжелой (95% CI)	1,477 (от 1,146 до 1,904)	1,250 (от 0,958 до 1,631)
RR по сравнению с плацебо (95% CI)		0,846 (от 0,594 до 1,204)
<i>p-значение по сравнению с плацебо</i>		0,3517



Число пациентов, для которых существует риск

Плацебо	171	149	136	104	89	64	16	3	0
SAR440340	172	157	142	117	105	69	22	4	0

Фиг. 8



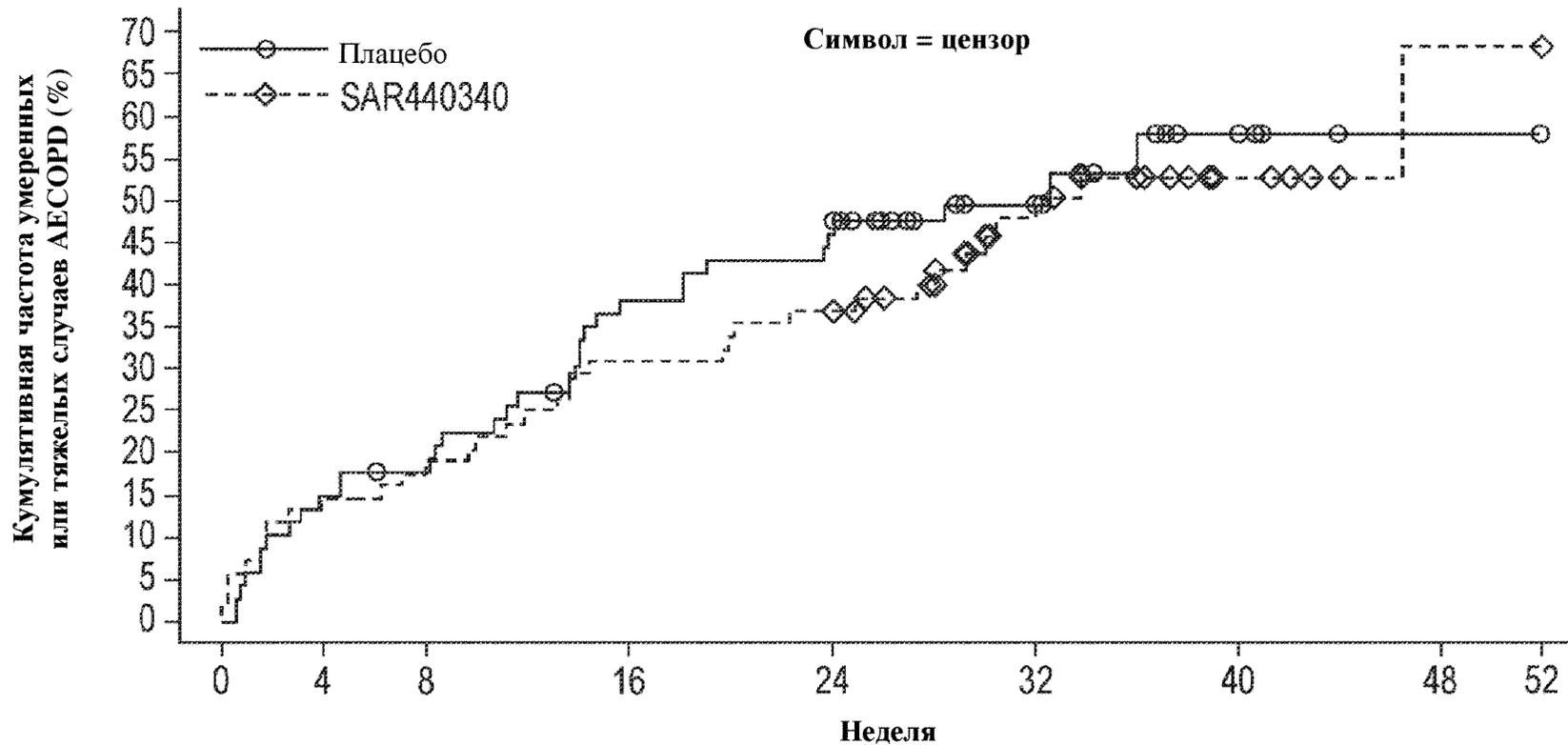
Число пациентов, для которых существует риск

Плакето	105	93	83	65	55	45	10	2	0
SAR440340	105	100	87	71	63	47	13	2	0

Относительное снижение

24,6%
(от -11% до 48,7%)
p = 0,1525

Фиг. 9А



Число пациентов, для которых существует риск

Пациент	0	4	8	16	24	32	40	48	52
Плацебо	66	56	53	39	34	19	6	1	0
SAR440340	67	57	56	46	42	22	9	2	0

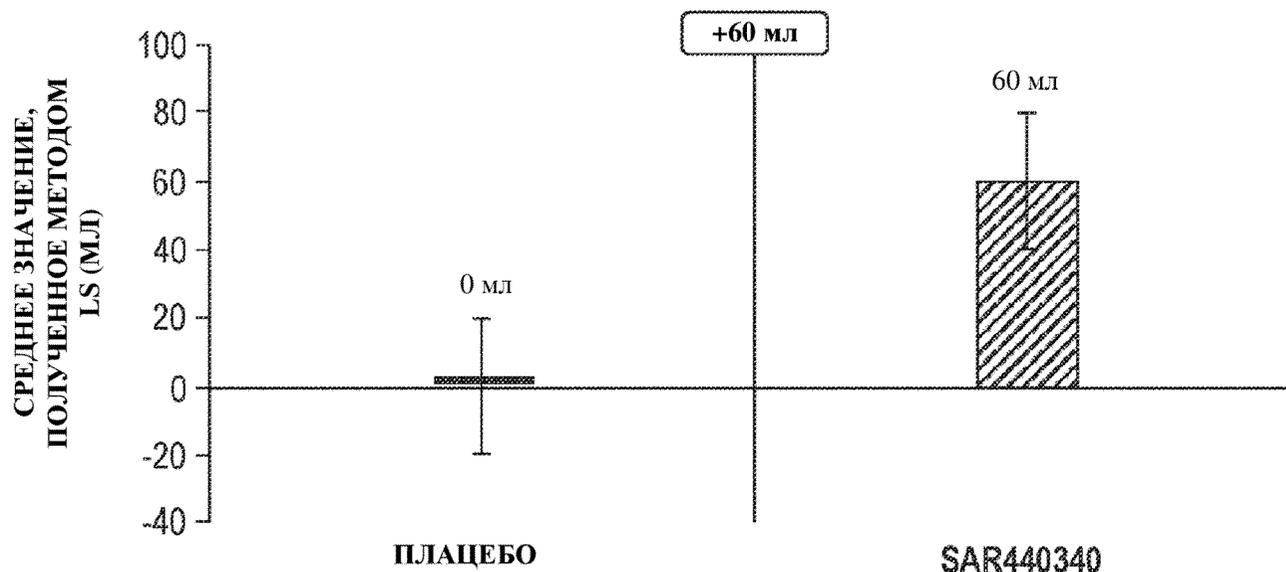
Относительное снижение

11,1%
(от -46,4% до 45,9%)
p = 0,6449

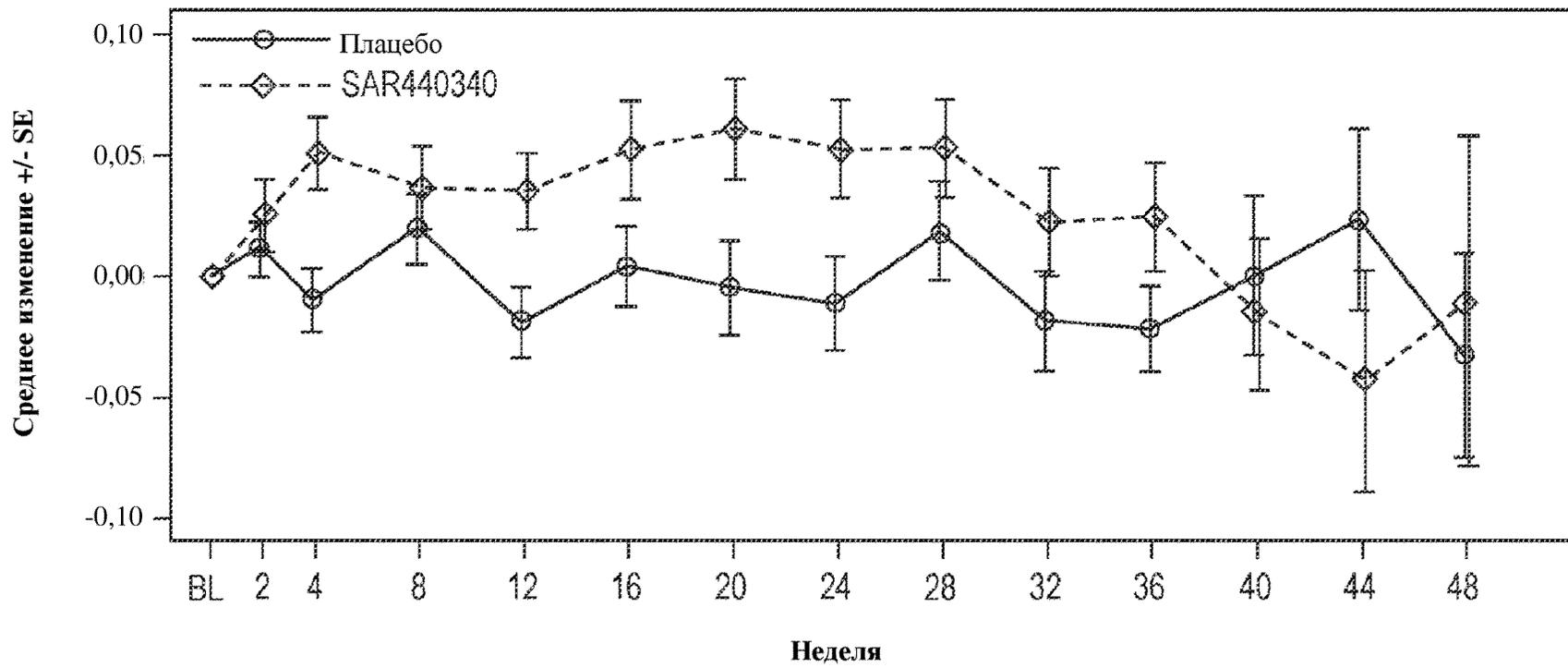
Фиг. 9B

Фиг. 10

**FEV1 ДО ПРИЕМА ВД В ВИДЕ СРЕДНЕГО
ЗНАЧЕНИЯ, ПОЛУЧЕННОГО МЕТОДОМ LS, ПО
СРАВНЕНИЮ С РВО, НЕДЕЛИ 16-24**



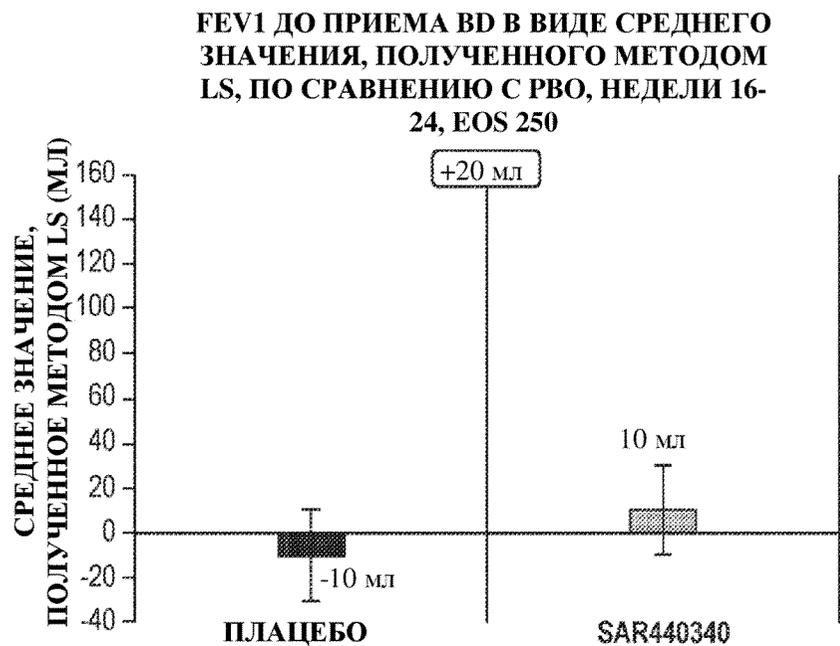
Обострения	Плацебо	SAR440340
Исходный уровень, среднее значение (SD)	1,28 (0,44)	1,30 (0,46)
Среднее значение на неделе 16 (SD)	1,28 (0,47)	1,36 (0,52)
Среднее значение на неделе 20 (SD)	1,28 (0,49)	1,37 (0,52)
RR п Среднее значение на неделе 24 (SD)	1,28 (0,48)	1,36 (0,50)
Модельное среднее изменение от исходного уровня до недель 16-24	0,00 (0,02)	0,06 (0,02)
Различие средних значений, полученных методом LS, по сравнению с плацебо (95% CI)		0,06 (от 0,01 до 0,10)
<i>p-значение по сравнению с плацебо</i>		0,0229



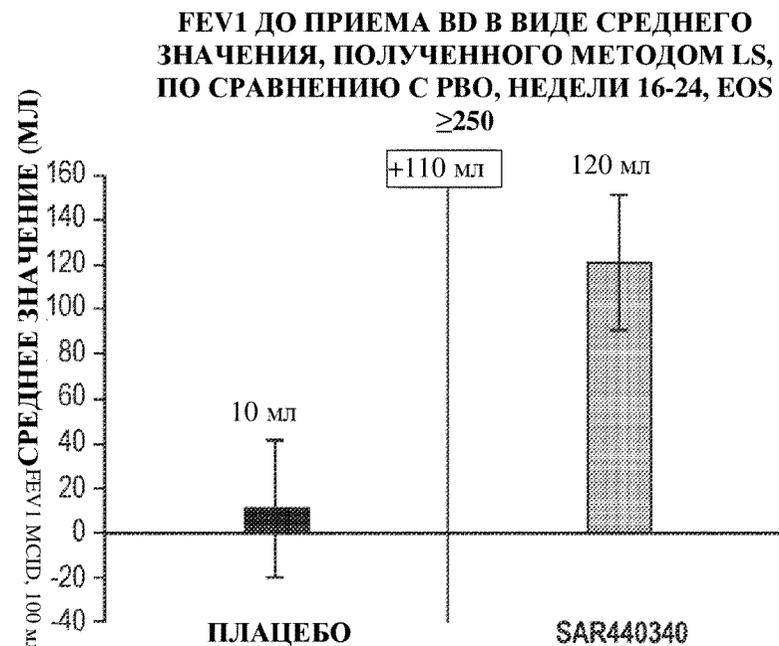
Количество субъектов

Плацебо	171	167	169	168	167	161	157	158	144	119	91	54	26	14
SAR440340	172	170	172	169	169	162	158	162	142	119	99	56	31	11

Фиг. 11



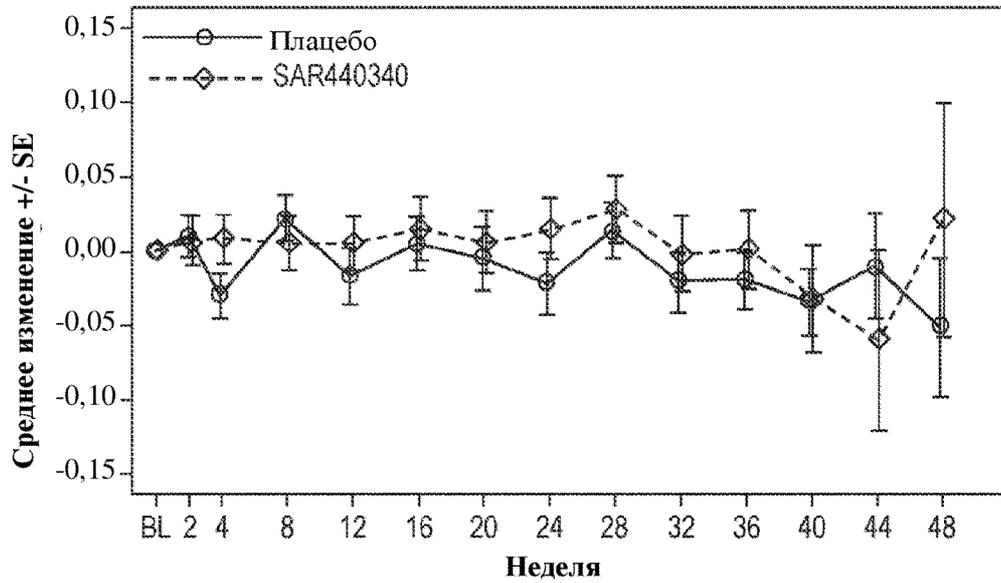
Фиг. 12А



FEV1 MCID, 100 мл

Фиг. 12В

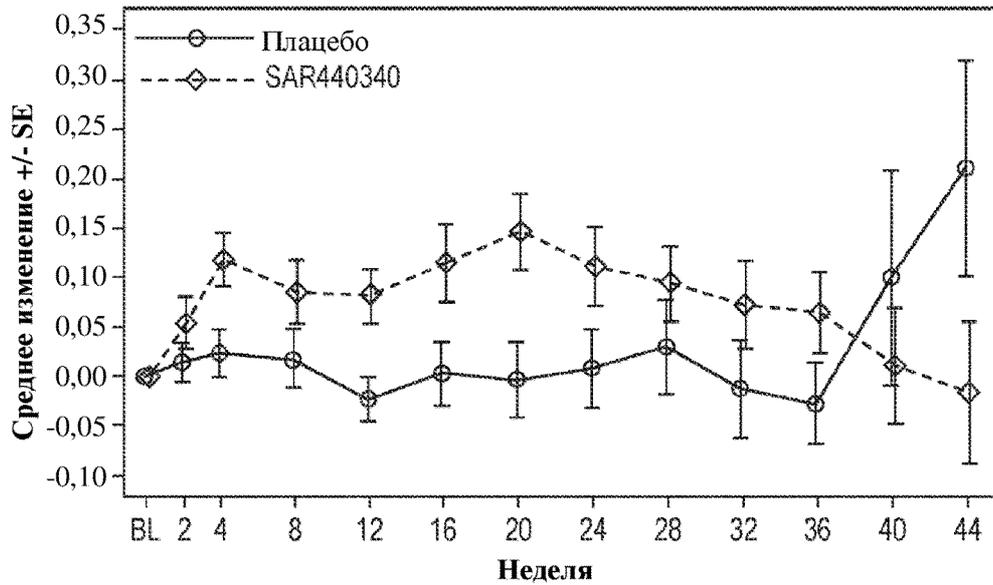
FEV1 до приема ВД	Плацебо	SAR440340	FEV1 до приема ВД	Плацебо	SAR440340
Исходный уровень	1,27 (0,41)	1,27 (0,45)	Исходный уровень	1,29 (0,48)	1,35 (0,45)
Неделя 16	1,27 (0,46)	1,30 (0,51)	Неделя 16	1,30 (0,50)	1,45 (0,51)
Неделя 20	1,27 (0,46)	1,28 (0,48)	Неделя 20	1,30 (0,53)	1,50 (0,48)
Неделя 24	1,26 (0,46)	1,29 (0,47)	Неделя 24	1,34 (0,51)	1,46 (0,47)
Модельное среднее изменение от исходного уровня до недель 16-24	-0,01 (0,02)	0,01 (0,02)	Модельное среднее изменение от исходного уровня до недель 16-24	0,01 (0,03)	0,12 (0,03)
Различие средних значений, полученных методом LS, по сравнению с плацебо (95% CI)		0,02 (от -0,03 до 0,07)	Различие средних значений, полученных методом LS, по сравнению с плацебо (95% CI)		0,11 (от 0,02 до 0,21)
<i>p-значение по сравнению с плацебо</i>		0,4084	<i>p-значение по сравнению с плацебо</i>		0,0181



Количество субъектов

Плацебо	105	105	104	104	105	100	97	102	95	83	69	40	22	12
SAR440340	105	103	105	102	102	100	96	98	88	80	62	34	19	7

Фиг. 13А

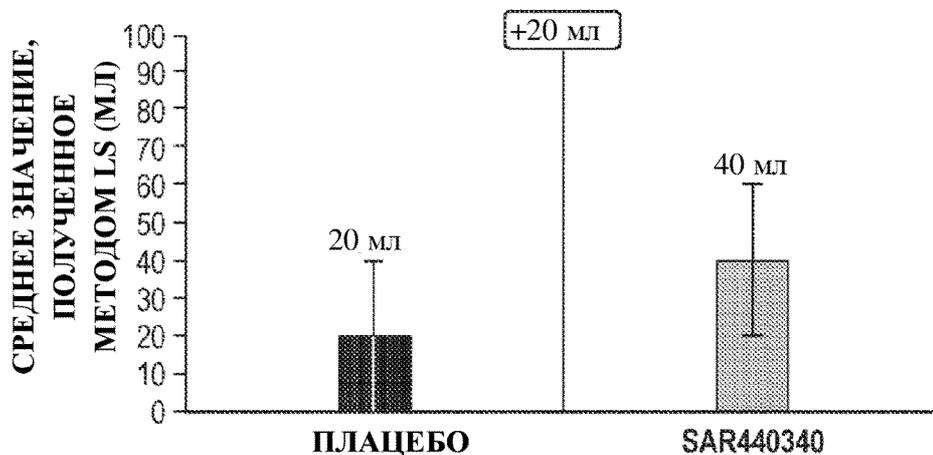


Количество субъектов

Плацебо	66	62	65	64	62	61	60	56	49	36	22	14	4
SAR440340	67	67	67	67	67	62	62	64	54	39	37	21	12

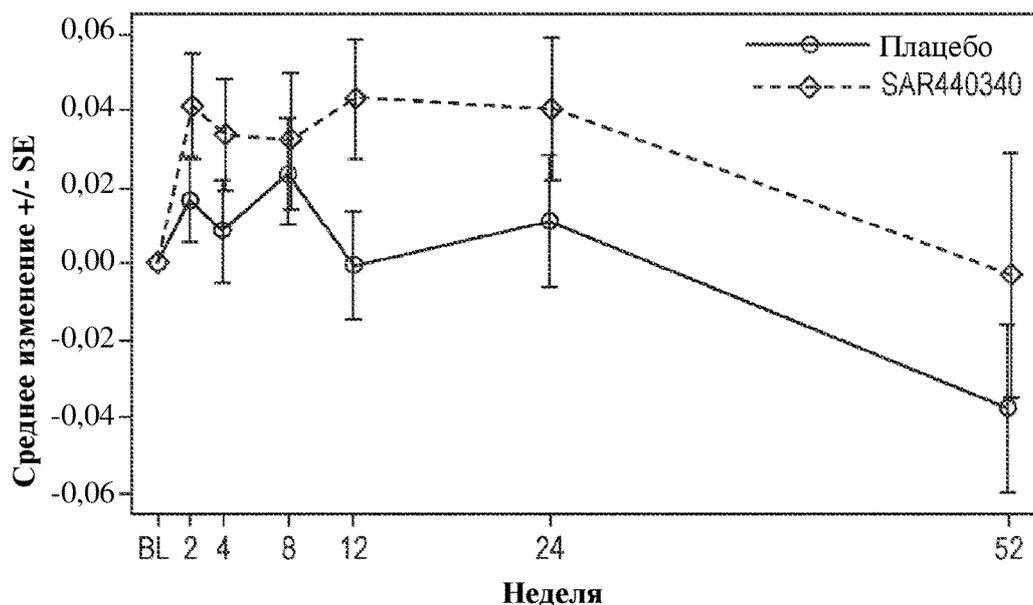
Фиг. 13В

**FEV1 ПОСЛЕ ПРИЕМА ВД В ВИДЕ СРЕДНЕГО ЗНАЧЕНИЯ,
ПОЛУЧЕННОГО МЕТОДОМ LS, ПО СРАВНЕНИЮ С РВО, НЕДЕЛЯ 24**



FEV1 после приема ВД	Плацебо	SAR440340
Исходный уровень	1,38 (0,46)	1,41 (0,47)
Неделя 24	1,40 (0,51)	1,46 (0,52)
Модельное изменение от исходного уровня до недели 24	0,02 (0,02)	0,04 (0,02)
Различие средних значений, полученных методом LS, по сравнению с плацебо (95% CI)		0,02 (от -0,03 до 0,07)
<i>p</i> -значение по сравнению с плацебо		0,4498

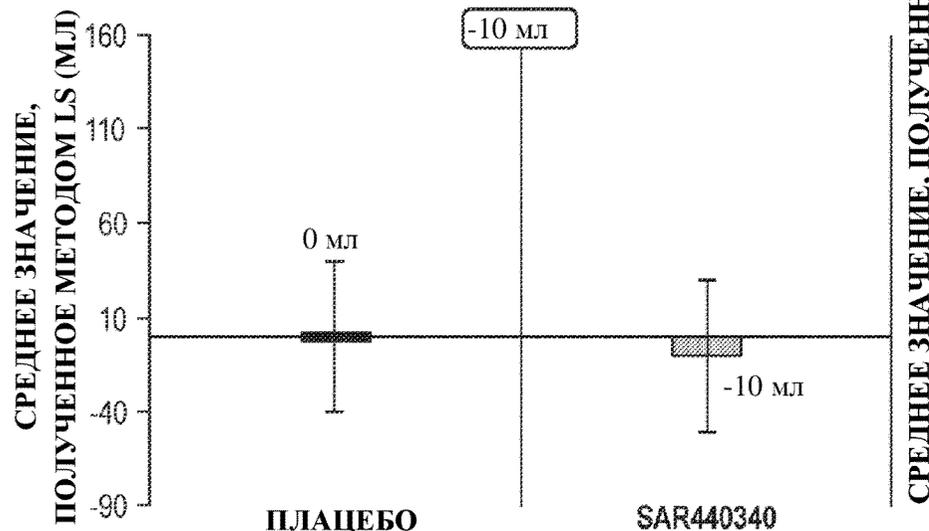
Фиг. 14А



Количество субъектов	Плацебо	SAR440340
BL	171	172
2	167	170
4	169	172
8	168	169
12	167	169
24	163	165
52	56	56

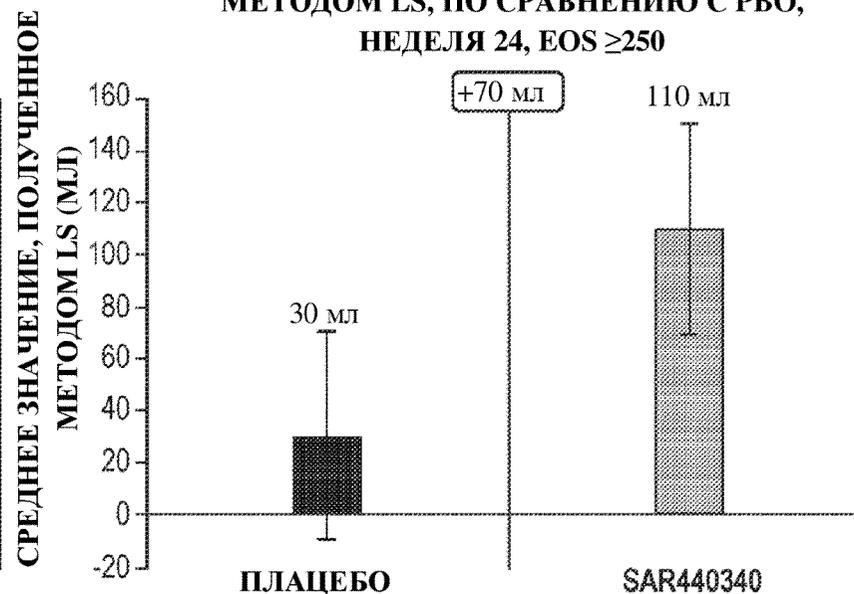
Фиг. 14В

**FEV1 ПОСЛЕ ПРИЕМА ВД В ВИДЕ
СРЕДНЕГО, ПОЛУЧЕННОГО МЕТОДОМ
LS, НЕДЕЛЯ 24, <250**



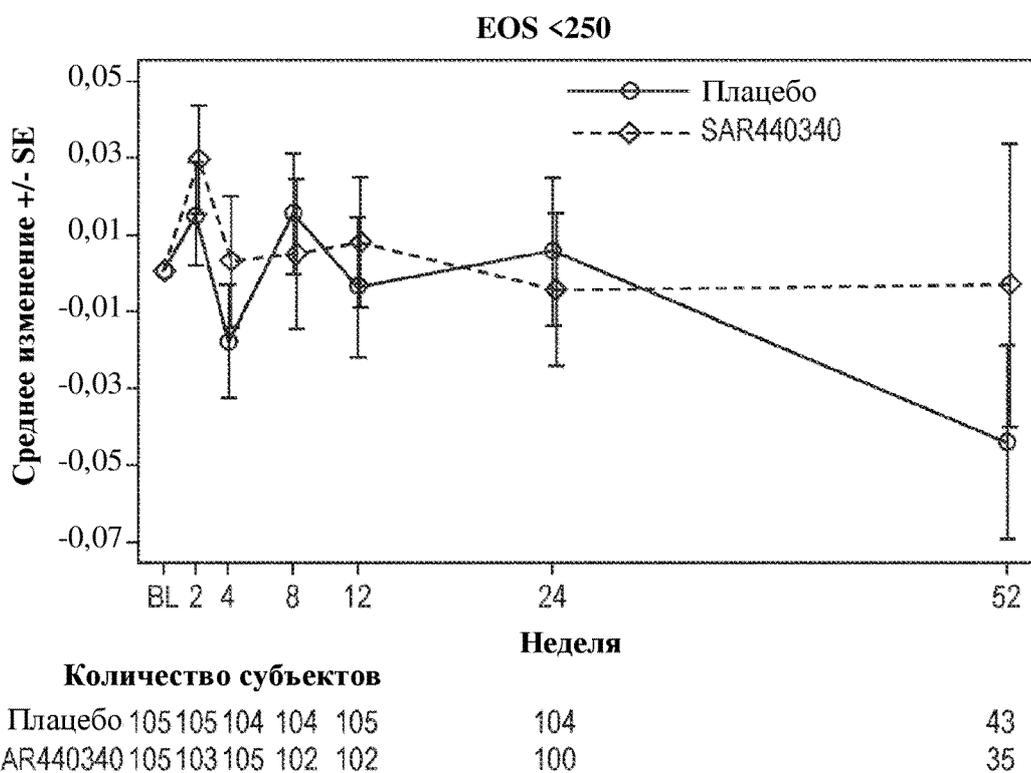
Фиг. 15А

**FEV1 ПОСЛЕ ПРИЕМА ВД В ВИДЕ
СРЕДНЕГО ЗНАЧЕНИЯ, ПОЛУЧЕННОГО
МЕТОДОМ LS, ПО СРАВНЕНИЮ С РВО,
НЕДЕЛЯ 24, EOS ≥250**

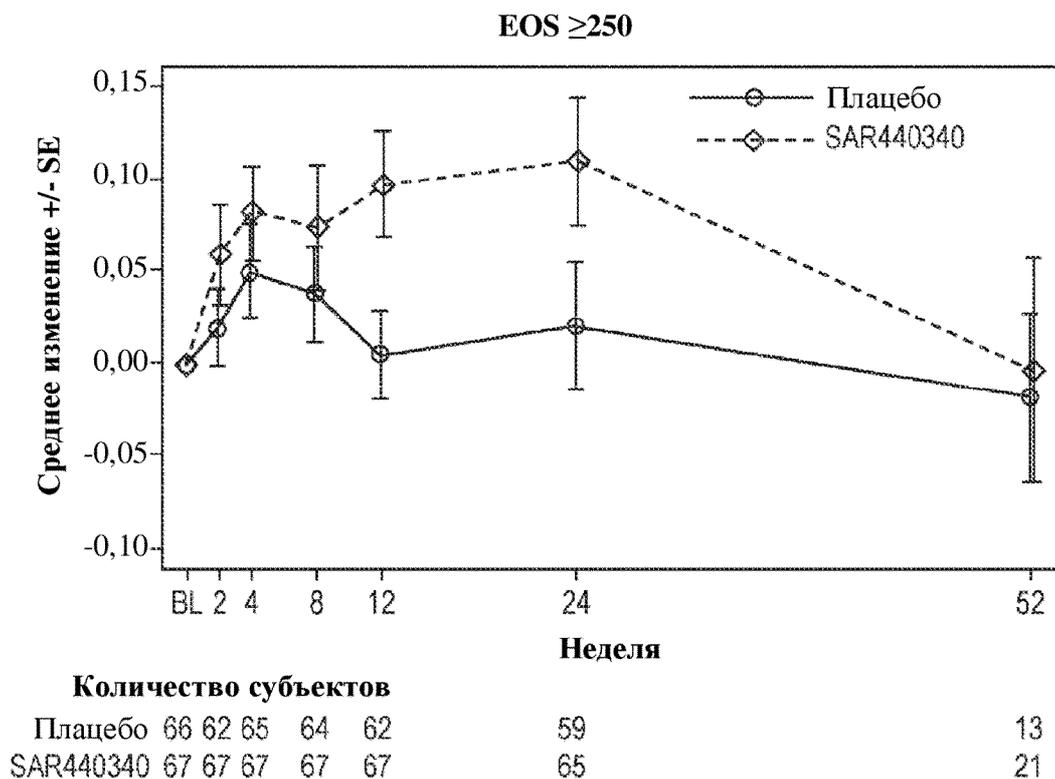


Фиг. 15В

FEV1 после приема ВД	Плацебо	SAR440340	FEV1 после приема ВД	Плацебо	SAR440340
Исходный уровень	1,37 (0,44)	1,36 (0,45)	Исходный уровень	1,39 (0,49)	1,49 (0,49)
Неделя 24	1,38 (0,46)	1,36 (0,49)	Неделя 24	1,44 (0,57)	1,61 (0,53)
Модельное среднее изменение от исходного уровня до недели 24	0,00 (0,02)	-0,01 (0,02)	Модельное среднее изменение от исходного уровня до недели 24	0,03 (0,04)	0,11 (0,04)
Различие средних значений, полученных методом LS, по сравнению с плацебо (95% CI)		0,07 (от -0,07 до 0,04)	Различие средних значений, полученных методом LS, по сравнению с плацебо (95% CI)		0,07 (от -0,02 до 0,17)
<i>p-значение по сравнению с плацебо</i>		0,5991	<i>p-значение по сравнению с плацебо</i>		0,1291



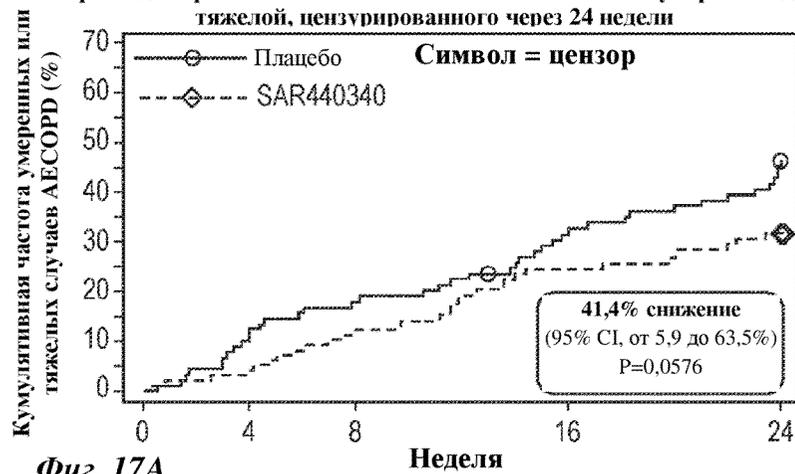
Фиг. 16А



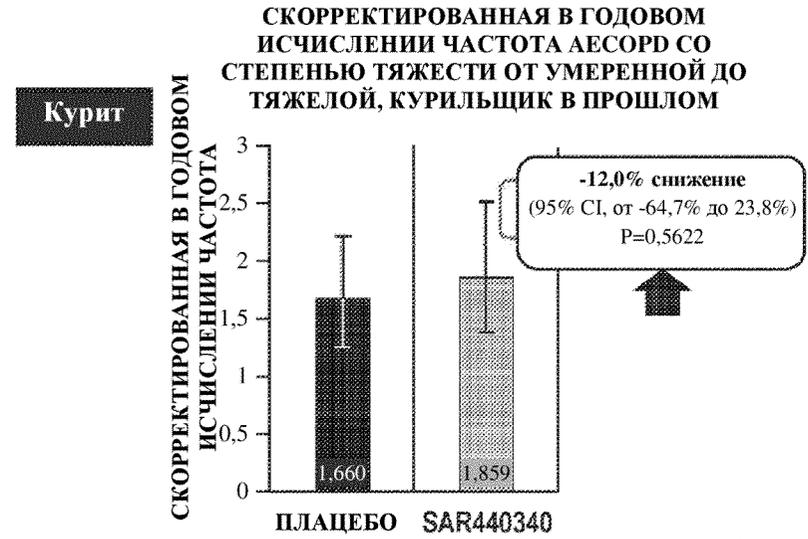
Фиг. 16В



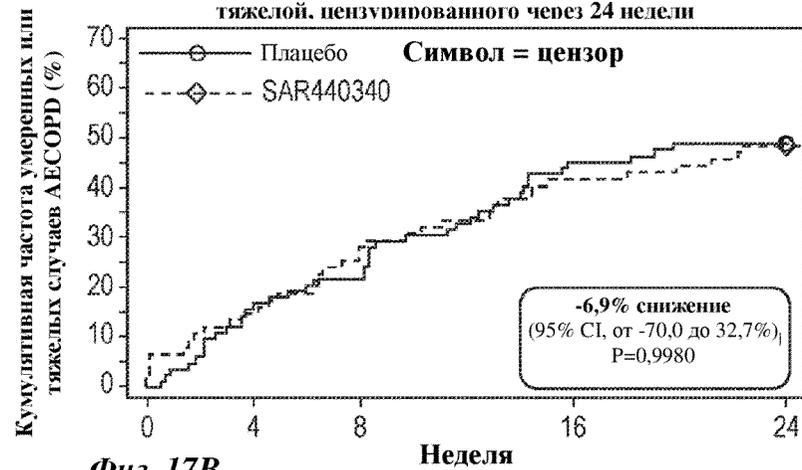
Время до первого осложнения со степенью тяжести от умеренной до тяжелой, цензурированного через 24 недели



Фиг. 17А

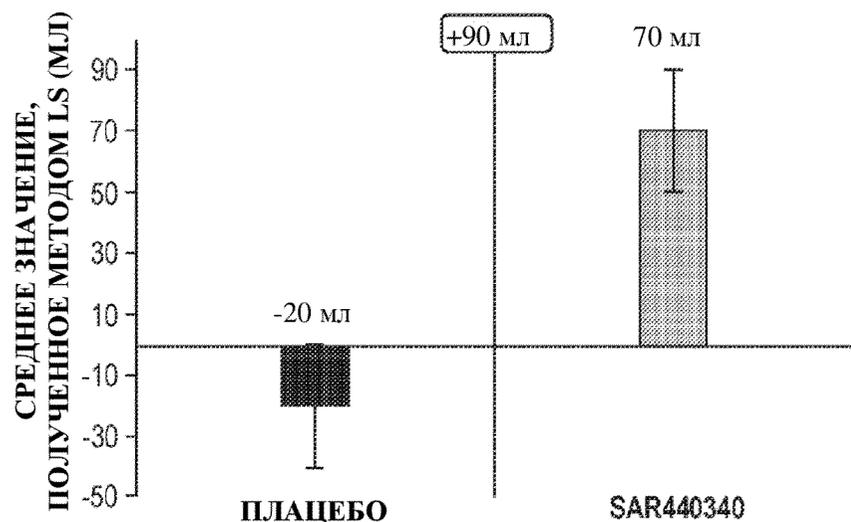


Время до первого осложнения со степенью тяжести от умеренной до тяжелой, цензурированного через 24 недели



Фиг. 17В

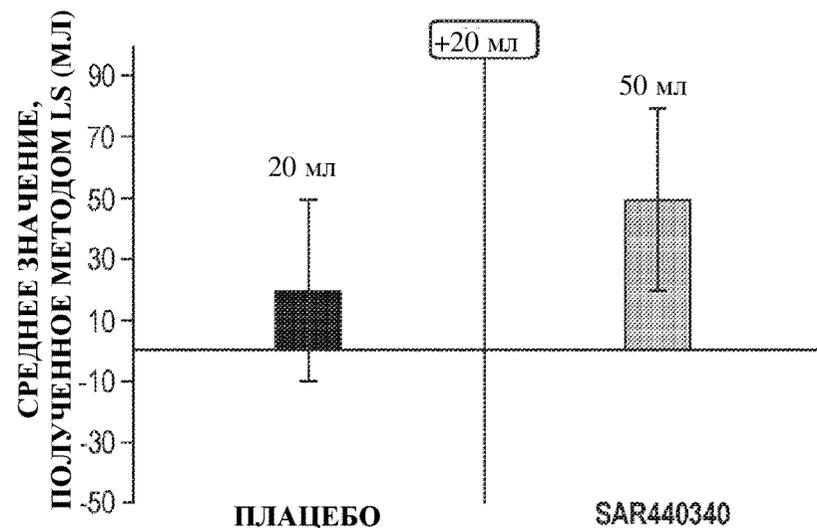
FEV1 ДО ПРИЕМА ВД В ВИДЕ СРЕДНЕГО ЗНАЧЕНИЯ, ПОЛУЧЕННОГО МЕТОДОМ LS, ПО СРАВНЕНИЮ С РВО, НЕДЕЛИ 16-24, КУРИЛЬЩИК В ПРОШЛОМ



Курильщик в прошлом	Плацебо	SAR440340
Количество	86	97
Среднее значение на исходном уровне (SE)	1,23 (0,43)	1,32 (0,49)
Среднее значение, полученное методом LS (SE)	-0,02 (0,02)	0,07 (0,02)
Различие средних значений, полученных методом LS, по сравнению с плацебо (95% CI)		0,09 (от 0,02 до 0,16)
<i>p</i> -значение по сравнению с плацебо		0,0072

Фиг. 18А

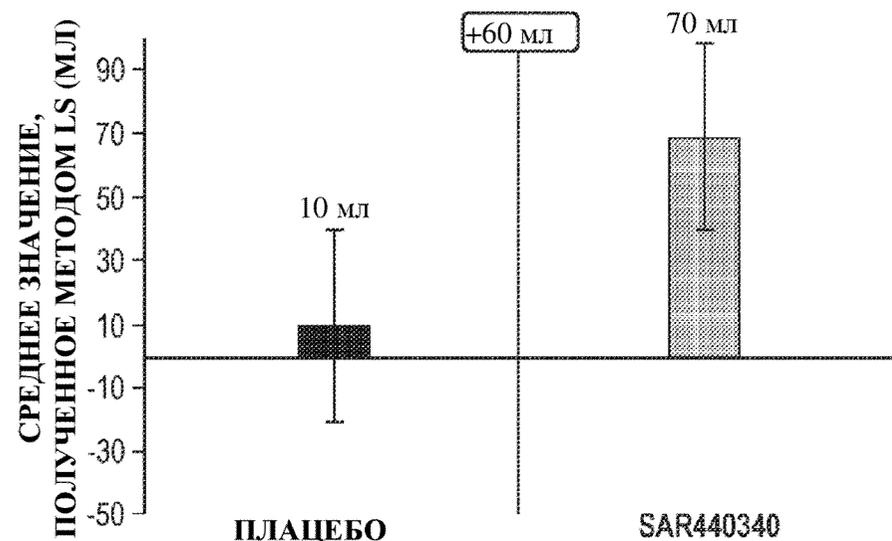
FEV1 ДО ПРИЕМА ВД В ВИДЕ СРЕДНЕГО ЗНАЧЕНИЯ, ПОЛУЧЕННОГО МЕТОДОМ LS, ПО СРАВНЕНИЮ С РВО, НЕДЕЛИ 16-24, АКТИВНЫЙ КУРИЛЬЩИК



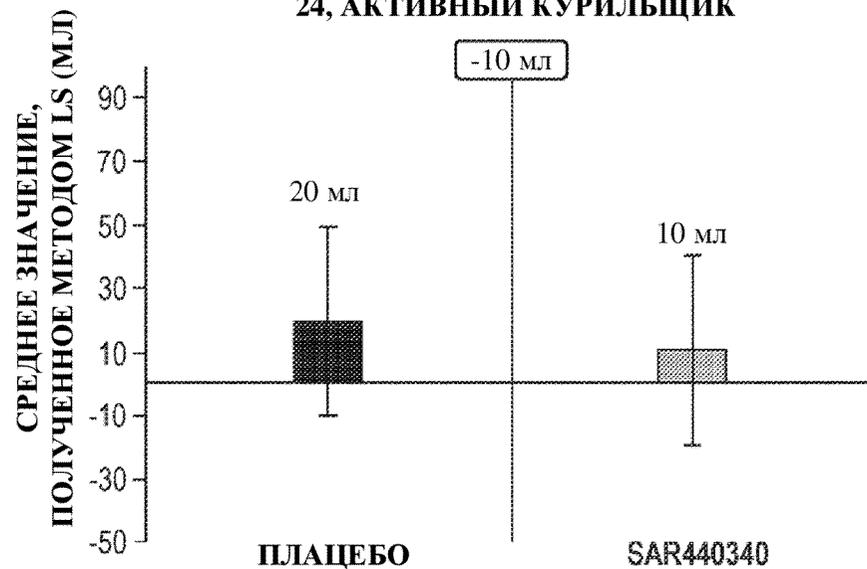
Активный курильщик	Плацебо	SAR440340
Количество	81	70
Среднее значение на исходном уровне (SE)	1,33 (0,44)	1,30 (0,43)
Среднее значение, полученное методом LS (SE)	0,02 (0,03)	0,05 (0,03)
Различие средних значений, полученных методом LS, по сравнению с плацебо (95% CI)		0,02 (от -0,05 до 0,09)
<i>p</i> -значение по сравнению с плацебо		0,5399

Фиг. 18В

FEV1 ДО ПРИЕМА ВД В ВИДЕ СРЕДНЕГО ЗНАЧЕНИЯ, ПОЛУЧЕННОГО МЕТОДОМ LS, ПО СРАВНЕНИЮ С РВО, НЕДЕЛИ 16-24, КУРИЛЬЩИК В ПРОШЛОМ



FEV1 ДО ПРИЕМА ВД В ВИДЕ СРЕДНЕГО ЗНАЧЕНИЯ, ПОЛУЧЕННОГО МЕТОДОМ LS, ПО СРАВНЕНИЮ С РВО, НЕДЕЛИ 16-24, АКТИВНЫЙ КУРИЛЬЩИК

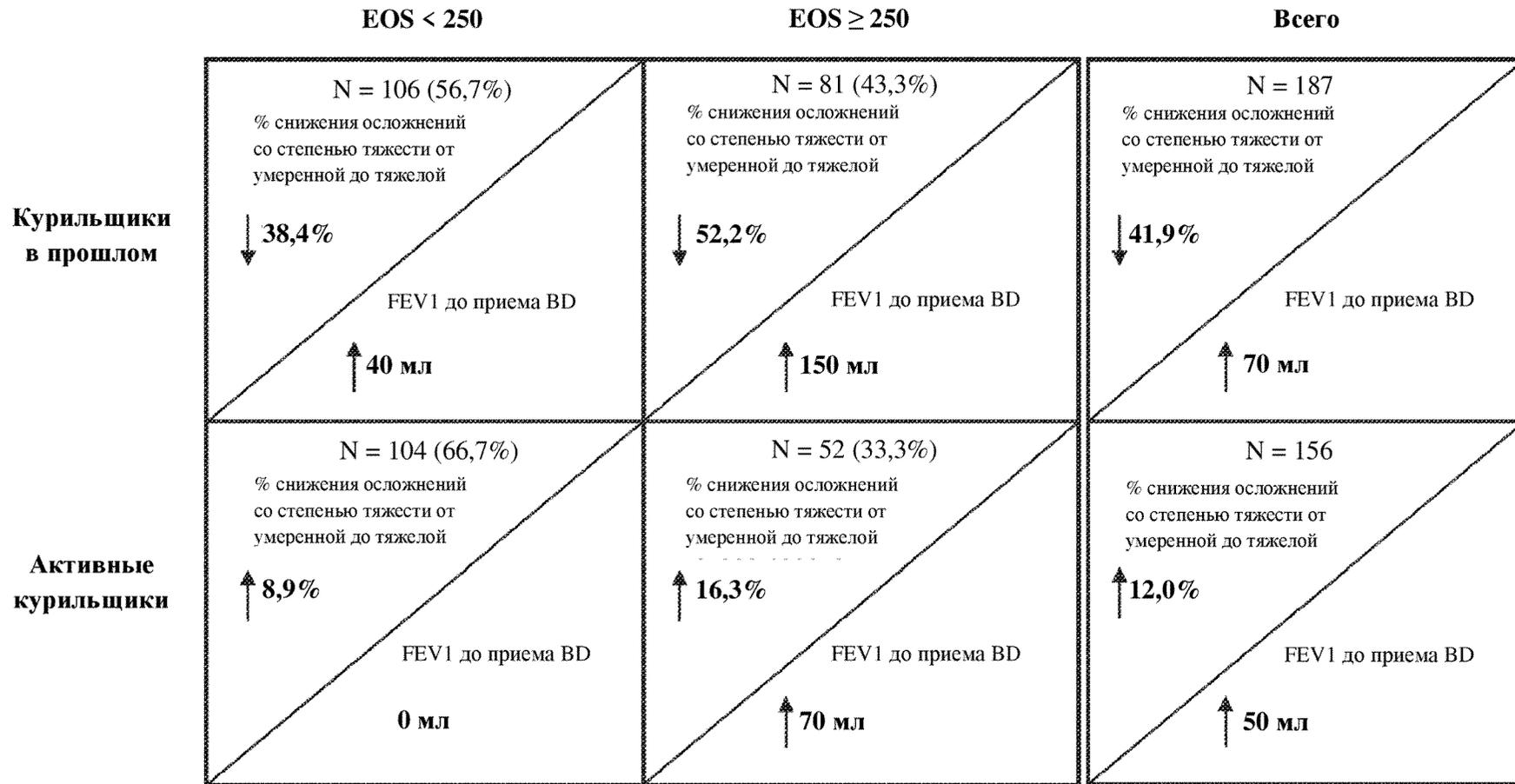


Курильщик в прошлом	Плацебо	SAR440340
Количество	83	96
Среднее значение на исходном уровне (SE)	1,32 (0,43)	1,42 (0,50)
Среднее значение, полученное методом LS (SE)	0,01 (0,03)	0,07 (0,02)
Различие средних значений, полученных методом LS, по сравнению с плацебо (95% CI)		0,06 (от -0,01 до 0,13)
<i>p-значение по сравнению с плацебо</i>		0,0957

Фиг. 19А

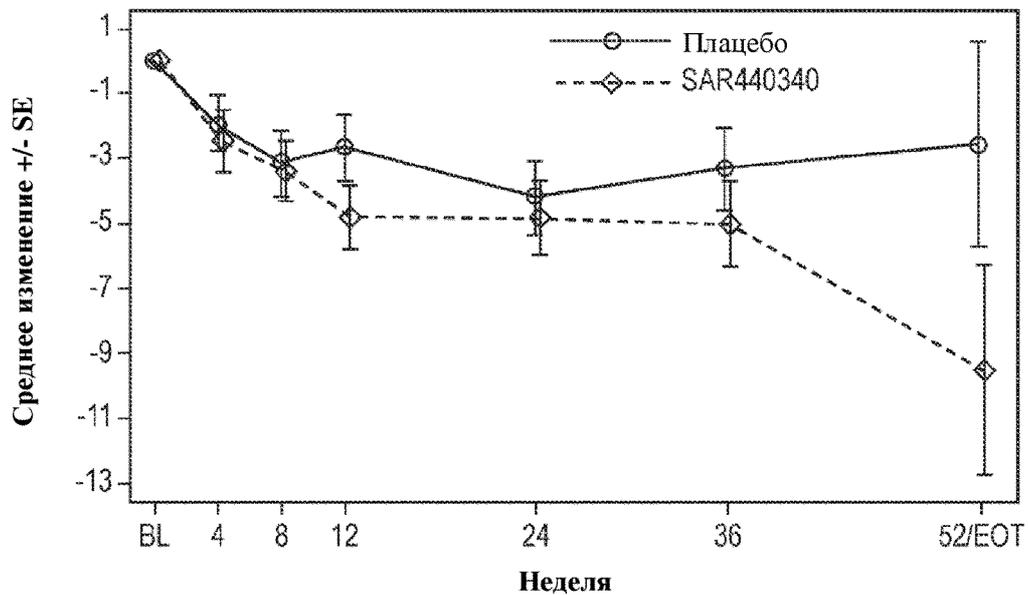
Активный курильщик	Плацебо	SAR440340
Количество	80	69
Среднее значение на исходном уровне (SE)	1,46 (0,48)	1,40 (0,43)
Среднее значение, полученное методом LS (SE)	0,02 (0,03)	0,01 (0,03)
Различие средних значений, полученных методом LS, по сравнению с плацебо (95% CI)		-0,01 (от -0,08 до 0,06)
<i>p-значение по сравнению с плацебо</i>		0,7005

Фиг. 19В



22/80

Фиг. 20

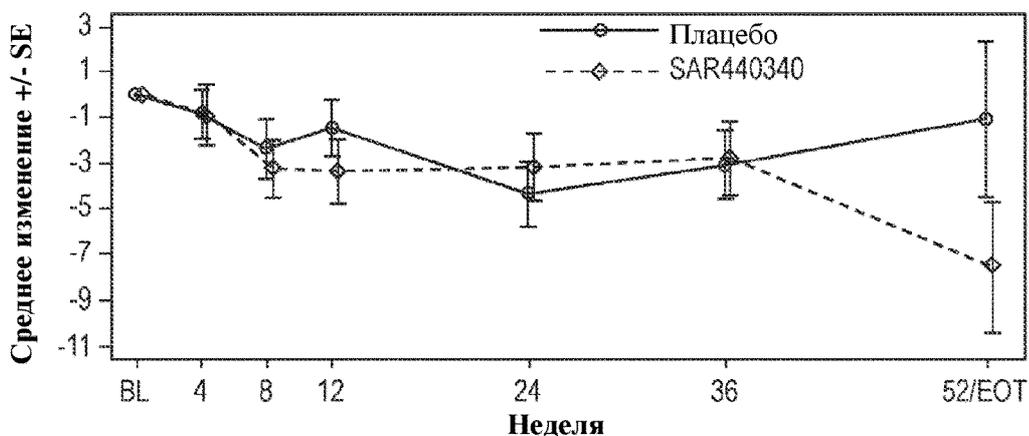


		Количество субъектов					
Плацебо	169	161	162	163	155	118	16
SAR440340	169	165	163	165	153	115	14

Различие средних значений, полученных методом LS,
по сравнению с плацебо (95% CI)^a
P-значение по сравнению с плацебо^a

-0,62 (от -3,66 до 2,43)
0,6901

Фиг. 21

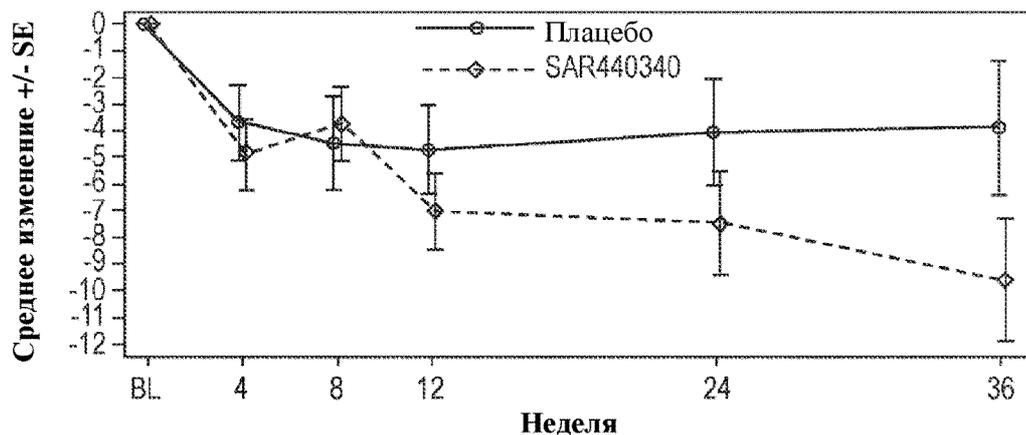


Количество субъектов

Плацебо	104	100	101	102	98	83	14
SAR440340	103	100	99	100	94	77	10

Различие средних значений, полученных методом LS, по сравнению с плацебо (95% CI)^a 1,03 (от -2,73 до 4,79)
 P-значение по сравнению с плацебо^a 0,5890

Фиг. 22А

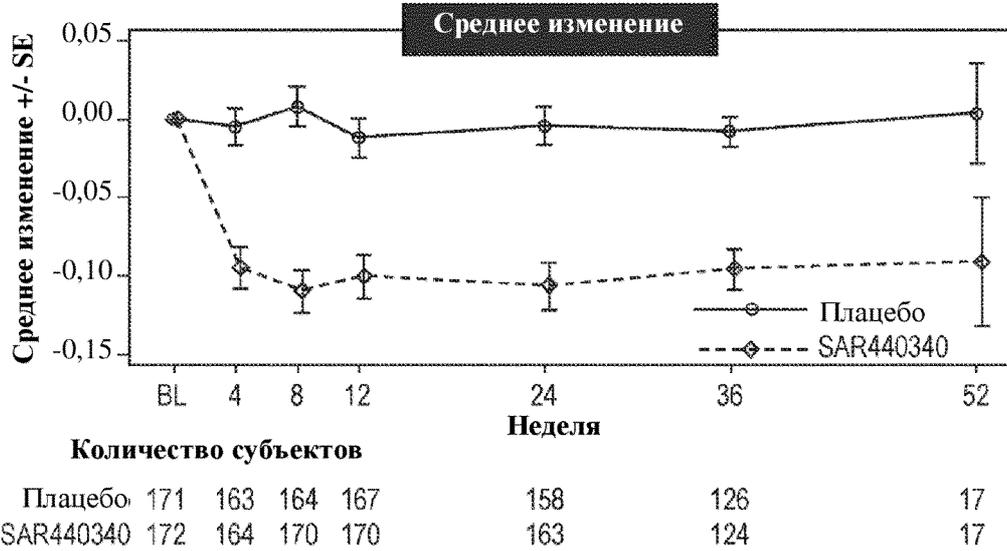


Количество субъектов

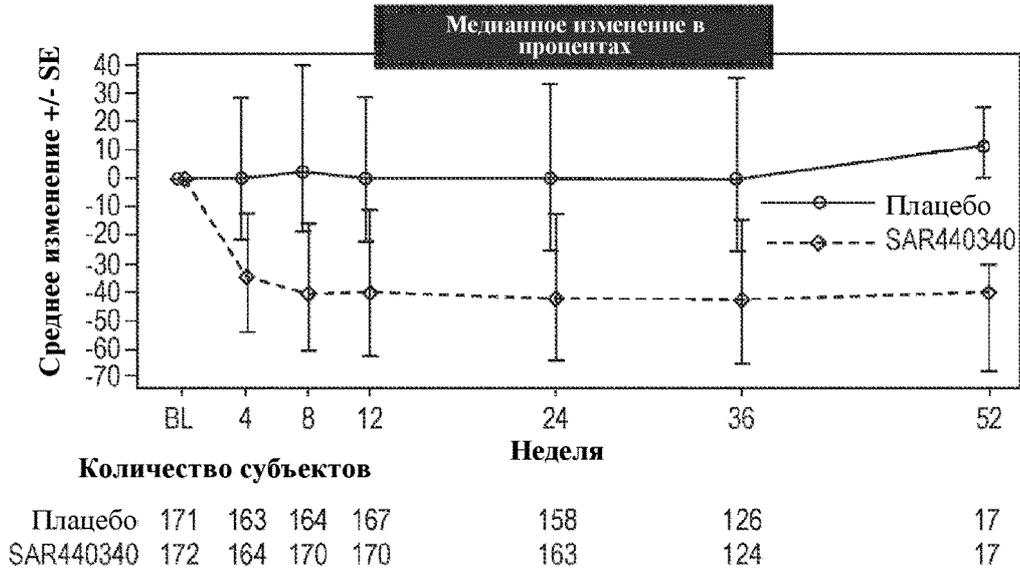
Плацебо	65	61	61	61	57	35
SAR440340	66	65	64	65	59	38

Различие средних значений, полученных методом LS, по сравнению с плацебо (95% CI)^a -3,13 (от -8,32 до 2,06)
 P-значение по сравнению с плацебо^a 0,2349

Фиг. 22В



Фиг. 23А



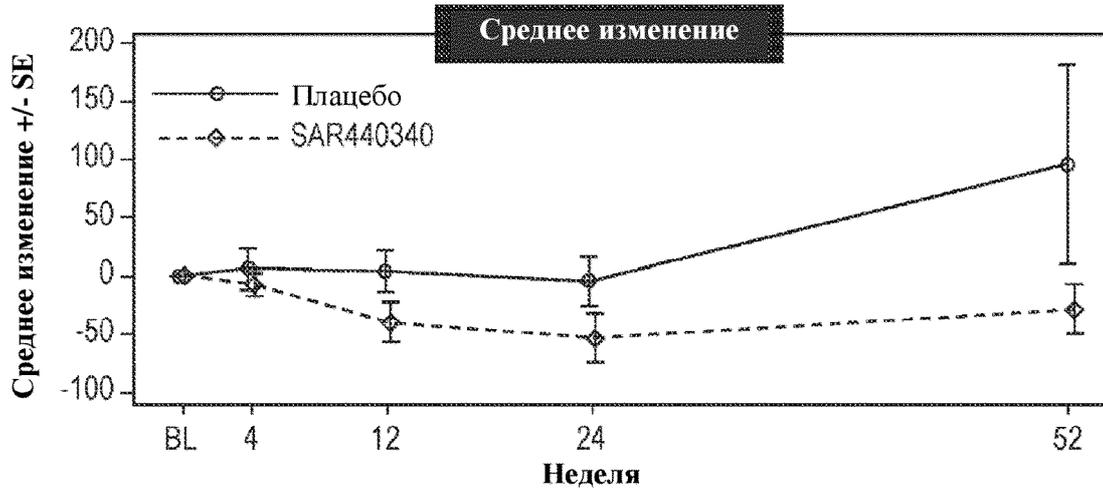
Фиг. 23В

Неделя 24: Процентное изменение от исходного уровня		
	Плацебо	SAR440340
Количество	158	163
Среднее значение (SD)	25,794 (143,055)	-20,216 (163,233)
Медианное значение	0	-42,105

Фиг. 23С

Неделя 24: Процентное изменение от исходного уровня		
	Плацебо	SAR440340
Количество	158	163
Среднее значение (SD)	-0,004 (0,152)	-0,107 (0,186)
SEM	0,0121	0,0146
CV (%)	-3490,0704	-174,4114
Медианное значение	0,000	-0,080
Q1; Q3	-0,050; 0,060	-0,150; -0,020
Минимум; максимум	-1,02; 0,38	-1,14; 0,53

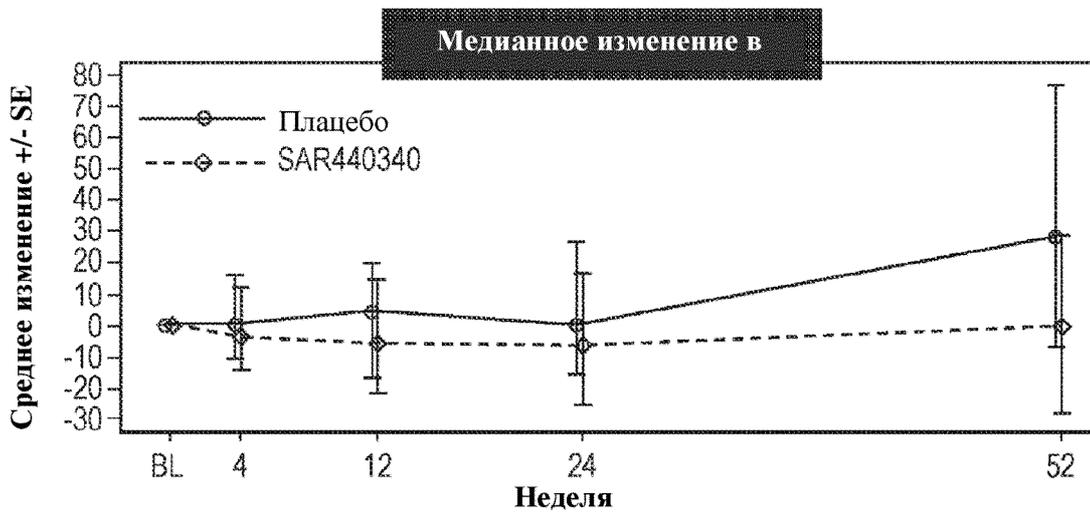
Фиг. 23D



Количество субъектов

Плацебо	171	167	165	158	52
SAR440340	172	169	167	160	51

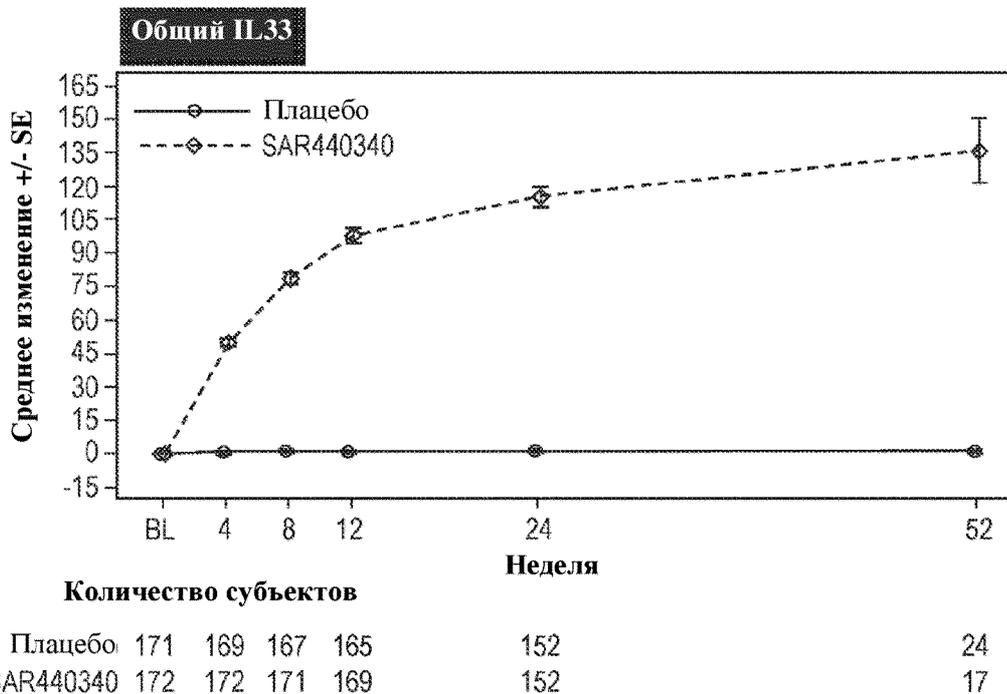
Фиг. 24А



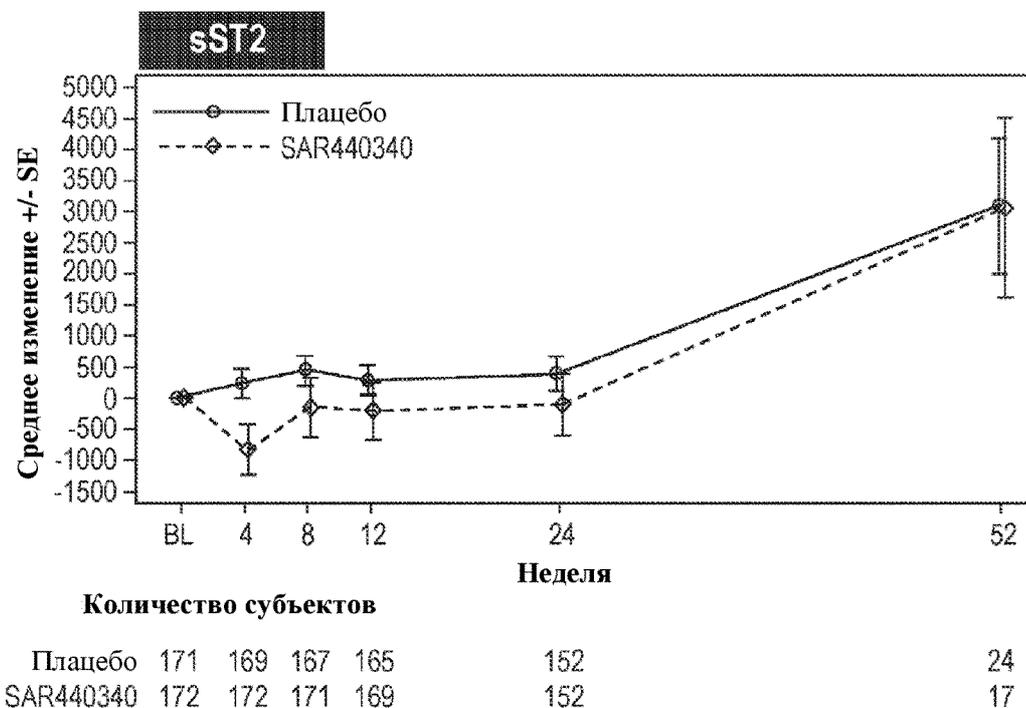
Количество субъектов

Плацебо	171	167	165	158	52
SAR440340	172	169	167	160	51

Фиг. 24В

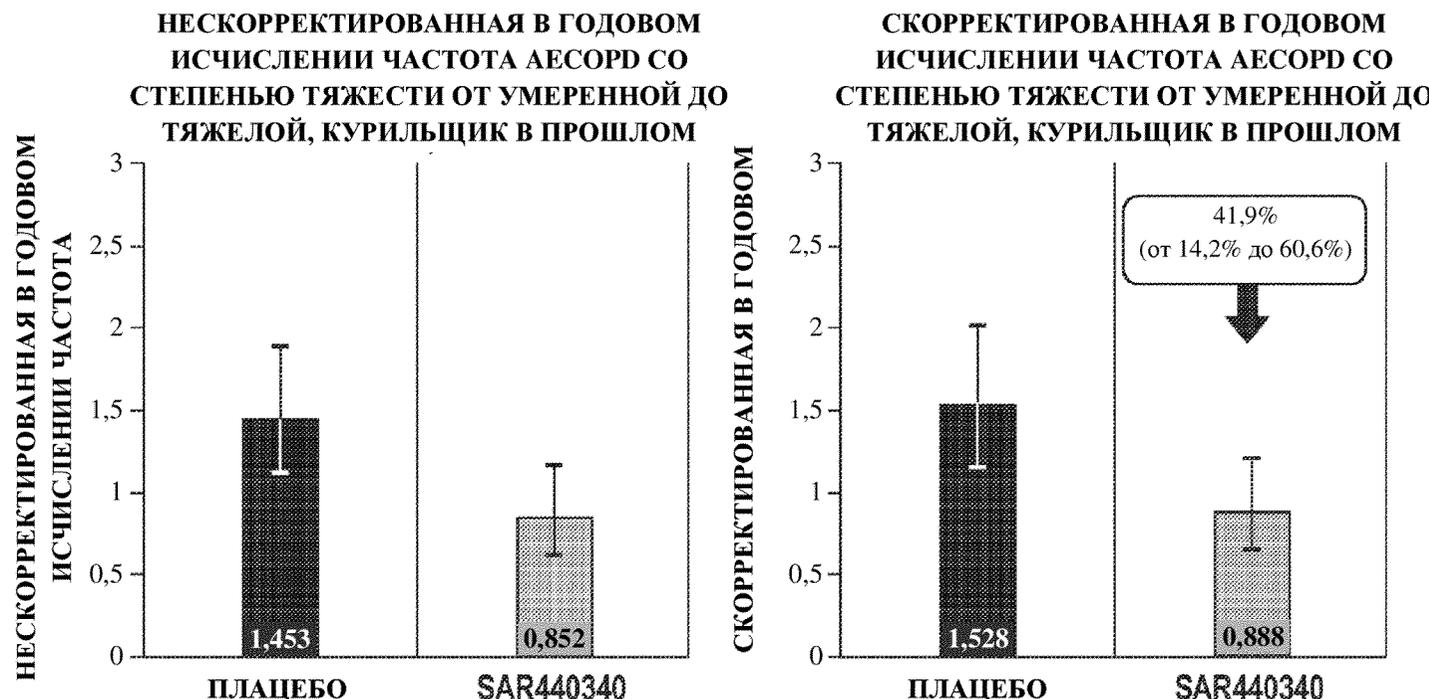


Фиг. 25A



Фиг. 25B

Фиг. 26А



Курил ранее

Количество

Среднее количество (SD) случаев АЕСОРД со степенью тяжести от умеренной до тяжелой

Средняя (SD) продолжительность наблюдения (года)

Нескорректированная частота АЕСОРД со степенью тяжести от умеренной до тяжелой (95% CI)

Скорректированная частота АЕСОРД со степенью тяжести от умеренной до тяжелой (95% CI)

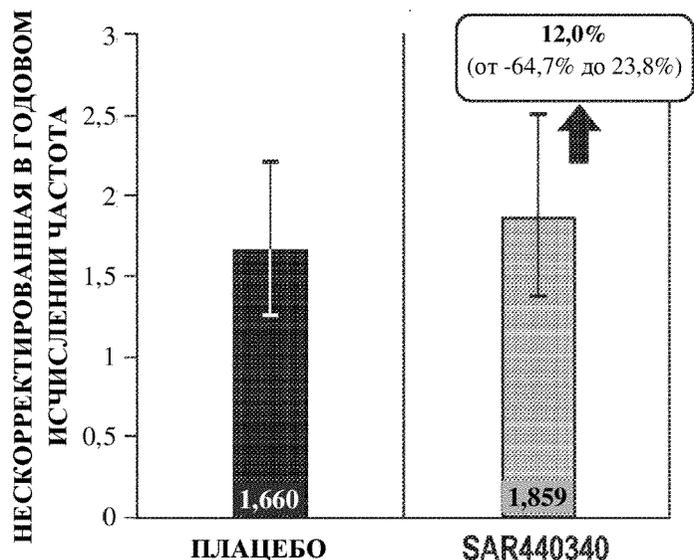
RR по сравнению с плацебо (95% CI)

p-значение по сравнению с плацебо

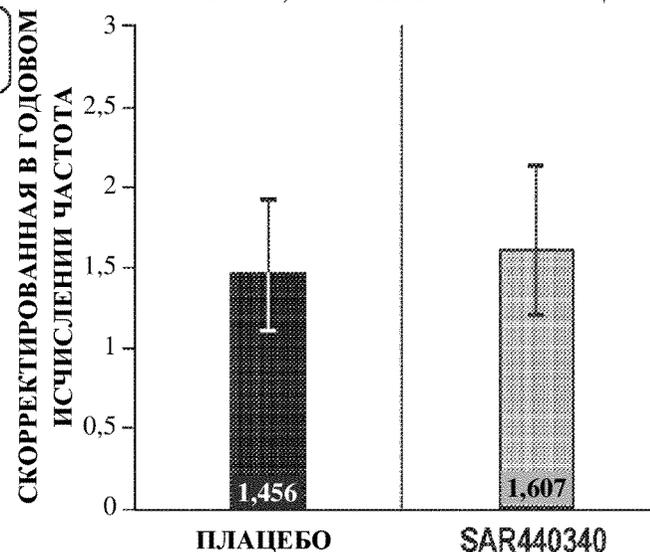
	ПЛАЦЕБО	SAR440340
Количество	89	98
Среднее количество (SD) случаев АЕСОРД со степенью тяжести от умеренной до тяжелой	0,7 (1,27)	0,58 (0,87)
Средняя (SD) продолжительность наблюдения (года)	0,66 (0,16)	0,68 (0,14)
Нескорректированная частота АЕСОРД со степенью тяжести от умеренной до тяжелой (95% CI)	1,453 (от 1,118 до 1,89)	0,852 (от 0,624 до 1,163)
Скорректированная частота АЕСОРД со степенью тяжести от умеренной до тяжелой (95% CI)	1,528 (от 1,158 до 2,017)	0,888 (от 0,657 до 1,202)
RR по сравнению с плацебо (95% CI)		0,581 (от 0,394 до 0,858)
<i>p-значение по сравнению с плацебо</i>		0,0066

Фиг. 26В

**СКОРРЕКТИРОВАННАЯ В ГОДОВОМ
ИСЧИСЛЕНИИ ЧАСТОТА АЕСОРД СО
СТЕПЕНЬЮ ТЯЖЕСТИ ОТ УМЕРЕННОЙ
ДО ТЯЖЕЛОЙ, АКТИВНЫЙ КУРИЛЬЩИК**



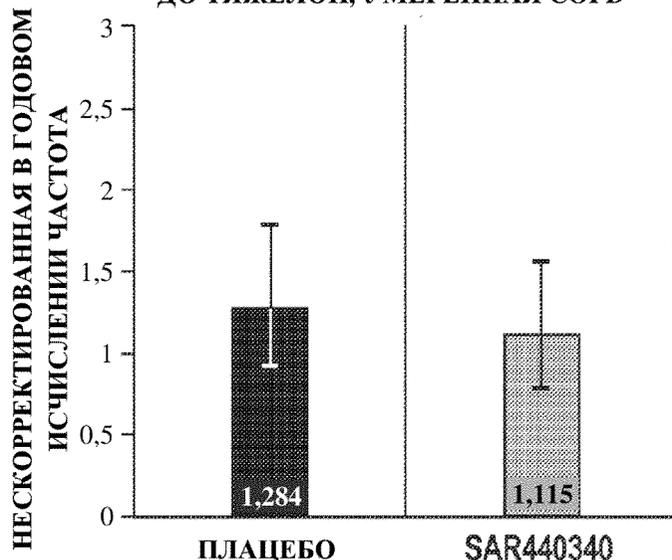
**НЕСКОРРЕКТИРОВАННАЯ В ГОДОВОМ
ИСЧИСЛЕНИИ ЧАСТОТА АЕСОРД СО
СТЕПЕНЬЮ ТЯЖЕСТИ ОТ УМЕРЕННОЙ ДО
ТЯЖЕЛОЙ, АКТИВНЫЙ КУРИЛЬЩИК**



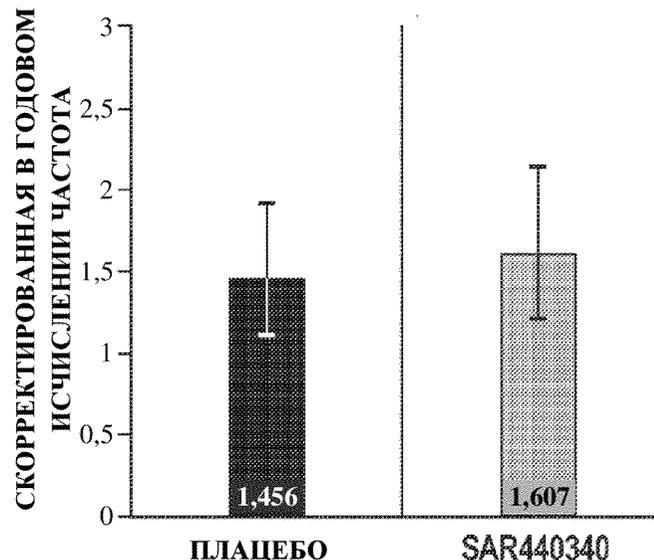
Активный курильщик	Плацебо	SAR440340
Количество	82	74
Среднее количество (SD) случаев АЕСОРД со степенью тяжести от умеренной до тяжелой	1,02 (1,34)	1,12 (1,60)
Средняя (SD) продолжительность наблюдения (года)	0,70 (0,14)	0,70 (0,12)
Нескорректированная частота АЕСОРД со степенью тяжести от умеренной до тяжелой (95% CI)	1,456 (от 1,109 до 1,911)	1,607 (от 1,206 до 2,142)
Скорректированная частота АЕСОРД со степенью тяжести от умеренной до тяжелой (95% CI)	1,660 (от 1,249 до 2,207)	1,859 (от 1,376 до 2,512)
RR по сравнению с плацебо (95% CI)		1,120 (от 0,762 до 1,647)
<i>p-значение по сравнению с плацебо</i>		0,5622

Фиг. 27А

**СКОРРЕКТИРОВАННАЯ В ГОДОВОМ
ИСЧИСЛЕНИИ ЧАСТОТА АЕСОРД СО
СТЕПЕНЬЮ ТЯЖЕСТИ ОТ УМЕРЕННОЙ
ДО ТЯЖЕЛОЙ, УМЕРЕННАЯ СОРД**



**НЕСКОРРЕКТИРОВАННАЯ В ГОДОВОМ
ИСЧИСЛЕНИИ ЧАСТОТА АЕСОРД СО
СТЕПЕНЬЮ ТЯЖЕСТИ ОТ УМЕРЕННОЙ
ДО ТЯЖЕЛОЙ, УМЕРЕННАЯ СОРД**



Умеренная СОРД

Количество

Среднее количество (SD) случаев АЕСОРД со степенью тяжести от умеренной до тяжелой

Средняя (SD) продолжительность наблюдения (года)

Нескорректированная частота АЕСОРД со степенью тяжести от умеренной до тяжелой (95% CI)

Скорректированная частота АЕСОРД со степенью тяжести от умеренной до тяжелой (95% CI)

RR по сравнению с плацебо (95% CI)

p-значение по сравнению с плацебо

79

0,85 (1,33)

0,70 (0,14)

1,218 (от 0,879 до 1,688)

1,284 (от 0,921 до 1,791)

SAR440340

77

0,74 (1,36)

0,69 (0,14)

1,075 (от 0,751 до 1,538)

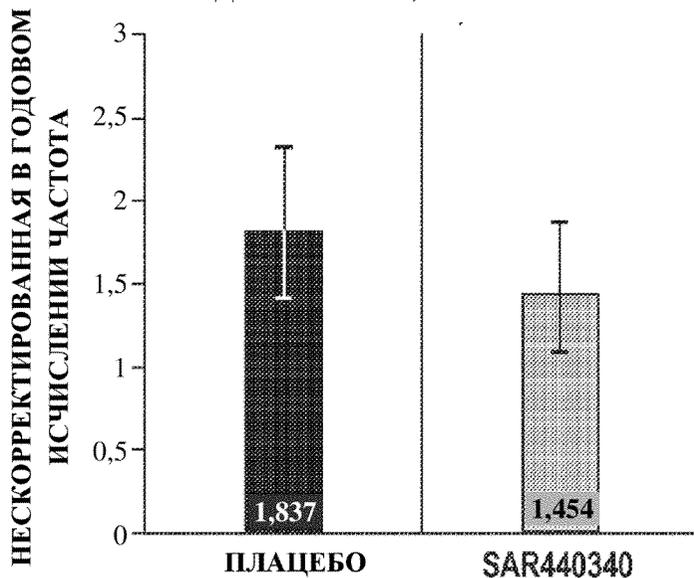
1,115 (от 0,79 до 1,572)

0,868 (от 0,551 до 1,366)

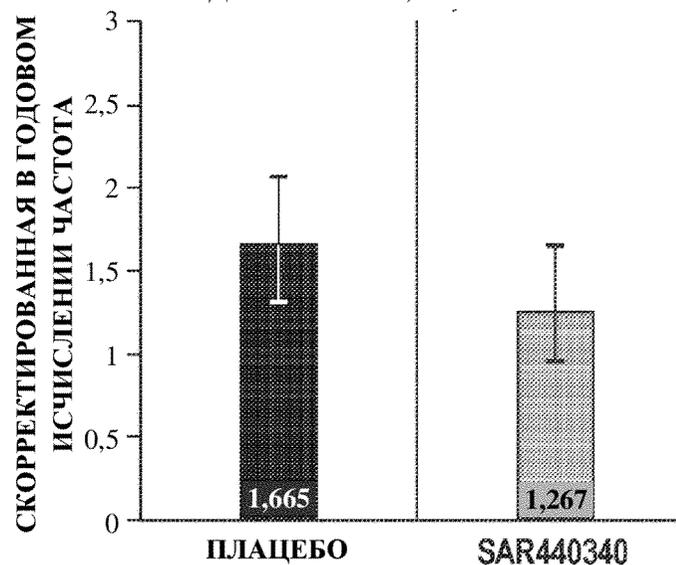
0,5379

Фиг. 27В

**СКОРРЕКТИРОВАННАЯ В ГОДОВОМ
ИСЧИСЛЕНИИ ЧАСТОТА АЕСОРД СО
СТЕПЕНЬЮ ТЯЖЕСТИ ОТ УМЕРЕННОЙ
ДО ТЯЖЕЛОЙ, ТЯЖЕЛАЯ COPD**



**НЕСКОРРЕКТИРОВАННАЯ В ГОДОВОМ
ИСЧИСЛЕНИИ ЧАСТОТА АЕСОРД СО
СТЕПЕНЬЮ ТЯЖЕСТИ ОТ УМЕРЕННОЙ
ДО ТЯЖЕЛОЙ, ТЯЖЕЛАЯ COPD**

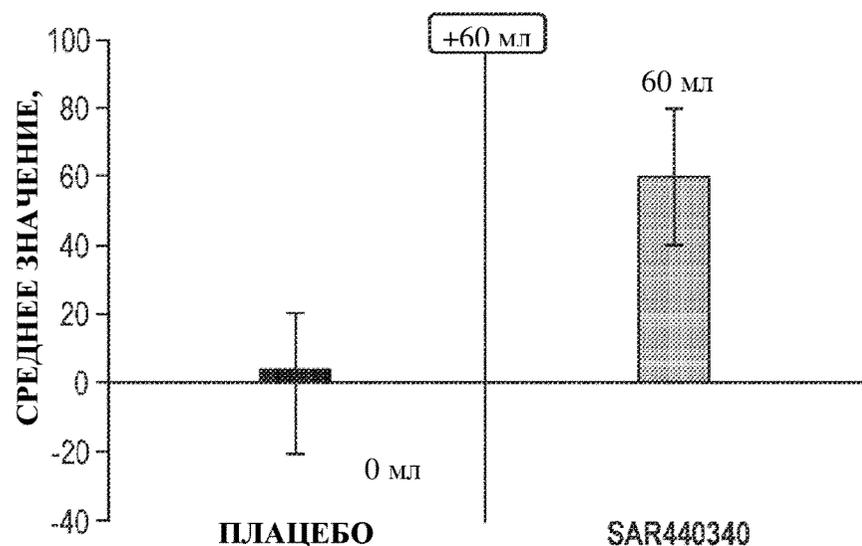


Тяжелая COPD

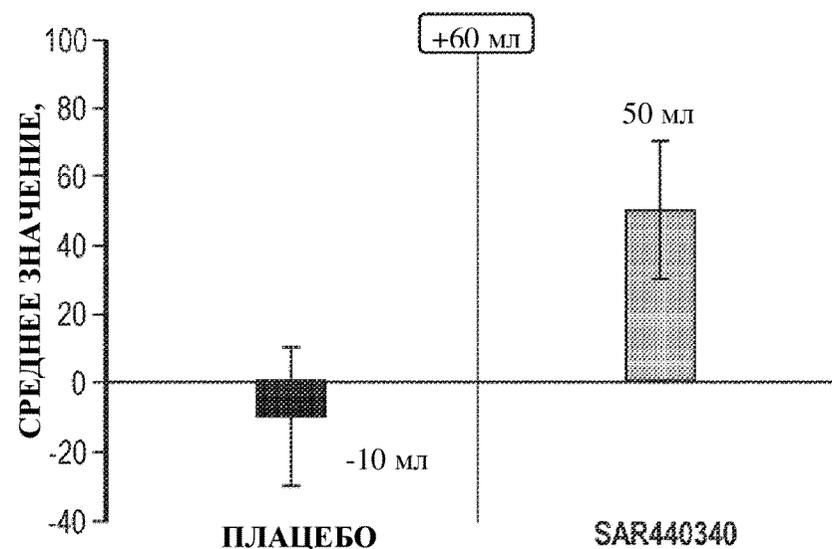
Количество
Среднее количество (SD) случаев АЕСОРД со степенью тяжести от умеренной до тяжелой
Средняя (SD) продолжительность наблюдения (года)
Нескорректированная частота АЕСОРД со степенью тяжести от умеренной до тяжелой (95% CI)
Скорректированная частота АЕСОРД со степенью тяжести от умеренной до тяжелой (95% CI)
RR по сравнению с плацебо (95% CI)
p-значение по сравнению с плацебо

	ПЛАЦЕБО	SAR440340
Количество	92	95
Среднее количество (SD) случаев АЕСОРД со степенью тяжести от умеренной до тяжелой	1,12 (1,27)	0,84 (1,19)
Средняя (SD) продолжительность наблюдения (года)	0,67 (0,16)	0,69 (0,13)
Нескорректированная частота АЕСОРД со степенью тяжести от умеренной до тяжелой (95% CI)	1,665 (от 1,329 до 2,086)	1,267 (от 0,97 до 1,655)
Скорректированная частота АЕСОРД со степенью тяжести от умеренной до тяжелой (95% CI)	1,837 (от 1,436 до 2,349)	1,454 (от 1,115 до 1,897)
RR по сравнению с плацебо (95% CI)		0,792 (от 0,563 до 1,113)
<i>p</i> -значение по сравнению с плацебо		0,1781

FEV1 ДО ПРИЕМА ВД В ВИДЕ СРЕДНЕГО



FEV1 ДО ПРИЕМА ВД В ВИДЕ СРЕДНЕГО

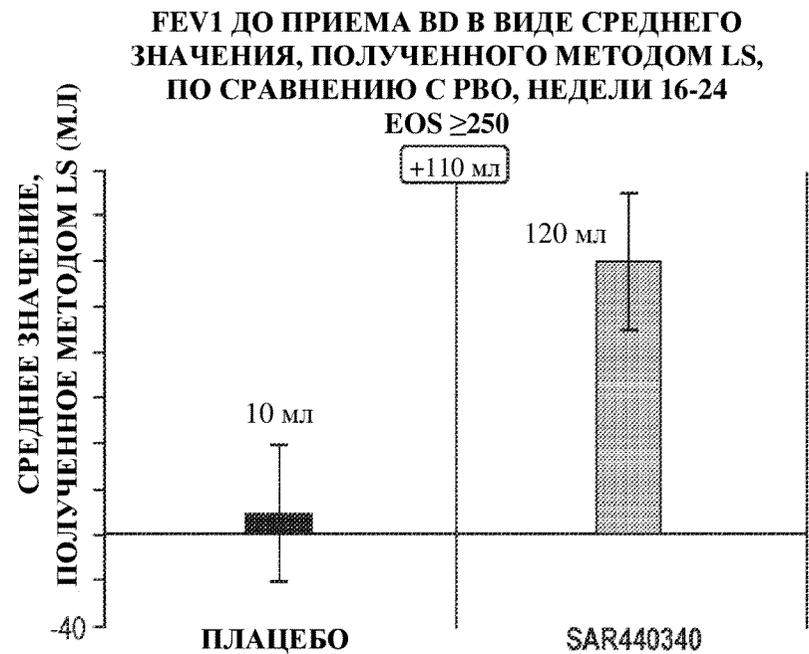
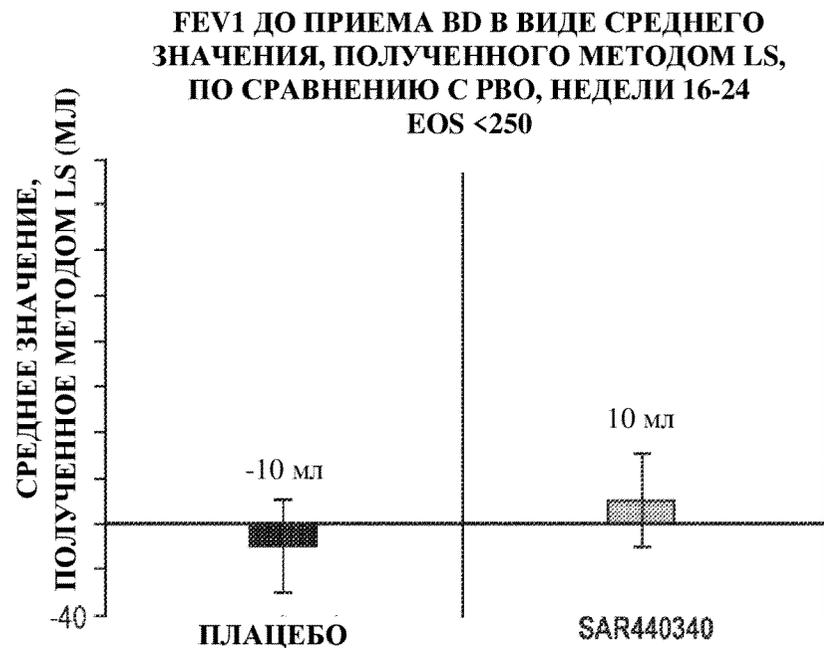


33/80

FEV1 до приема ВД	Плацебо	SAR440340
Исходный уровень, среднее значение (SD)	1,28 (0,44)	1,30 (0,46)
Среднее значение на неделе 16 (SD)	1,28 (0,47)	1,36 (0,52)
Среднее значение на неделе 20 (SD)	1,28 (0,49)	1,37 (0,52)
Среднее значение на неделе 24 (SD)	1,29 (0,48)	1,36 (0,50)
Модельное среднее изменение от исходного уровня до недель 16-24	0,00 (0,02)	0,06 (0,02)
Различие средних значений, полученных методом LS, по сравнению с плацебо (95% CI)		0,06 (от 0,01 до 0,10)
<i>p</i> -значение по сравнению с плацебо		0,0229

FEV1 до приема ВД	Плацебо	SAR440340
Исходный уровень, среднее значение (SD)	1,28 (0,44)	1,30 (0,46)
Среднее значение на неделе 24 (SD)	1,29 (0,48)	1,36 (0,50)
Модельное среднее изменение от исходного уровня до недели 24	-0,01 (0,02)	0,05 (0,02)
Различие средних значений, полученных методом LS, по сравнению с плацебо (95% CI)		0,06 (от 0,01 до 0,11)
<i>p</i> -значение по сравнению с плацебо		0,0291

Фиг. 28В



34/80

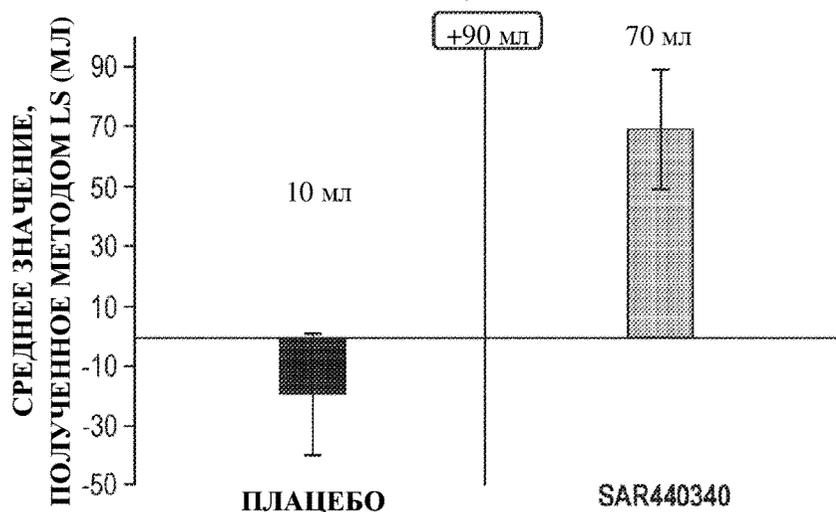
FEV1 до приема ВД	Плацебо	SAR440340
Исходный уровень	1,27 (0,41)	1,27 (0,45)
Неделя 16	1,27 (0,46)	1,30 (0,51)
Неделя 20	1,27 (0,46)	1,28 (0,48)
Неделя 24	1,26 (0,46)	1,29 (0,47)
Модельное среднее изменение от исходного уровня до недель 16-24	-0,01 (0,02)	0,01 (0,02)
Различие средних значений, полученных методом LS, по сравнению с плацебо (95% CI)		0,02 (от -0,03 до 0,07)
<i>p-значение по сравнению с плацебо</i>		<i>0,4084</i>

Фиг. 29А

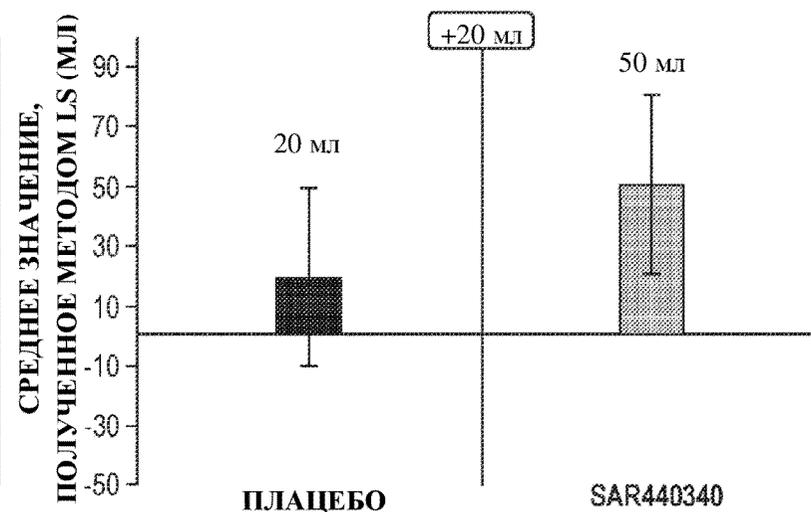
FEV1 до приема ВД	Плацебо	SAR440340
Исходный уровень	1,29 (0,48)	1,35 (0,48)
Неделя 16	1,30 (0,50)	1,45 (0,52)
Неделя 20	1,30 (0,53)	1,50 (0,55)
Неделя 24	1,34 (0,51)	1,46 (0,53)
Модельное среднее изменение от исходного уровня до недель 16-24	0,01 (0,03)	0,12 (0,03)
Различие средних значений, полученных методом LS, по сравнению с плацебо (95% CI)		0,11 (от 0,02 до 0,21)
<i>p-значение по сравнению с плацебо</i>		<i>0,0181</i>

Фиг. 29В

**FEV1 ДО ПРИЕМА ВД В ВИДЕ СРЕДНЕГО
ЗНАЧЕНИЯ, ПОЛУЧЕННОГО МЕТОДОМ LS,
ПО СРАВНЕНИЮ С РВО, НЕДЕЛИ 16-24,
КУРИЛЬЩИК В ПРОШЛОМ**



**FEV1 ДО ПРИЕМА ВД В ВИДЕ СРЕДНЕГО
ЗНАЧЕНИЯ, ПОЛУЧЕННОГО МЕТОДОМ LS,
ПО СРАВНЕНИЮ С РВО, НЕДЕЛИ 16-24,
АКТИВНЫЙ КУРИЛЬЩИК**

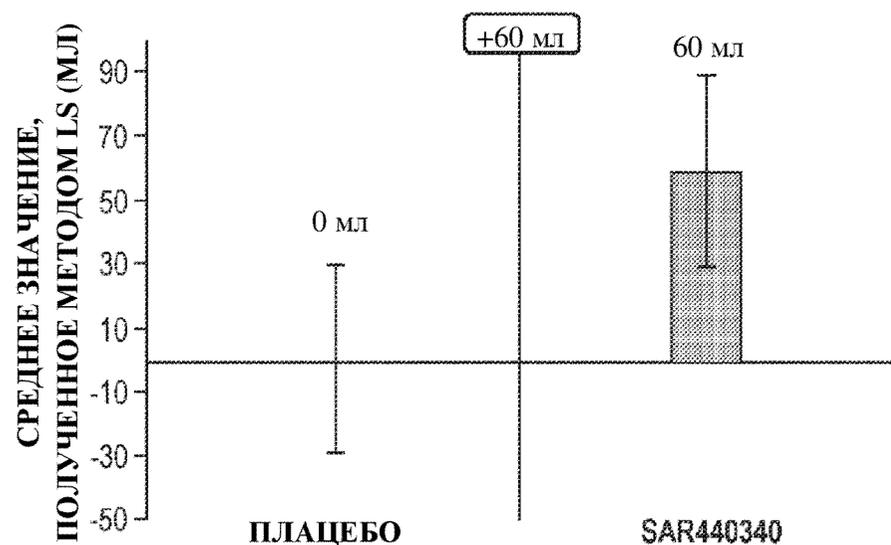


Курильщик в прошлом	Плацебо	SAR440340	Активный курильщик	Плацебо	SAR440340
Количество	86	97	Количество	81	70
Среднее значение на исходном уровне (SE)	1,23 (0,43)	1,32 (0,49)	Среднее значение на исходном уровне (SE)	1,33 (0,44)	1,30 (0,43)
Среднее значение, полученное методом LS (SE)	-0,02 (0,02)	0,07 (0,02)	Среднее значение, полученное методом LS (SE)	0,02 (0,03)	0,05 (0,03)
Различие средних значений, полученных методом LS, по сравнению с плацебо (95% CI)		0,09 (от 0,02 до 0,16)	Различие средних значений, полученных методом LS, по сравнению с плацебо (95% CI)		0,02 (от -0,05 до 0,09)
<i>p</i> -значение по сравнению с плацебо		0,0072	<i>p</i> -значение по сравнению с плацебо		0,5399

Фиг. 30А

Фиг. 30В

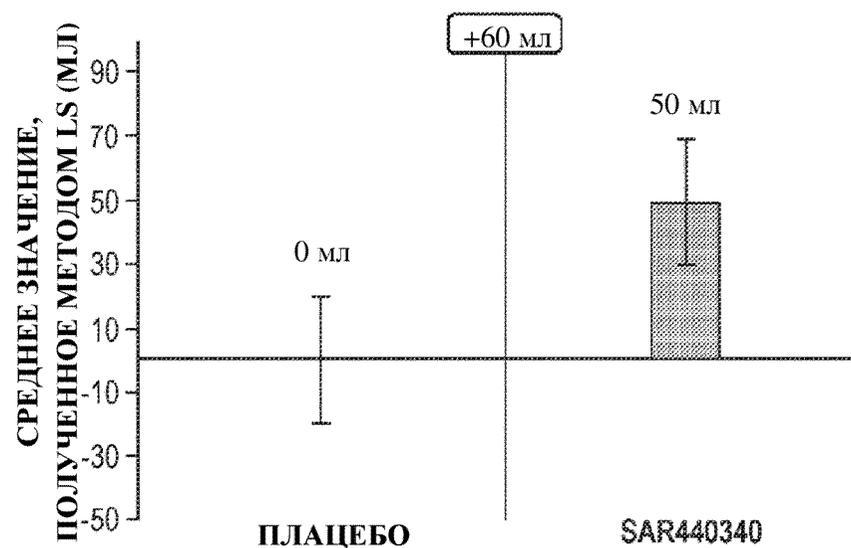
**FEV1 ДО ПРИЕМА ВД В ВИДЕ СРЕДНЕГО
ЗНАЧЕНИЯ, ПОЛУЧЕННОГО МЕТОДОМ LS,
ПО СРАВНЕНИЮ С РВО, НЕДЕЛИ 16-24,
КУРИЛЬЩИК В ПРОШЛОМ**



Умеренная COPD	Плацебо	SAR440340
Количество	78	76
Среднее значение на исходном уровне (SE)	1,57 (0,43)	1,61 (0,48)
Среднее значение, полученное методом LS (SE)	0,00 (0,03)	0,06 (0,03)
Различие средних значений, полученных методом LS, по сравнению с плацебо (95% CI)		0,06 (от -0,02 до 0,15)
<i>p</i> -значение по сравнению с плацебо		0,1619

Фиг. 31А

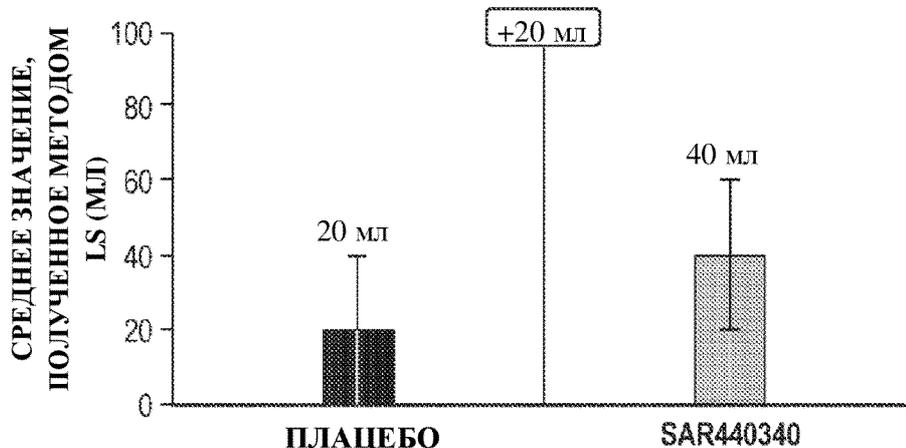
**FEV1 ДО ПРИЕМА ВД В ВИДЕ СРЕДНЕГО
ЗНАЧЕНИЯ, ПОЛУЧЕННОГО МЕТОДОМ LS,
ПО СРАВНЕНИЮ С РВО, НЕДЕЛИ 16-24,
ТЯЖЕЛАЯ COPD**



Тяжелая COPD	Плацебо	SAR440340
Количество	89	91
Среднее значение на исходном уровне (SE)	1,03 (0,26)	1,06 (0,27)
Среднее значение, полученное методом LS (SE)	-0,00 (0,02)	0,05 (0,02)
Различие средних значений, полученных методом LS, по сравнению с плацебо (95% CI)		0,06 (от 0,01 до 0,11)
<i>p</i> -значение по сравнению с плацебо		0,0231

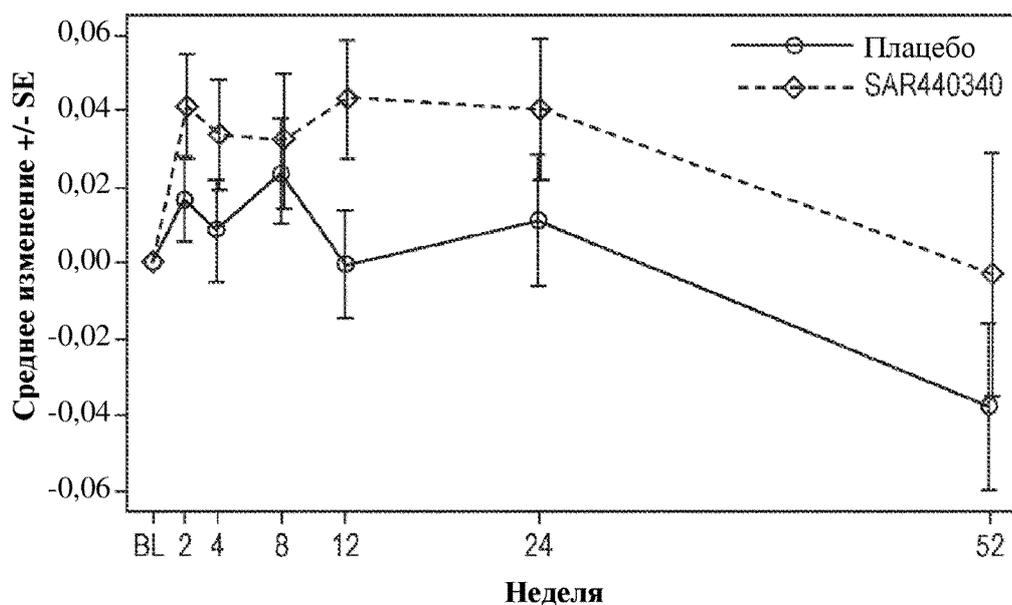
Фиг. 31В

**FEV1 ПОСЛЕ ПРИЕМА ВД В ВИДЕ СРЕДНЕГО ЗНАЧЕНИЯ,
ПОЛУЧЕННОГО МЕТОДОМ LS, ПО СРАВНЕНИЮ С РВО, НЕДЕЛЯ 24**



FEV1 после приема ВД	Плацебо	SAR440340
Исходный уровень	1,38 (0,46)	1,41 (0,47)
Неделя 24	1,40 (0,51)	1,46 (0,52)
Модельное изменение от исходного уровня до недели 24	0,02 (0,02)	0,04 (0,02)
Различие средних значений, полученных методом LS, по сравнению с плацебо (95% CI)		0,02 (от -0,03 до 0,07)
<i>p-значение по сравнению с плацебо</i>		0,4498

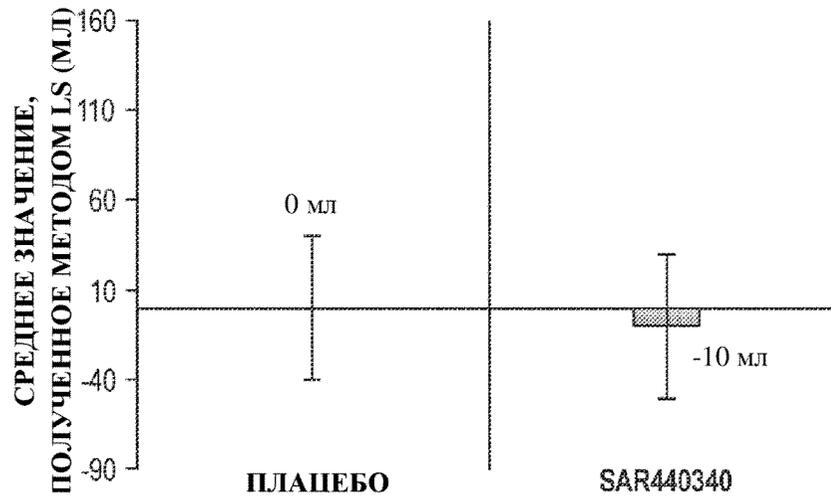
Фиг. 32А



Количество	BL	2	4	8	12	24	52
Плацебо	171	167	169	168	167	163	56
SAR440340	172	170	172	169	169	165	56

Фиг. 32В

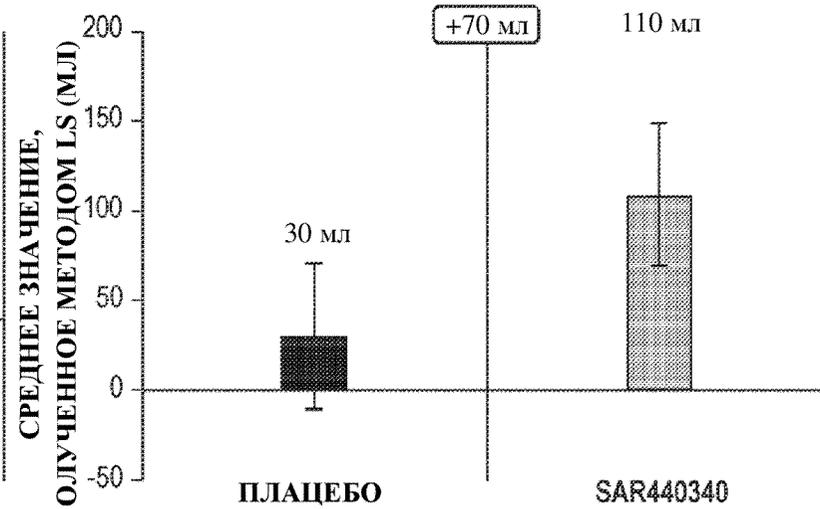
**FEV1 ПОСЛЕ ПРИЕМА ВД В ВИДЕ
СРЕДНЕГО, ПОЛУЧЕННОГО
МЕТОДОМ LS, НЕДЕЛЯ 24, <250**



FEV1 после приема ВД	Плацебо	SAR440340
Исходный уровень	1,37 (0,44)	1,36 (0,45)
Неделя 24	1,38 (0,47)	1,36 (0,49)
Модельное среднее изменение от исходного уровня до недели 24	0,00 (0,02)	-0,01 (0,02)
Различие средних значений, полученных методом LS, по сравнению с плацебо (95% CI)		-0,01 (от -0,07 до 0,04)
<i>p</i> -значение по сравнению с плацебо		0,5991

Фиг. 33А

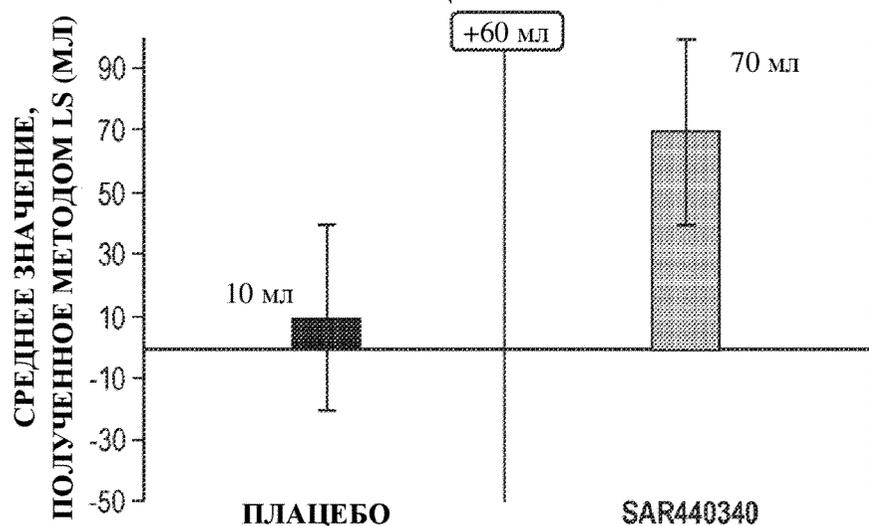
**FEV1 ПОСЛЕ ПРИЕМА ВД В ВИДЕ
СРЕДНЕГО ЗНАЧЕНИЯ,
ПОЛУЧЕННОГО МЕТОДОМ LS, ПО
СРАВНЕНИЮ С РВО, НЕДЕЛЯ 24, ≥250**



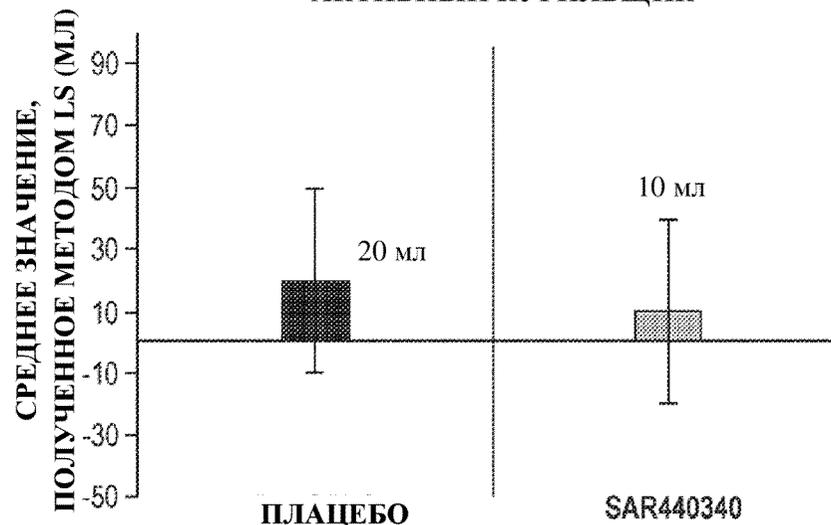
FEV1 после приема ВД	Плацебо	SAR440340
Исходный уровень	1,39 (0,49)	1,49 (0,49)
Неделя 24	1,44 (0,57)	1,61 (0,53)
Модельное среднее изменение от исходного уровня до недели 24	0,03 (0,04)	0,11 (0,04)
Различие средних значений, полученных методом LS, по сравнению с плацебо (95% CI)		0,07 (от -0,02 до 0,17)
<i>p</i> -значение по сравнению с плацебо		0,1291

Фиг. 33В

**FEV1 ПОСЛЕ ПРИЕМА ВД В ВИДЕ
СРЕДНЕГО ЗНАЧЕНИЯ,
ПОЛУЧЕННОГО МЕТОДОМ LS, ПО
СРАВНЕНИЮ С РВО, НЕДЕЛЯ 24,
КУРИЛЬЩИК В ПРОШЛОМ**



**FEV1 ПОСЛЕ ПРИЕМА ВД В ВИДЕ
СРЕДНЕГО ЗНАЧЕНИЯ,
ПОЛУЧЕННОГО МЕТОДОМ LS, ПО
СРАВНЕНИЮ С РВО, НЕДЕЛЯ 24,
АКТИВНЫЙ КУРИЛЬЩИК**



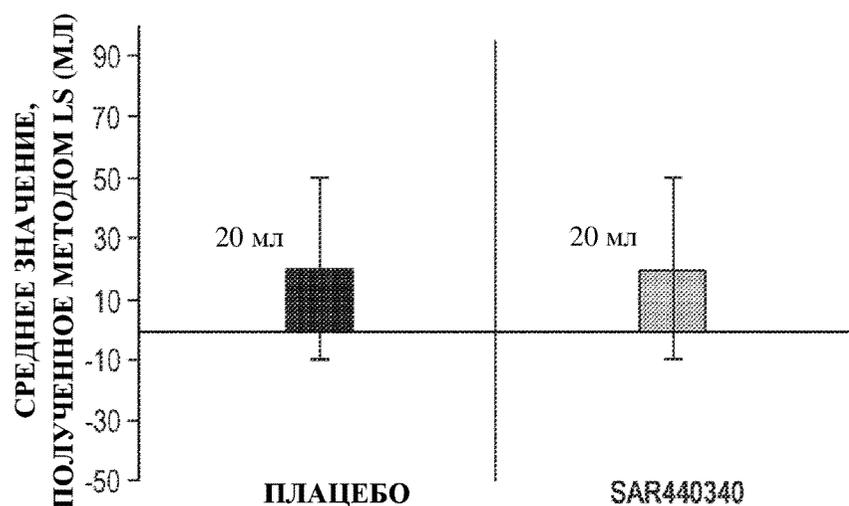
39/80

Курильщик в прошлом	Плацебо	SAR440340	Активный курильщик	Плацебо	SAR440340
Количество	83	96	Количество	80	69
Среднее значение на исходном уровне (SE)	1,32 (0,43)	1,42 (0,50)	Среднее значение на исходном уровне (SE)	1,46 (0,48)	1,40 (0,43)
Среднее значение, полученное методом LS (SE)	0,01 (0,03)	0,07 (0,02)	Среднее значение, полученное методом LS (SE)	0,02 (0,03)	0,01 (0,03)
Различие средних значений, полученных методом LS, по сравнению с плацебо (95% CI)		0,06 (от -0,01 до 0,13)	Различие средних значений, полученных методом LS, по сравнению с плацебо (95% CI)		-0,01 (от -0,08 до 0,06)
p-значение по сравнению с плацебо		0,0957	p-значение по сравнению с плацебо		0,7005

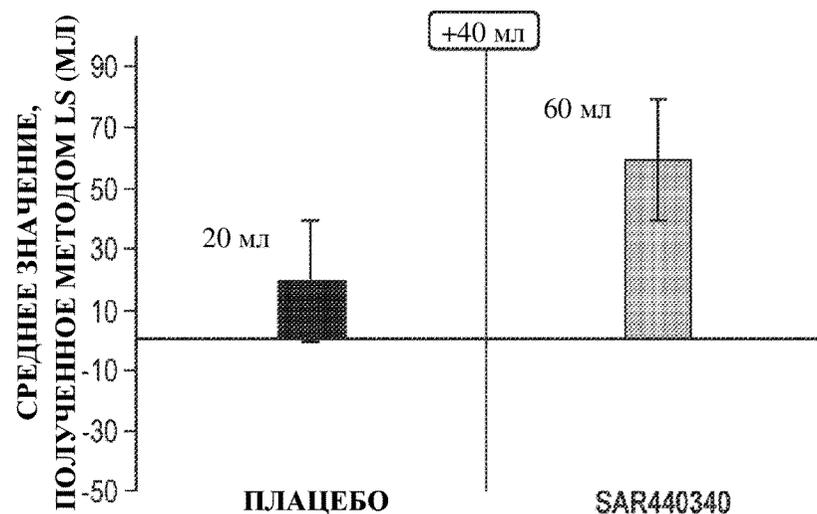
Фиг. 34А

Фиг. 34В

FEV1 ПОСЛЕ ПРИЕМА ВД В ВИДЕ
СРЕДНЕГО ЗНАЧЕНИЯ,
ПОЛУЧЕННОГО МЕТОДОМ LS, ПО
СРАВНЕНИЮ С РВО, НЕДЕЛЯ 24,
УМЕРЕННАЯ COPD



FEV1 ПОСЛЕ ПРИЕМА ВД В ВИДЕ
СРЕДНЕГО ЗНАЧЕНИЯ,
ПОЛУЧЕННОГО МЕТОДОМ LS, ПО
СРАВНЕНИЮ С РВО, НЕДЕЛЯ 24,
ТЯЖЕЛАЯ COPD



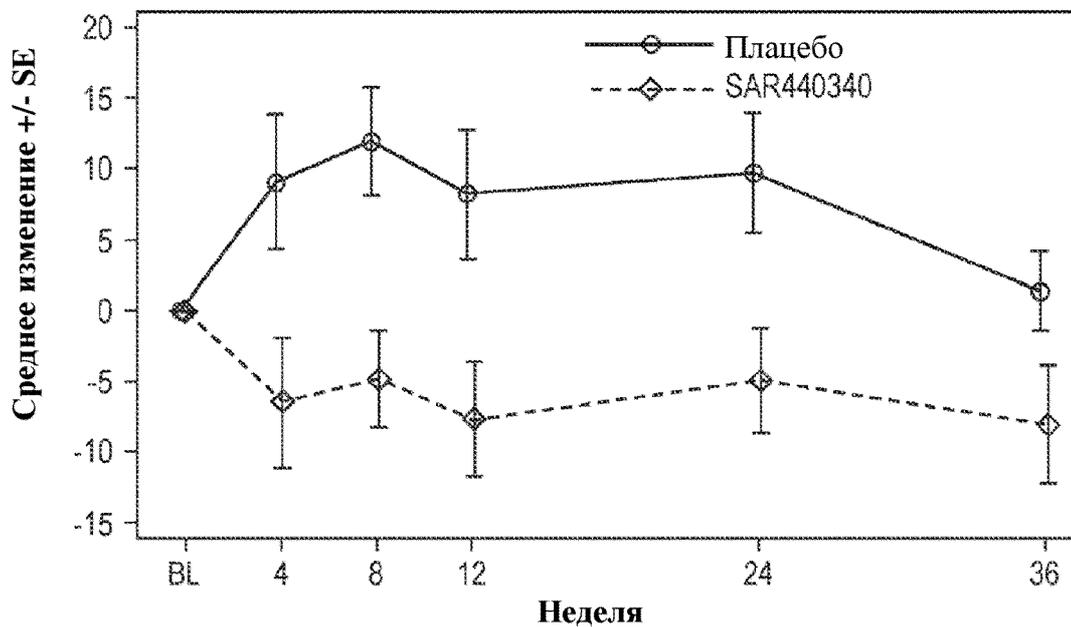
40/80

Умеренная COPD	Плацебо	SAR440340	Тяжелая COPD	Плацебо	SAR440340
Количество	78	74	Количество	85	91
Среднее значение на исходном уровне (SE)	1,69 (0,43)	1,74 (0,46)	Среднее значение на исходном уровне (SE)	1,11 (0,28)	1,16 (0,28)
Среднее значение, полученное методом LS (SE)	0,02 (0,03)	0,02 (0,03)	Среднее значение, полученное методом LS (SE)	0,02 (0,02)	0,06 (0,02)
Различие средних значений, полученных методом LS, по сравнению с плацебо (95% CI)		-0,01 (от -0,09 до 0,08)	Различие средних значений, полученных методом LS, по сравнению с плацебо (95% CI)		0,04 (от -0,02 до 0,10)
<i>p</i> -значение по сравнению с плацебо		0,8892	<i>p</i> -значение по сравнению с плацебо		0,1593

Фиг. 35А

Фиг. 35В

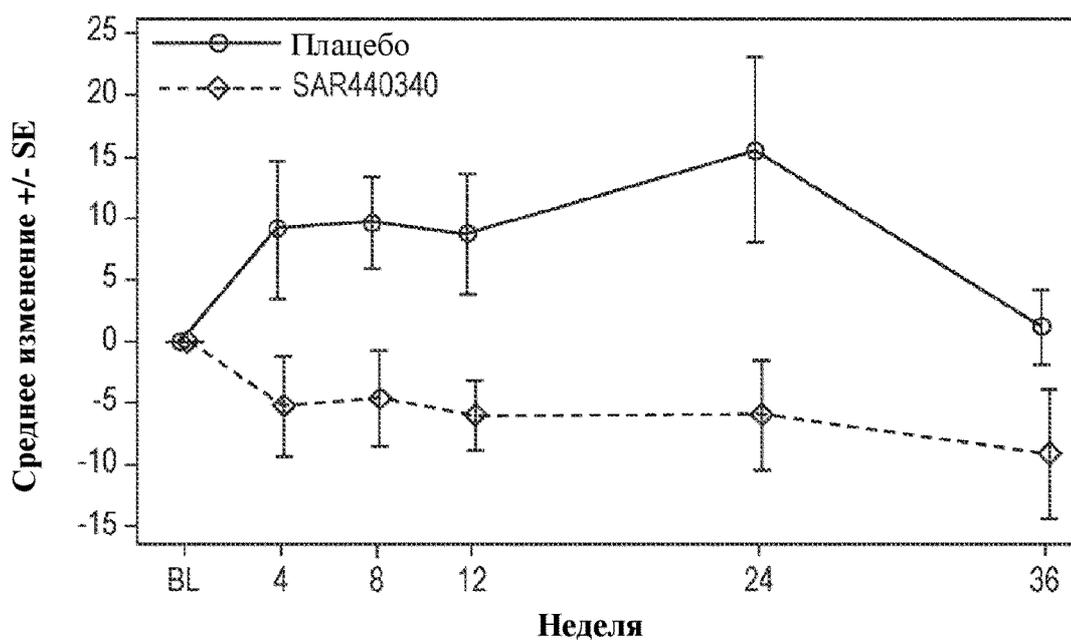
FeNO до приема BD



Количество субъектов		BL	4	8	12	24	36
Плацебо	20	17	19	19	13	7	
SAR440340	13	12	12	13	9	6	

Фиг. 36А

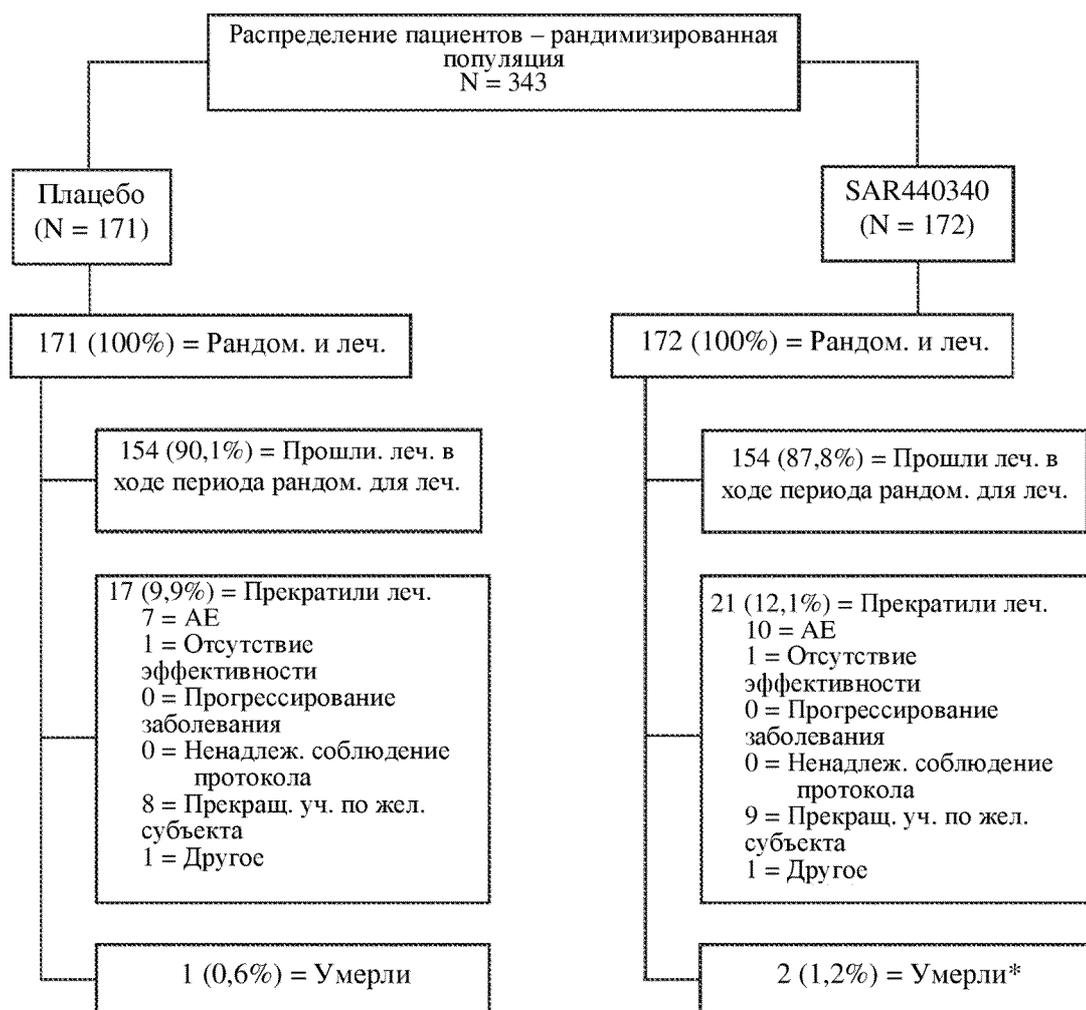
FeNO до приема BD



Количество субъектов		BL	4	8	12	24	36
Плацебо	20	16	19	16	14	7	
SAR440340	13	12	12	13	9	6	

Фиг. 36В

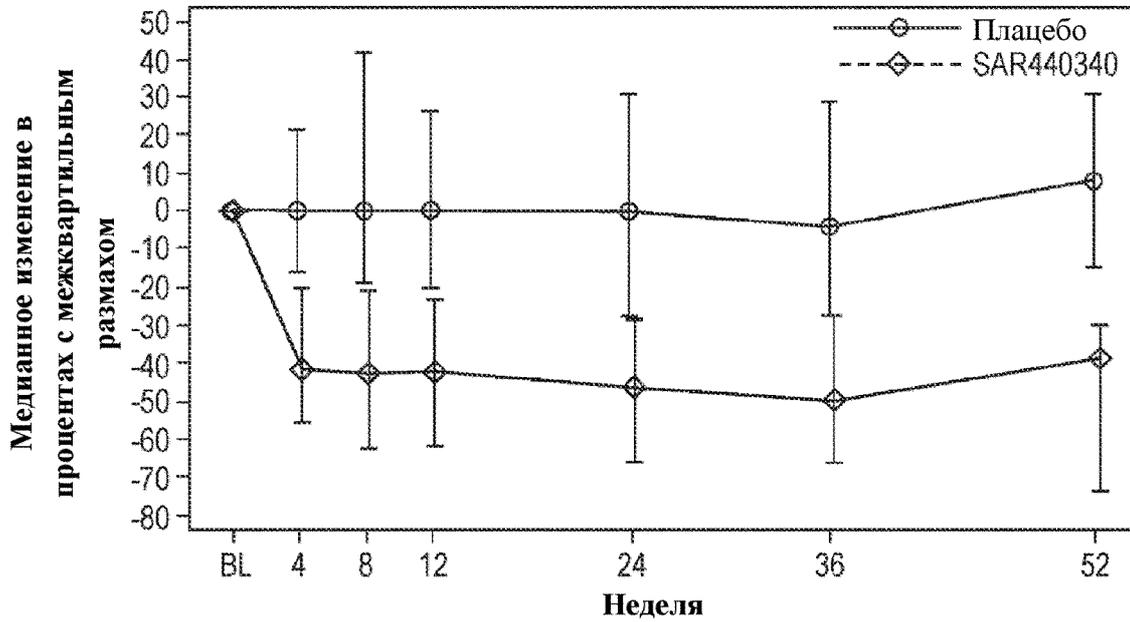
Период последующего наблюдения после
лечения: 329
(95,9%)



*Не связанные с IMP

Фиг. 37

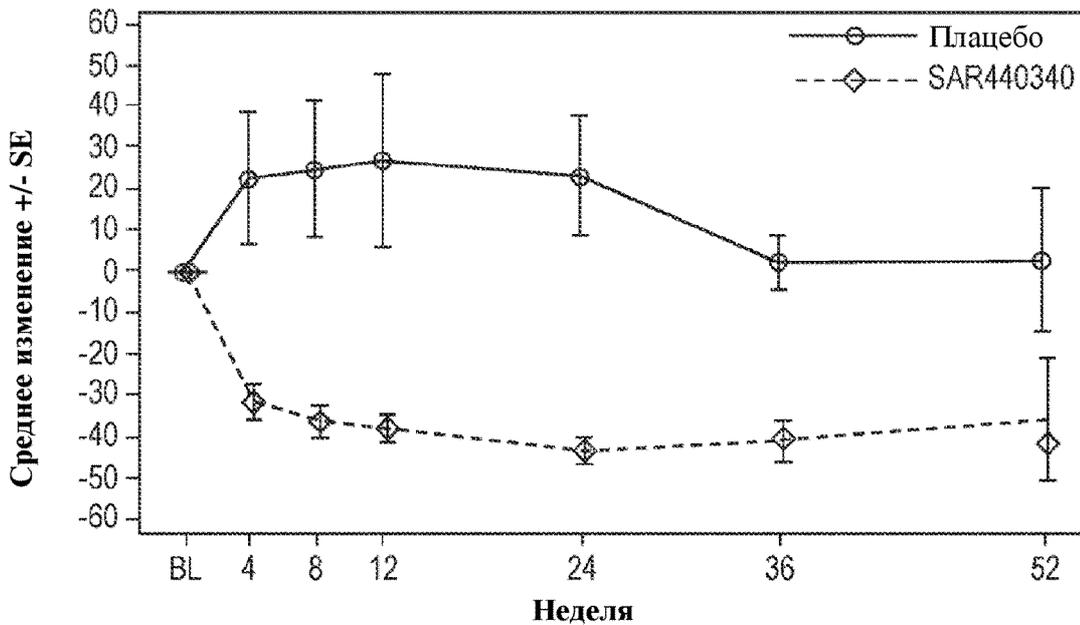
КУРИЛЬЩИКИ В ПРОШЛОМ



Количество субъектов

Плацебо	89	85	87	88	83	59	8
SAR440340	98	94	97	98	96	67	12

Фиг. 38А

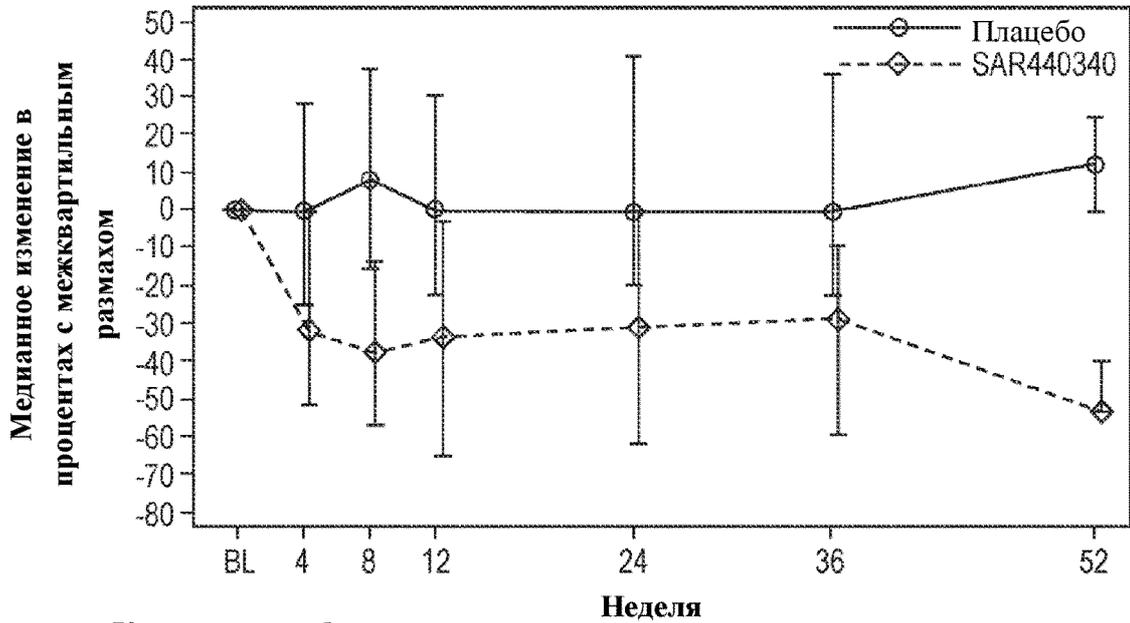


Количество субъектов

Плацебо	89	85	87	88	83	59	8
SAR440340	98	94	97	98	96	67	12

Фиг. 38В

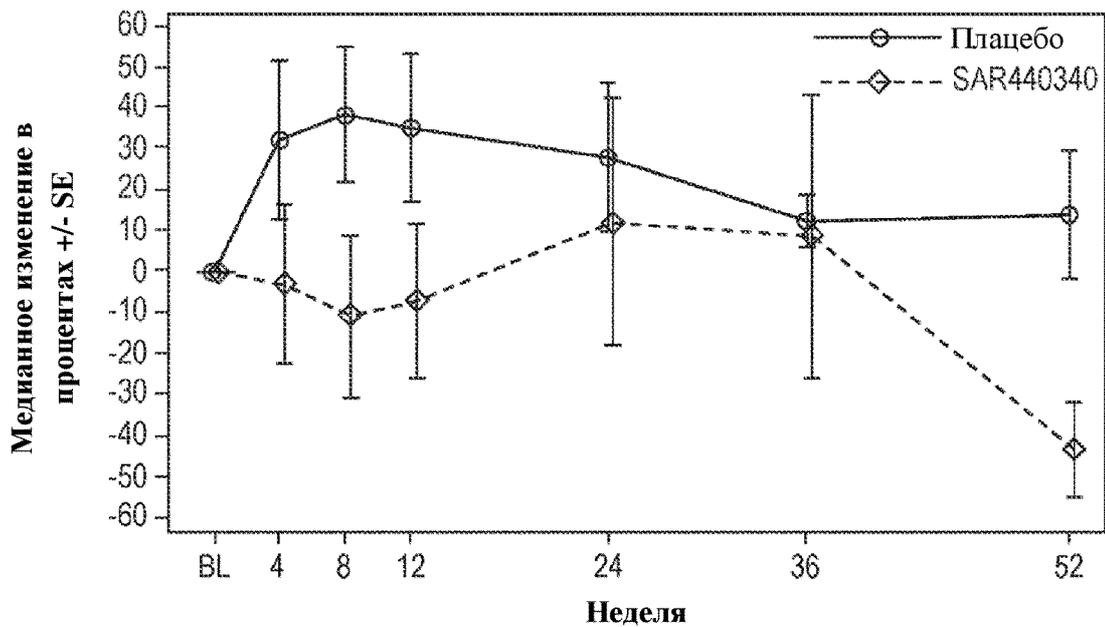
АКТИВНЫЕ КУРИЛЬЩИКИ



Количество субъектов

Плацебо	82	78	77	79	75	67	9
SAR440340	74	70	73	72	67	57	5

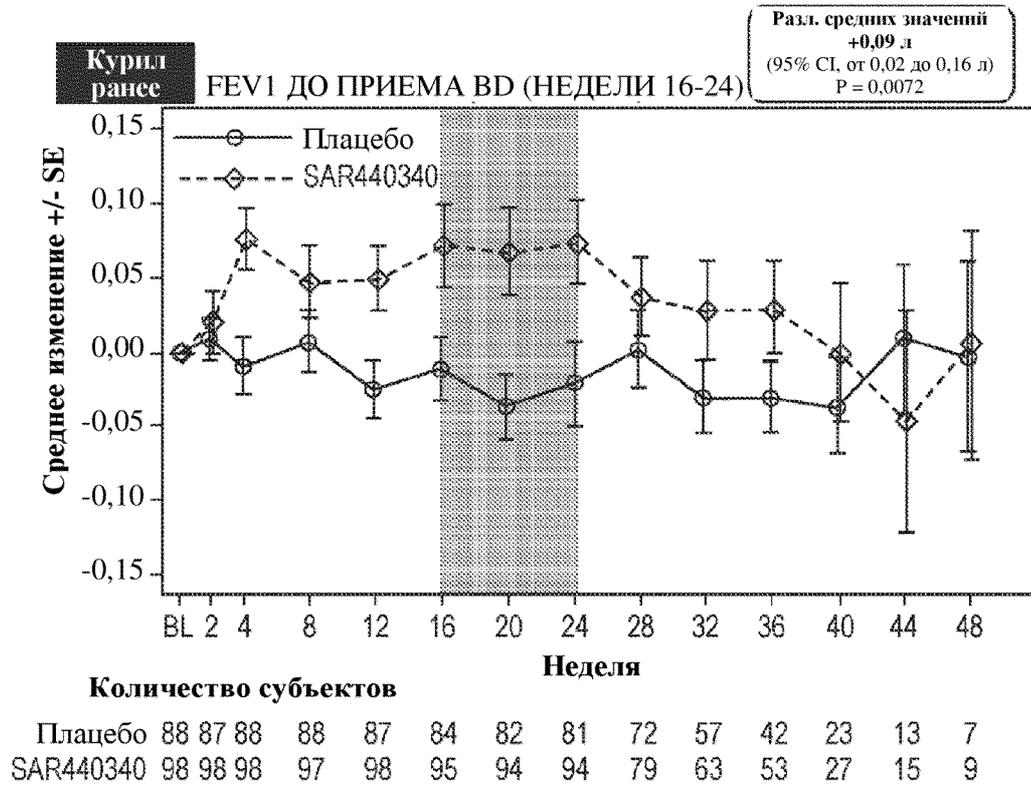
Фиг. 38C



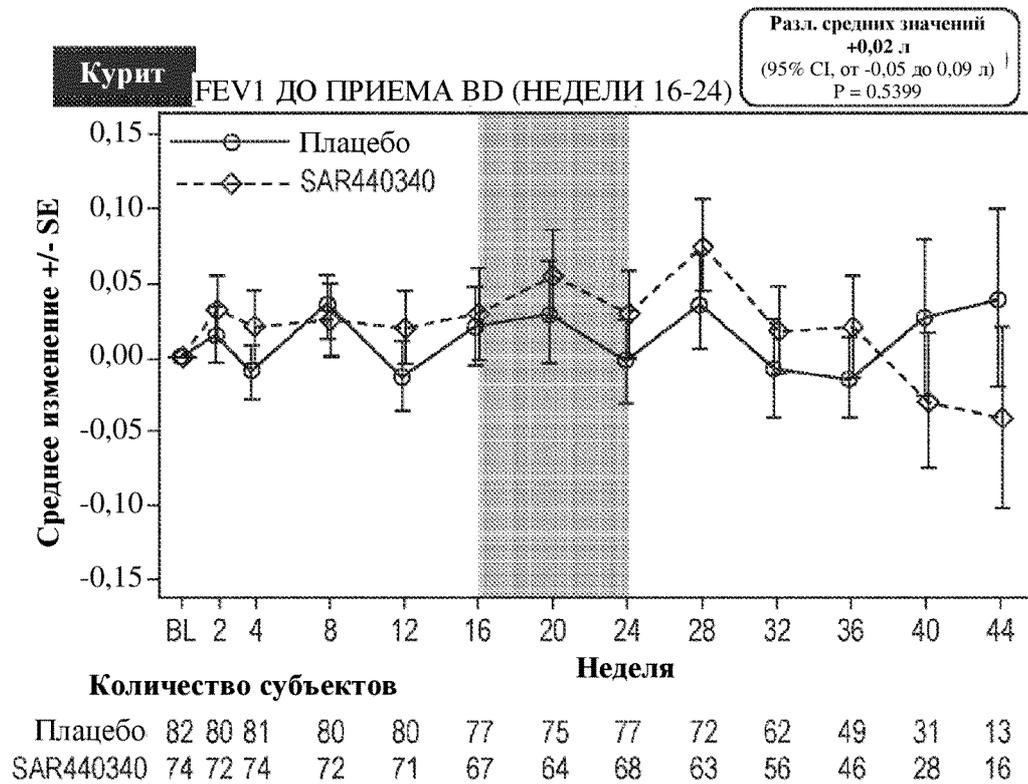
Количество субъектов

Плацебо	82	78	77	79	75	67	9
SAR440340	74	70	73	72	67	57	5

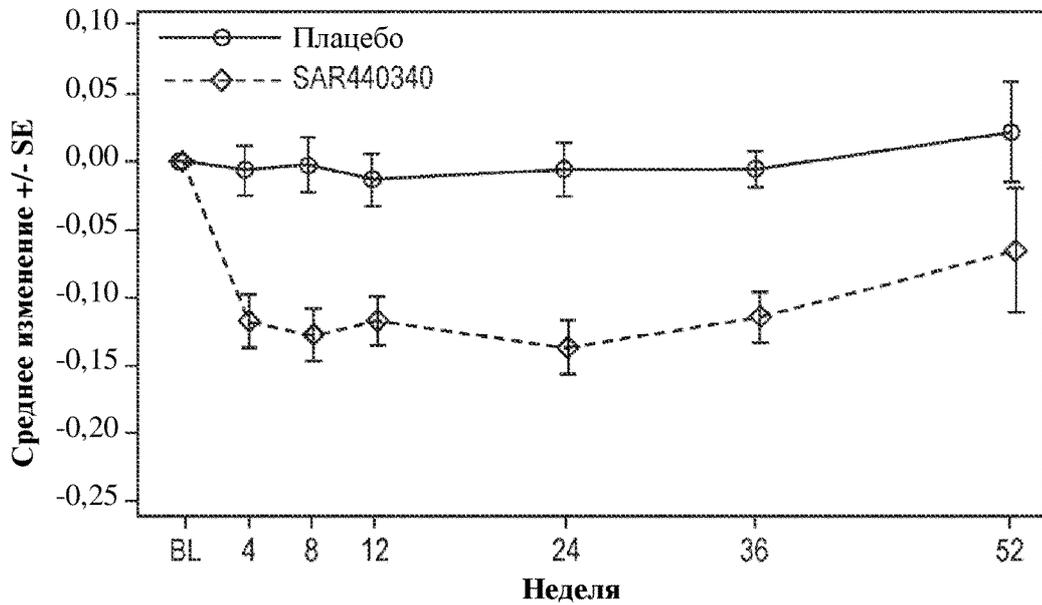
Фиг. 38D



Фиг. 39А



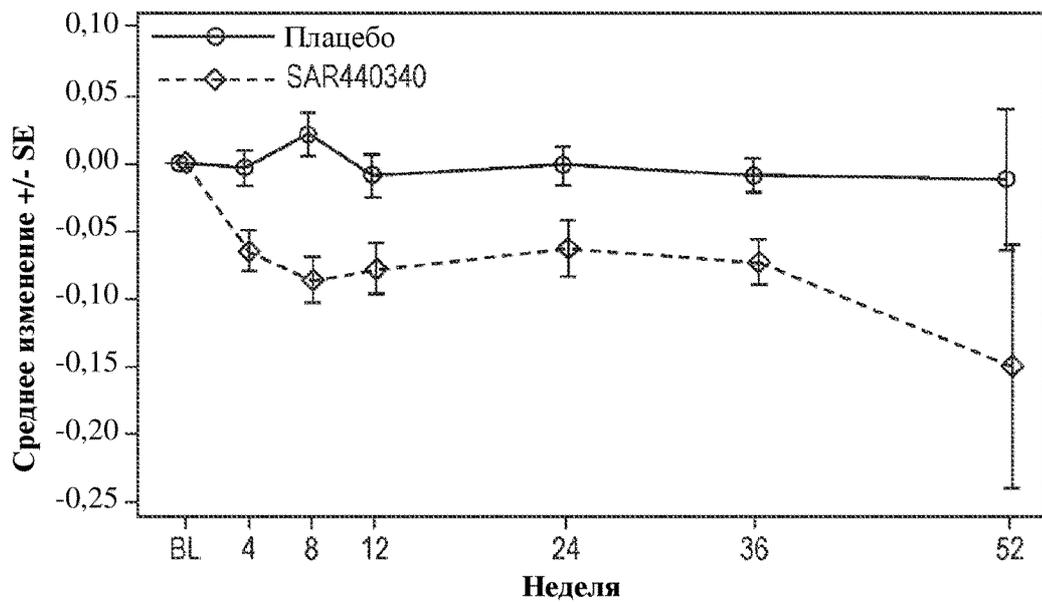
Фиг. 39В



Количество субъектов

Плацебо	89	85	87	88	83	59	8
SAR440340	98	94	97	98	96	67	12

Фиг. 40А

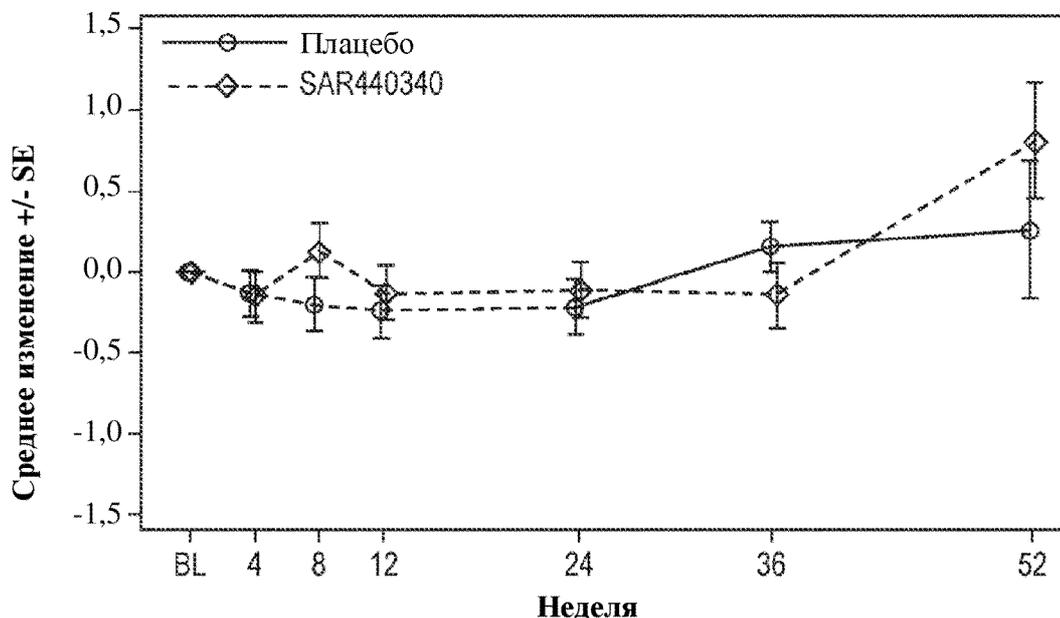


Количество субъектов

Плацебо	82	78	77	72	75	67	9
SAR440340	74	70	73	72	67	57	5

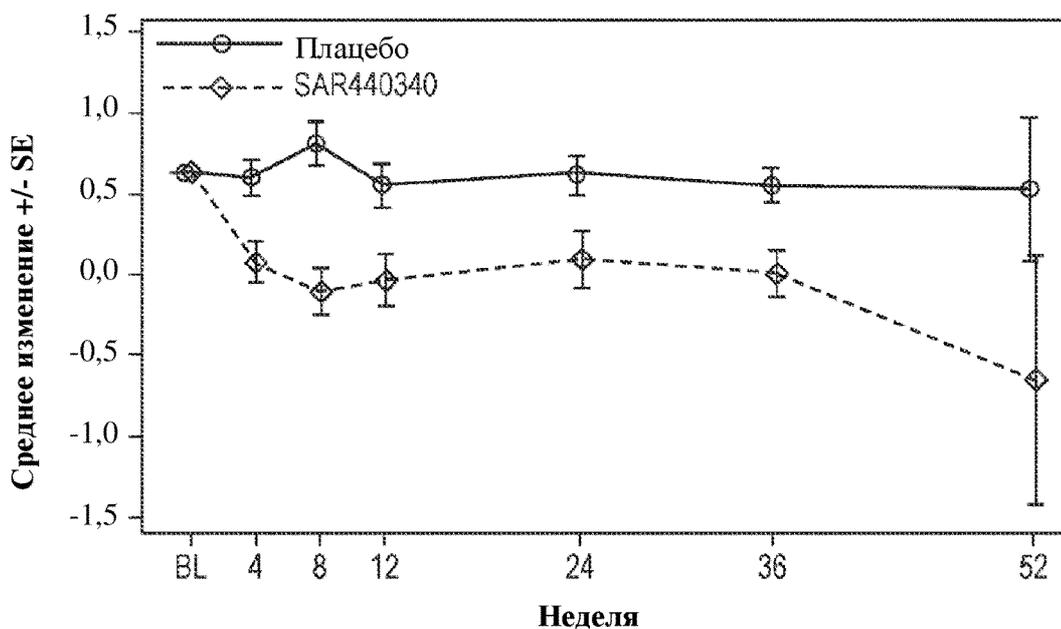
Фиг. 40В

47/80



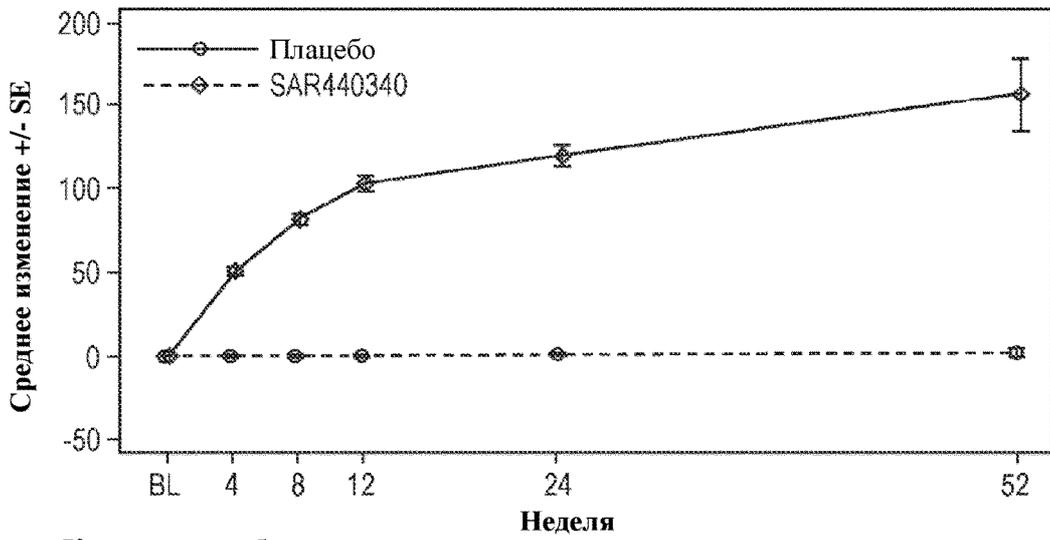
Количество субъектов								
Плацебо	89	85	87	88	83	59	8	
SAR440340	98	94	97	98	96	67	12	

Фиг. 41А



Количество субъектов								
Плацебо	82	78	77	79	75	67	9	
SAR440340	73	69	72	71	66	56	5	

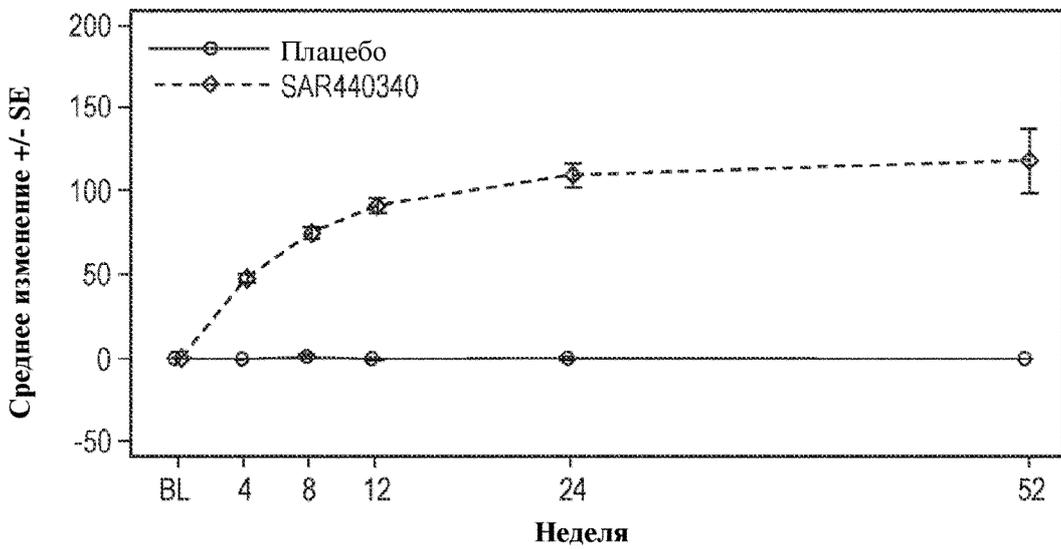
Фиг. 41В



Количество субъектов

Плацебо	89	88	87	85	77	8
SAR440340	98	98	98	98	90	8

Фиг. 42А

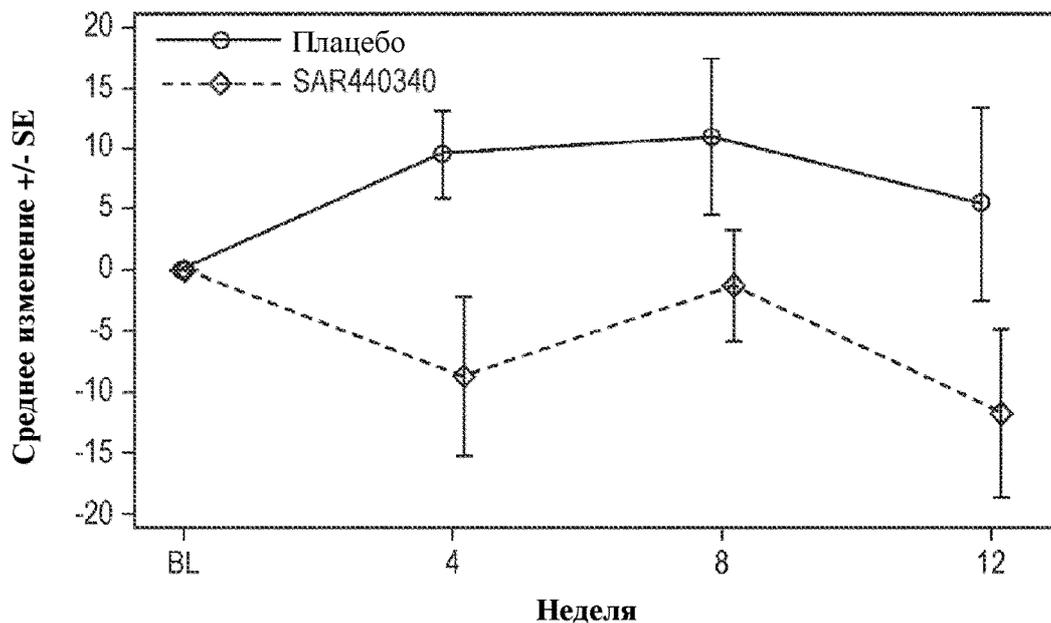


Количество субъектов

Плацебо	82	81	80	80	75	16
SAR440340	74	74	73	71	62	9

Фиг. 42В

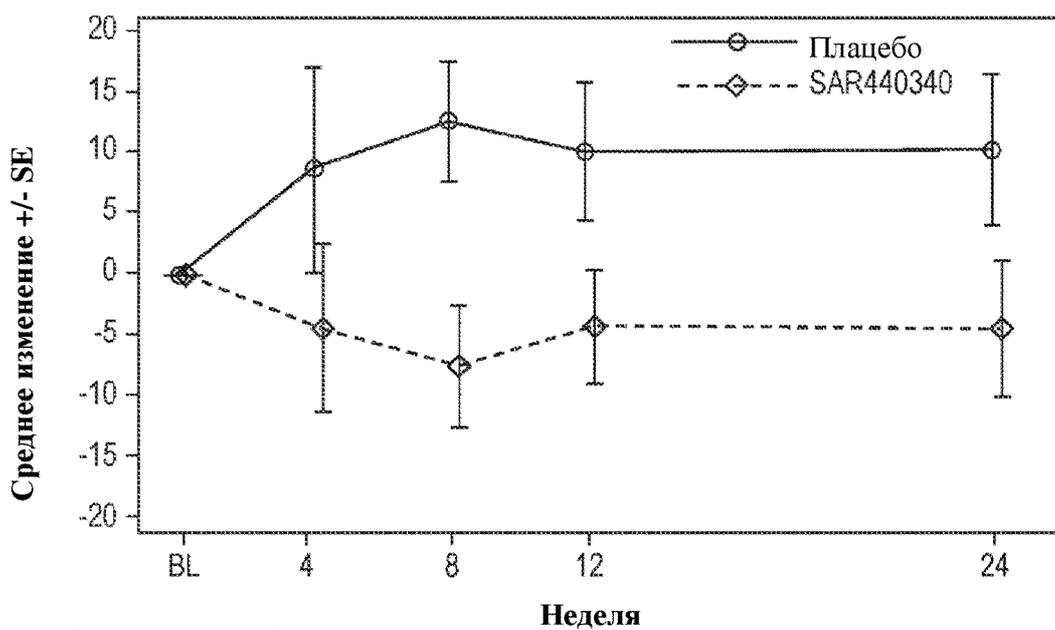
49/80



Количество субъектов

Плацебо	8	8	8	8
SAR440340	6	6	5	6

Фиг. 43А

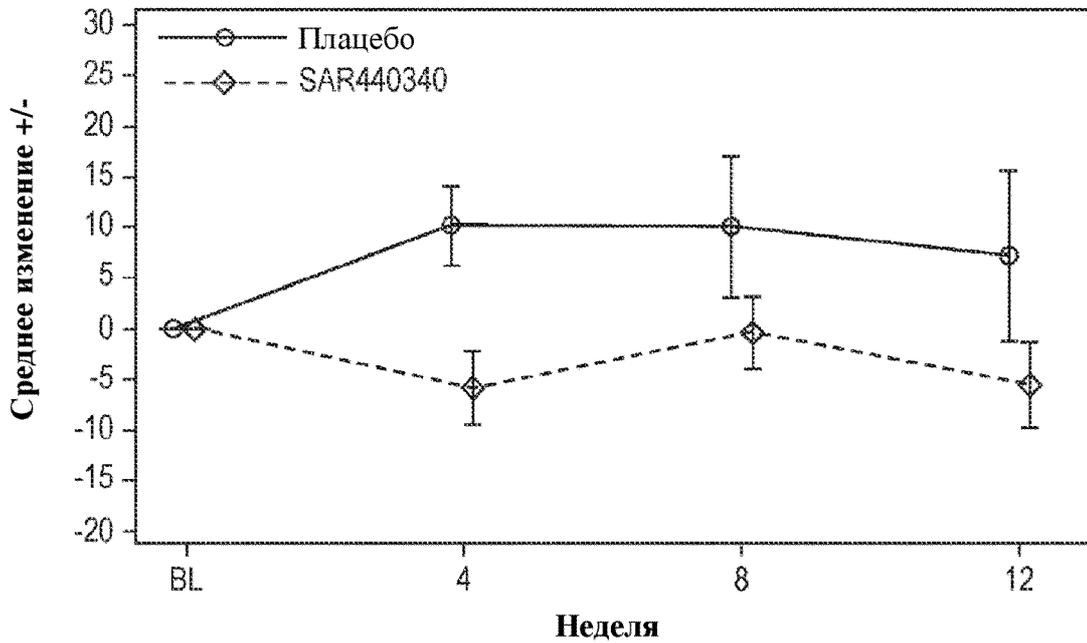


Количество субъектов

Плацебо	12	9	11	11	8
SAR440340	7	6	7	7	6

Фиг. 43В

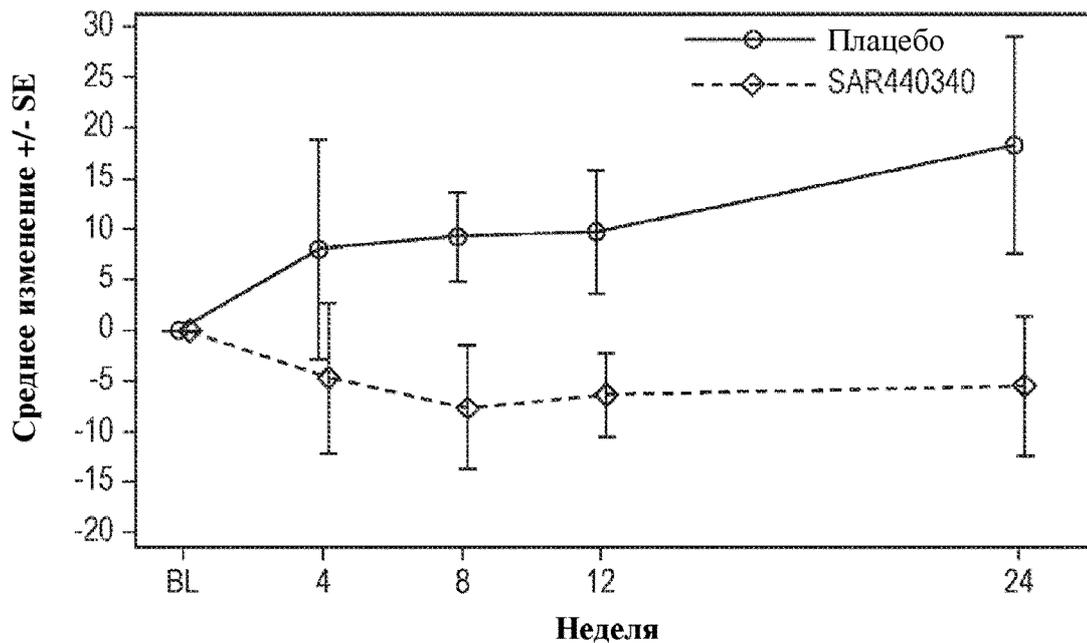
50/80



Количество субъектов

Группа	BL	4	8	12
Плацебо	8	8	8	8
SAR440340	6	6	5	6

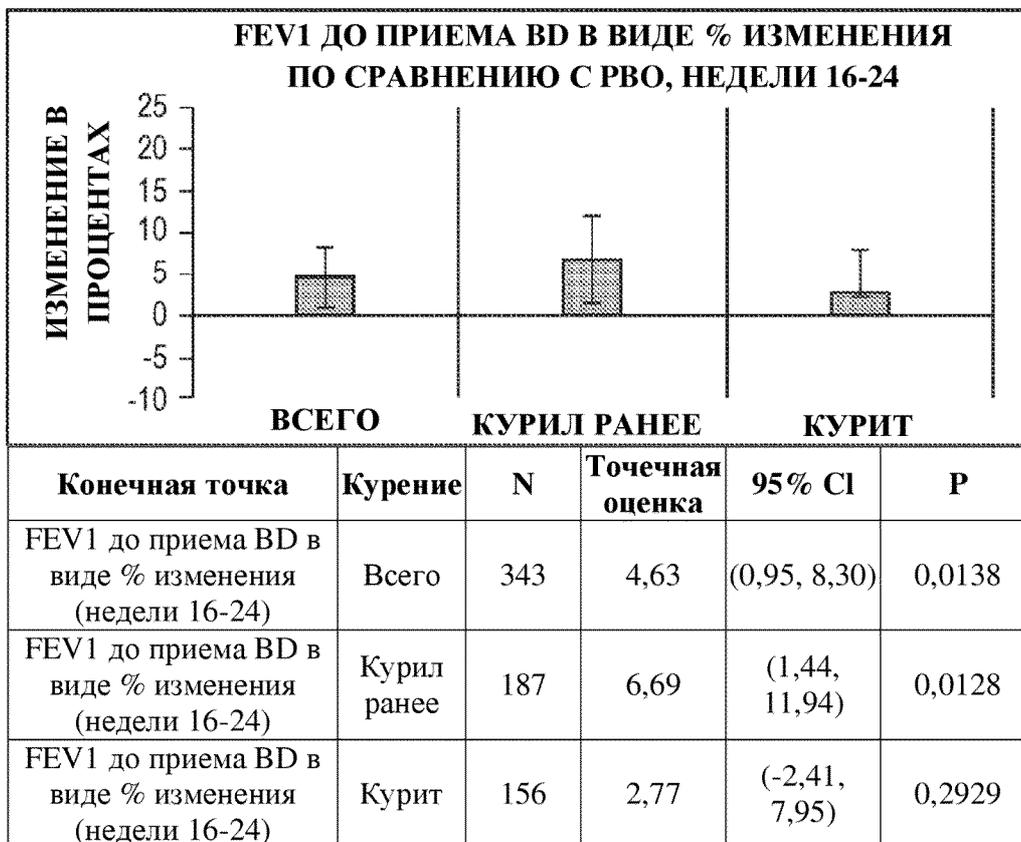
Фиг. 44А



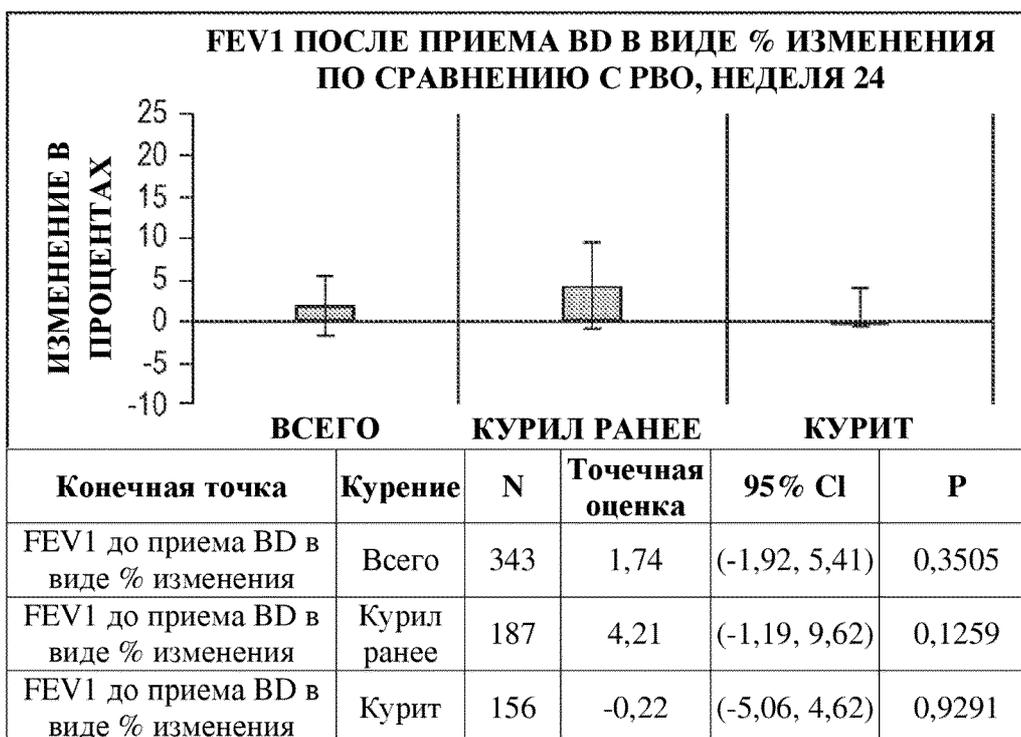
Количество субъектов

Группа	BL	4	8	12	24
Плацебо	12	8	11	11	8
SAR440340	7	6	7	7	6

Фиг. 44В



Фиг. 45А



Фиг. 45В

	% снижения АЕСОРD со степенью тяжести от умеренной до тяжелой				% снижения тяжелых случаев АЕСОРD	
	АЕСОРD со степенью тяжести от умеренной до тяжелой Только основное лечение (24-52 недели)		АЕСОРD со степенью тяжести от умеренной до тяжелой, только период после лечения (20 недель)	АЕСОРD со степенью тяжести от умеренной до тяжелой, основное лечение + период после лечения (44-72 недели)	Тяжелая АЕСОРD Только основное лечение (24-52 недели)	Тяжелая АЕСОРD Только период после лечения (20 недель)
	Скорректированная** % RR по сравнению с РВО (95% CI; p); KRM % RR	Нескорректированная* % RR по сравнению с РВО	Нескорректированная* % RR по сравнению с РВО (95% CI; p)	Нескорректированная* % RR по сравнению с РВО (95% CI; p)	Нескорректированная* % RR по сравнению с РВО #РВО, #SAR (95% CI; p)	Нескорректированная* % RR по сравнению с РВО #РВО, #SAR (95% CI; p)
Общая популяция (ITT)(N=343)	19,2% (-6,5%, 38,7%; p=0,1296); 17,6%	20,5%	28,3% (-8,3%, 52,6%; p=0,1135)	22,7% (-0,1, 40,3%; p=0,0512)	40,2% 24, 15 (-24,2%, 71,2%; p=0,1678)	30,9% 12, 8 (-69%, 71,8%; p=0,4175)
Курильщики в прошлом (N=187)	42,5% (14,7%, 61,2%; p=0,0061); 41,9%	42,4%	45,2% (0,3%, 69,9%; p=0,0488)	43,2% (18,3%, 60,6%; p=0,0023)	69% 15, 6 (от 11,4% до 89,2%, p=0,0288)	39,1% 8, 5 (-94,4, 80,9%; p=0,4022)
Активные курильщики (N=156)	-9,4% (-61,2%, 25,7%; p=0,6472); -12%	-7,8%	3,5% (-71,1%, 45,6%; p=0,9029)	-4,8% (-49,8, 26,8%; p=0,7993)	-11,7% 9, 8 (от -216,6% до 60,6%, p=0,8346)	16,9% 4, 3 (-271,3, 81,4%; p=0,8084)
EOS ≥250/мм³ (N=134)	21,6% (-22,2%, 49,7%; p=0,2803); 19,6%	29,9%	25,6% (-44,2%, 61,6%; p=0,3812)	28,6% (-7,7%, 52,6%; p=0,1082)	64,1% 15, 7 (от 6,4% до 86,3%, p=0,0361)	63,8% 4, 2 (-105,3, 93,6%; p=0,2513)
EOS <250/мм³ (N=209)	16,5% (-19,1%, 41,5%; p=0,3171); 15,4%	14,4%	31% (-16,8%, 59,3%; p=0,1673)	19,1% (-14%, 42,6%; p=0,2252)	3,9% 9, 9 (от -185,6% до 67,6%, p=0,9433)	7,3% 8, 6 (-173,7%, 68,6%, p=0,891)

Из-за переменного периода лечения (24-52 недели), прим. 21% пациентов получили >40 недель IMP; все пациенты прошли 20-недельный период наблюдения

*Нескорректированная частота равняется среднему количеству случаев АЕСОРD со степенью тяжести от умеренной до тяжелой, деленному на среднюю продолжительность наблюдения

**Скорректированная частота получена с помощью модели отрицательной биномиальной регрессии с общим количеством явлений, происшедших во время продолжительности наблюдения, как переменной ответа, регионом, в котором проводилось лечения, количеством тяжелых осложнений СОРD, испытанных в предыдущем году (0 по сравнению с 1+), на исходном уровне, анамнезом курения (активный курильщик по сравнению с курильщиком в прошлом) и прогнозируемым FEV1 после приема BD в процентах (<50% по сравнению с ≥50%) на исходном уровне качестве ковариат и логарифмически преобразованной продолжительностью наблюдения в качестве переменной смещения.

Фиг. 46

	% снижения АЕСОРD со степенью тяжести от умеренной до тяжелой			FEV1 до приема BD		
	Только основное лечение (24-52 недели)		Только период после лечения (20 недель)	Основное лечение (сред. недели 16-24)		Только период после лечения, EOS (20 недель)
	Скорректированная** % RR по сравнению с PBO (95% CI; p); KRM % RR	Нескорректированная* % RR по сравнению с PBO	Нескорректированная* % RR по сравнению с PBO (95% CI; p)	Среднее значение, полученное методом LS*** (Недели 16-24) Разл. по сравнению с PBO(л) (95 CI; p)	Среднее значение (Неделя 24) Разл. по сравнению с PBO(л)	Среднее значение (Неделя 24) Разл. по сравнению с PBO(л)
АЕСОРD со степенью тяжести от умеренной до тяжелой, общая популяция (ITT) (N=343)	19,2% (-6,5%, 38,7%; p=0,1296); 17,6%	20,5%	28,3% (-8,3%, 52,6%; p=0,1135)	0,06 (от 0,01 до 0,10); p=0,0235	0,06	0,08
АЕСОРD со степенью тяжести от умеренной до тяжелой, курильщики в прошлом(N=187)	42,5% (14,7%, 61,2%; p=0,0061); 41,9%	42,4%	45,2% (0,3%, 69,9%; p=0,0488)	0,09 (от 0,02 до 0,15); p=0,0076	0,10	0,09
АЕСОРD со степенью тяжести от умеренной до тяжелой, активные курильщики (N=156)	-9,4% (-61,2%, 25,7%; p=0,6472); -12%	-7,8%	3,5% (-71,1%, 45,6%; p=0,9029)	0,02 (от -0,05 до 0,09); p=0,5399	0,03	0,06
АЕСОРD со степенью тяжести от умеренной до тяжелой, содержание EOS в крови на исходном уровне $\geq 250/\text{мм}^3$ (N=134)	21,6% (-22,2%, 49,7%; p=0,2803); 19,6%	29,9%	25,6% (-44,2%, 61,6%; p=0,3812)	0,12 (от 0,02 до 0,21); p=0,0157	0,09	0,13
АЕСОРD со степенью тяжести от умеренной до тяжелой, содержание EOS в крови на исходном уровне $< 250/\text{мм}^3$ (N=209)	16,5% (-19,1%, 41,5%; p=0,3171); 15,4%	14,4%	31% (-16,8%, 59,3%; p=0,1673)	0,02 (от -0,03 до 0,07); p=0,4593	0,03	0,03

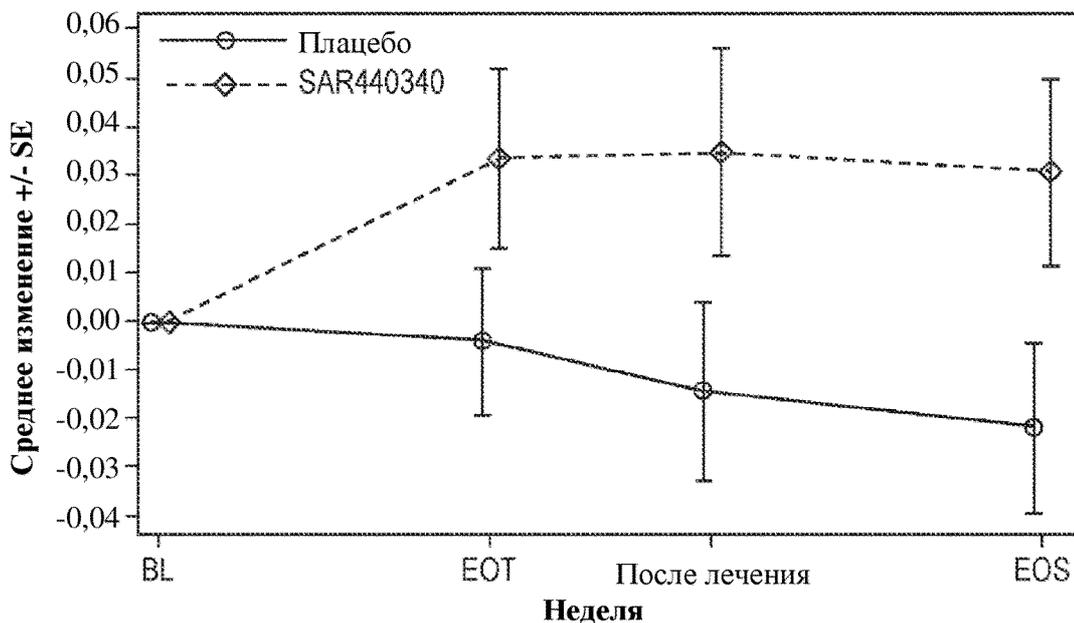
Из-за переменного периода лечения (24-52 недели), прим. 21% пациентов получили >40 недель IMP; все пациенты прошли 20-недельный период наблюдения *Нескорректированная частота равняется среднему количеству случаев АЕСОРD со степенью тяжести от умеренной до тяжелой, деленному на среднюю продолжительность наблюдения

**Скорректированная частота получена с помощью модели отрицательной биномиальной регрессии с общим количеством явлений, происшедших во время продолжительности наблюдения, как переменной ответа, регионом, в котором проводилось лечения, количеством тяжелых осложнений СОРD, испытанных в предыдущем году (0 по сравнению с 1+), на исходном уровне, анамнезом курения (активный курильщик по сравнению с курильщиком в прошлом) и прогнозируемым FEV1 после приема BD в процентах (<50% по сравнению с $\geq 50\%$) на исходном уровне качестве ковариат и логарифмически преобразованной продолжительностью наблюдения в качестве переменной смещения.

***Среднее значение, полученное методом LS, получали на основе модели MMRM с изменением от значений на исходном уровне до недели 12 в качестве переменной ответа и полом, ростом на исходном уровне, анамнезом курения (активный курильщик по сравнению с курильщиком в прошлом), значением FEV1 на исходном уровне, группой лечения, визитом, взаимосвязь между лечением и визитом, взаимодействием между FEV1 на исходном уровне и визитами, стратой уровня эозинофилов на исходном уровне и регионом в качестве ковариат.

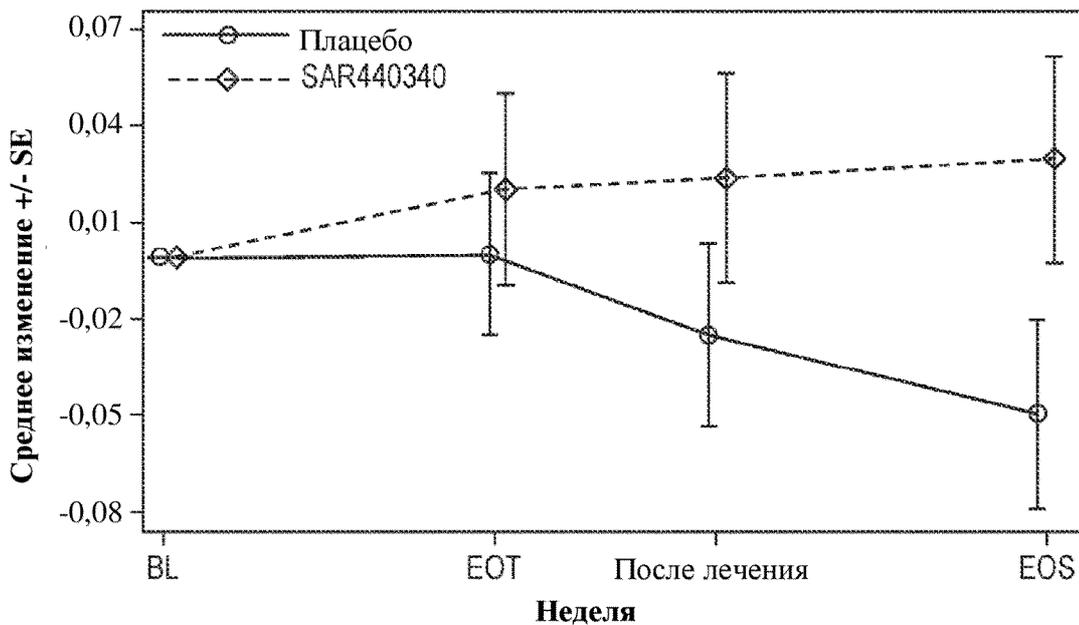
Фиг. 47

54/80



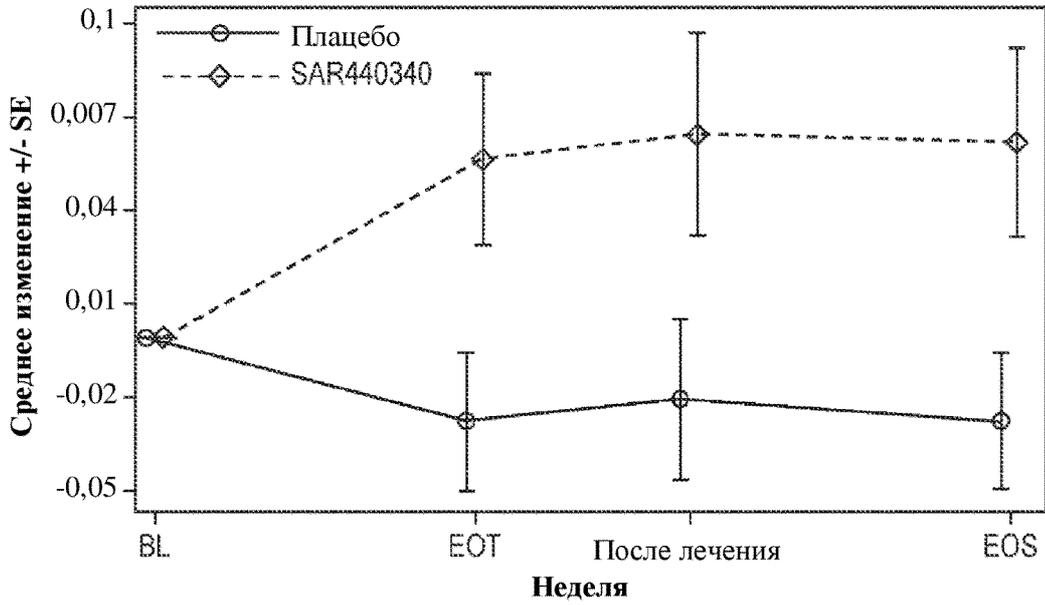
Количество субъектов				
Плацебо	171	171	151	157
SAR440340	172	172	150	155

Фиг. 48А



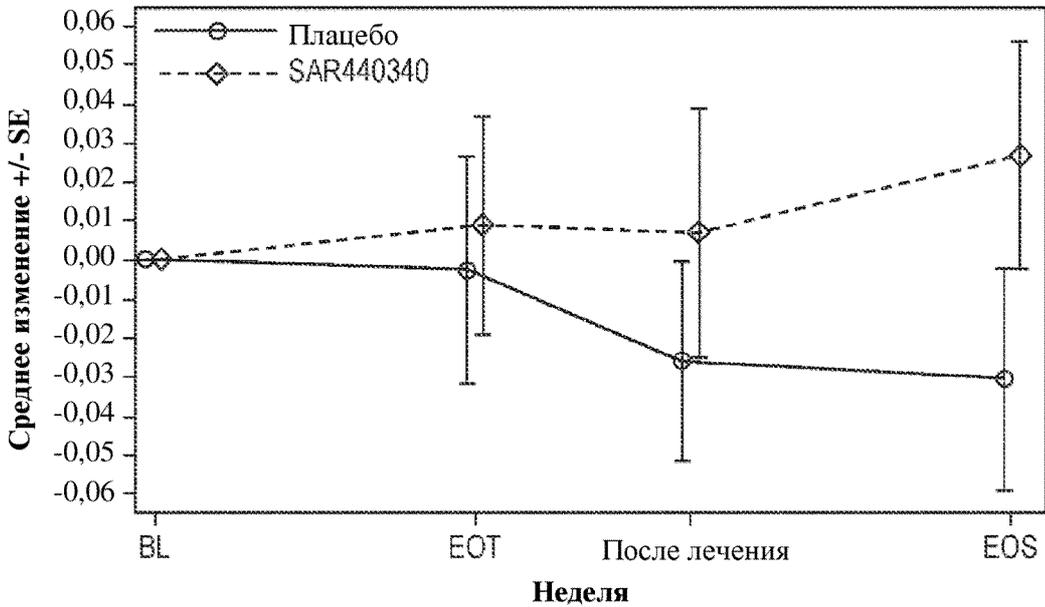
Количество субъектов				
Плацебо	171	171	151	157
SAR440340	172	172	150	156

Фиг. 48В



Количество субъектов		Неделя	Неделя	Неделя	Неделя
Плацебо	SAR440340	BL	EOT	После лечения	EOS
89	98		89	78	82
			98	85	89

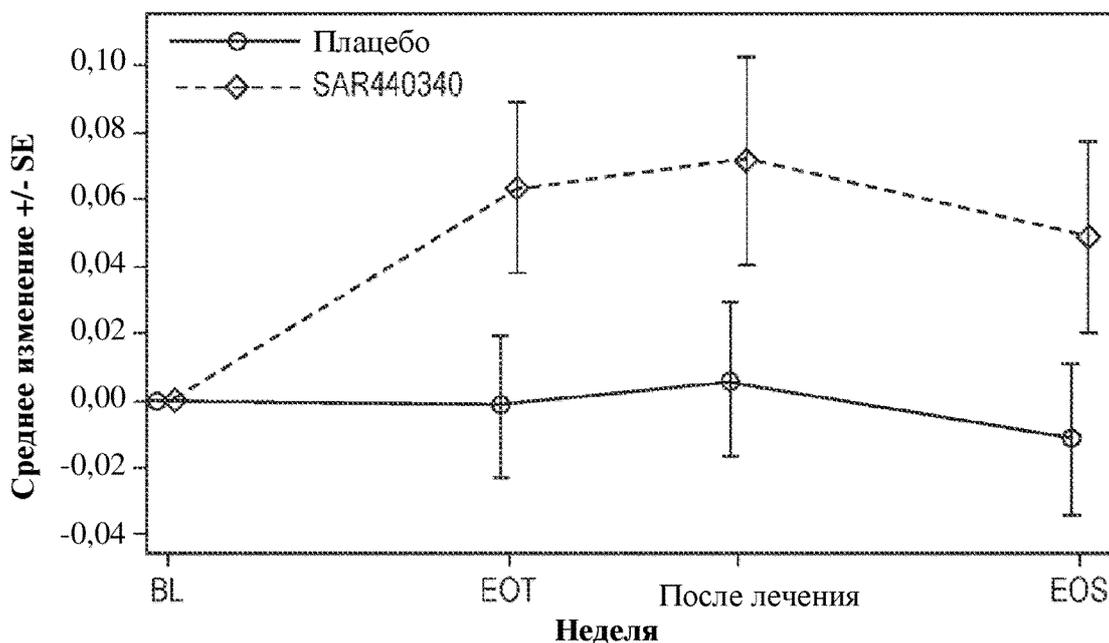
Фиг. 49А



Количество субъектов		Неделя	Неделя	Неделя	Неделя
Плацебо	SAR440340	BL	EOT	После лечения	EOS
82	74		82	73	75
			74	65	67

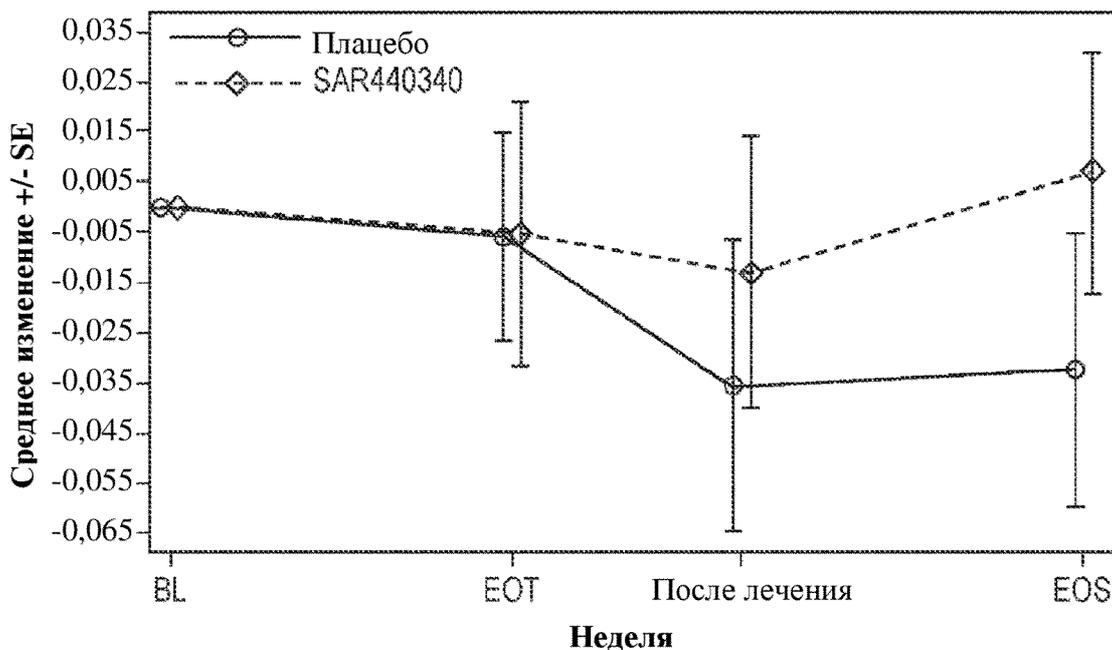
Фиг. 49В

56/80



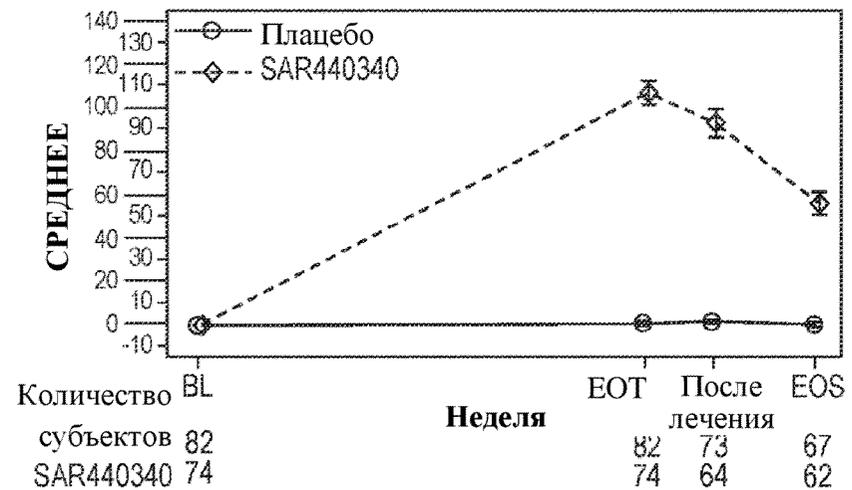
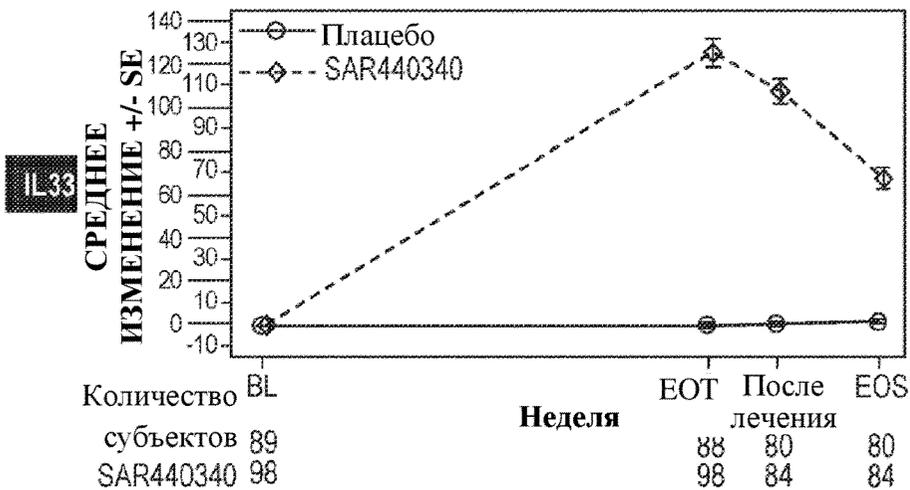
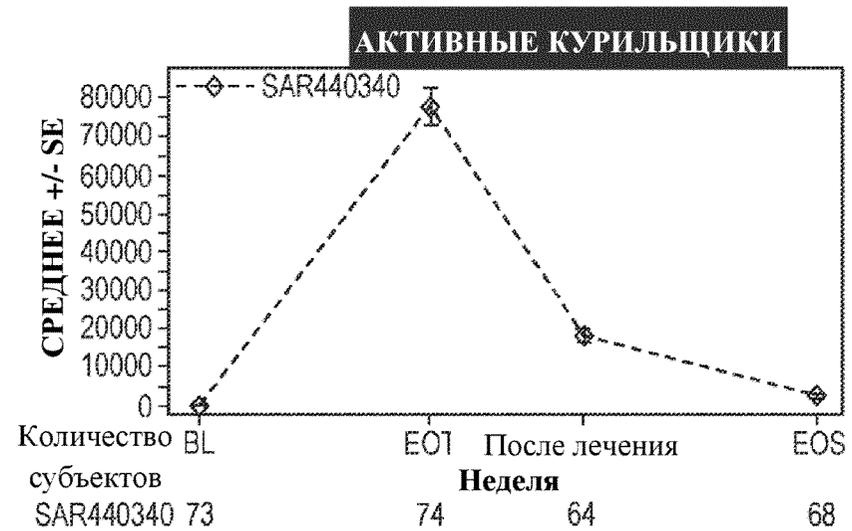
Количество субъектов		BL	EOT	После лечения	EOS
Плацебо	89	89	78	82	
SAR440340	98	98	85	89	

Фиг. 50А

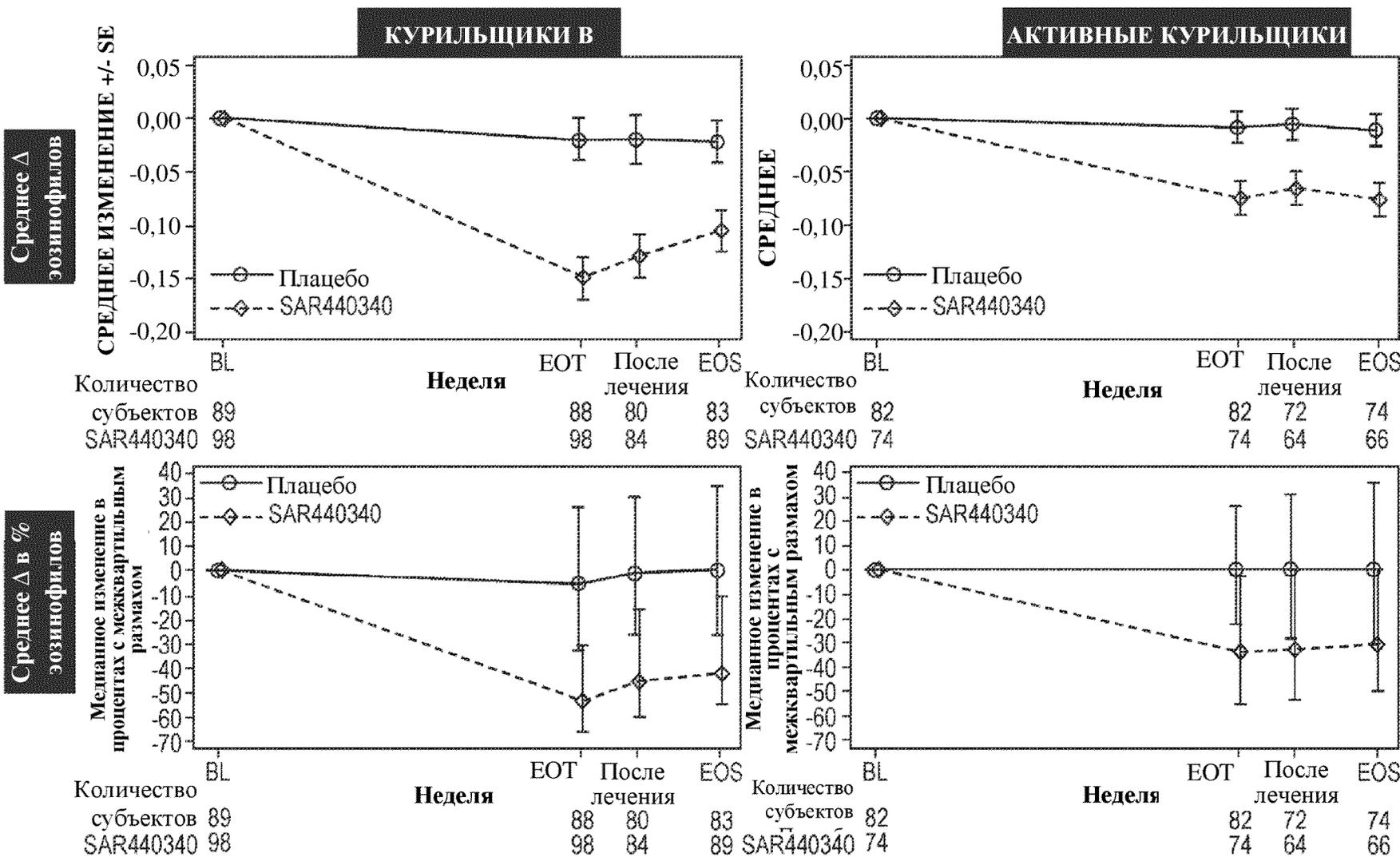


Количество субъектов		BL	EOT	После лечения	EOS
Плацебо	82	82	73	75	
SAR440340	74	74	65	66	

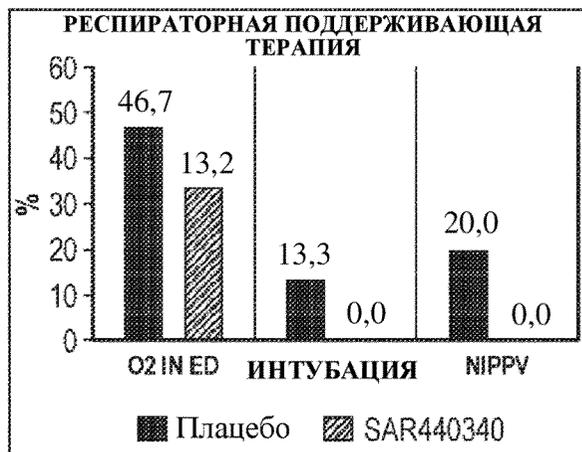
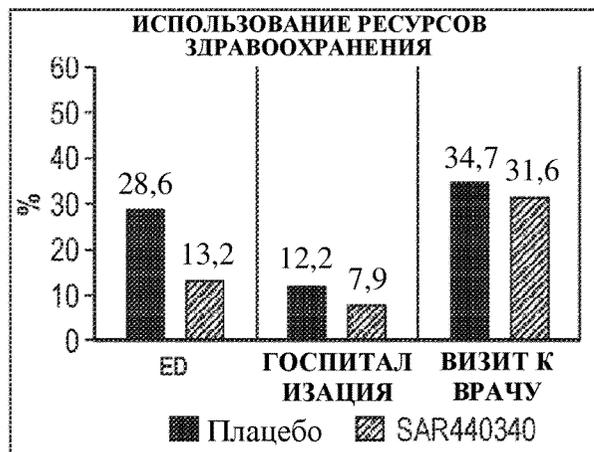
Фиг. 50В



Фиг. 51



Фиг. 52



Результат	ПЛАЦЕБО	SAR440340
ED	14 (28,6)	5 (13,2)
Госпитализация	6 (12,2)	3 (7,9)
Визит к врачу	17 (34,7)	12 (31,6)

Результат	ПЛАЦЕБО	SAR440340
O2 в ED	7 (46,7)	2 (33,3)
Интубация	2 (13,3)	0 (0)
NIPPV	3 (20)	0 (0)

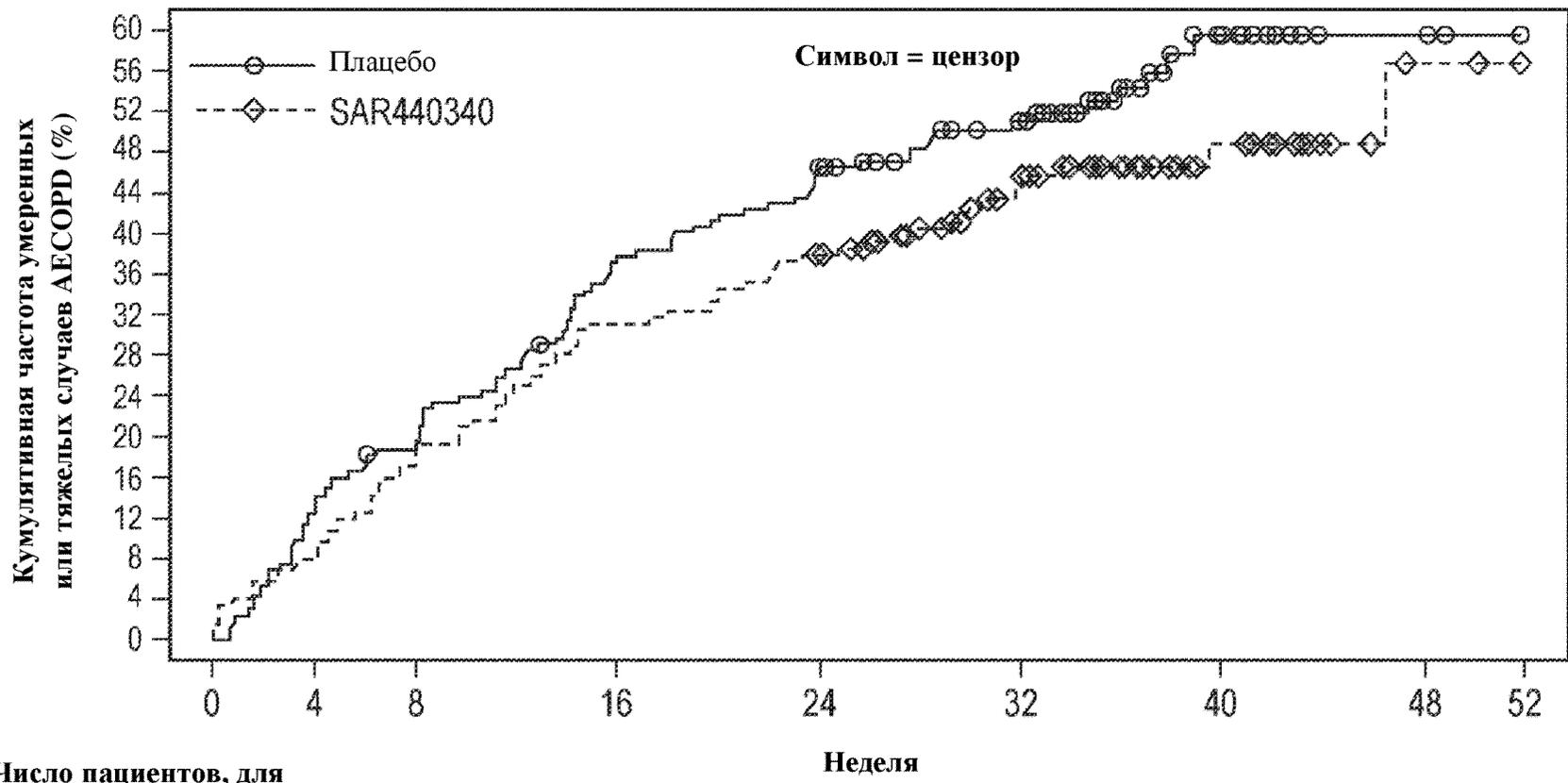
Результат	Placebo	SAR440340
Количество пропущенных дней работы [количество, среднее (SD)]	20, 1,75 (8,36)	7, 1,08 (2,19)
Количество пропущенных дней активных действий [количество, среднее (SD)]	48, 2,74 (4,29)	36, 2,58 (4,18)

Фиг. 53

	mITT (n = 343)		mITT с содержанием eos в крови на исходном уровне $\geq 250/\text{мм}^3$ (N = 133)		mITT с содержанием eos в крови на исходном уровне $< 250/\text{мм}^3$ (N = 210)		Курильщики в прошлом в mITT (n = 187)		Активные курильщики в mITT (N = 156)	
	Плацебо (n = 171)	Итепекимаб, 300 мг, q2w (n = 172)	Плацебо (n = 66)	Итепекимаб, 300 мг, q2w (n = 68)	Плацебо (n = 105)	Итепекимаб, 300 мг, q2w (n = 104)	Плацебо (n = 89)	Итепекимаб, 300 мг, q2w (n = 98)	Плацебо, 300 мг, q2w (n = 82)	Итепекимаб, 300 мг, q2w (n = 74)
AECOPD										
Скорректированная в годовом исчислении частота до недели 52 (95% CI)	1,610 (1,318, 1,968)	1,301 (1,052, 1,610)	1,708 (1,242, 2,348)	1,339 (0,951, 1,885)	1,505 (1,167, 1,942)	1,256 (0,960, 1,643)	1,546 (1,168, 2,046)	6,889 (0,656, 1,206)	1,700 (1,278, 2,282)	1,860 (1,374, 2,520)
RR по сравнению с плацебо (95% CI) Номинальное р-значение по сравнению с плацебо	0,808 (0,613, 1,065) 0,1296		0,784 (0,503, 1,222) 0,2803		0,835 (0,585, 1,191) 0,3171		0,575 (0,388, 0,853) 0,0061		1,094 (0,743, 1,812) 0,6472	
Нескорректированная в годовом исчислении частота, включая период после лечения (95% CI)	1,378 (1,158, 1,639)	1,065 (0,879, 1,290)	1,516 (1,111, 2,069)	1,083 (0,829, 1,415)	1,303 (1,058, 1,605)	1,054 (0,803, 1,383)	1,407 (1,098, 1,803)	0,799 (0,612, 1,043)	1,347 (1,057, 1,717)	1,411 (1,084, 1,836)
RR по сравнению с плацебо (95% CI) Номинальное р-значение по сравнению с плацебо	0,773 (0,597, 1,001) 0,0512		0,714 (0,474, 1,077) 0,1082		0,809 (0,574, 1,140) 0,2252		0,568 (0,394, 0,817) 0,0023		1,048 (0,732, 1,498) 0,7993	
Время до первого явления АЕСОРD HR по сравнению с плацебо (95% CI) Номинальное р-значение по сравнению с плацебо	0,827 (0,613, 1,117) 0,2150		0,881 (0,535, 1,450) 0,6174		0,761 (0,517, 1,119) 0,1644		0,573 (0,373, 0,880) 0,0110		1,153 (0,752, 1,770) 0,5141	
FEV₁ до приема BD (л)										
Среднее изменение, полученное методом LS, от исходного уровня (SE) в недели 16-24	0,00 (0,02)	0,06 (0,02)	0,01 (0,03)	0,12 (0,03)	-0,01 (0,02)	0,01 (0,02)	-0,02 (0,02)	0,07 (0,02)	0,02 (0,03)	0,05 (0,03)
Разл. средних значений, полученных методом LS, по сравнению с плацебо (95% CI) в недели 16-24 Номинальное р-значение по сравнению с плацебо	0,06 л (0,01, 0,10) 0,0235		0,12 л (0,02, 0,21) 0,0157		0,02 л (-0,03, 0,07) 0,4593		0,09 л (0,02, 0,15) 0,0076		0,02 л (-0,05, 0,09) 0,5399	
Среднее изменение от исходного уровня (SD) в конце периода после лечения	-0,03 (0,22)	0,05 (0,26)	-0,02 (0,26)	0,11 (0,30)	-0,03 (0,20)	0,00 (0,23)	-0,03 (0,20)	0,06 (0,28)	-0,03 (0,25)	0,03 (0,24)
Разл. средних значений по сравнению с плацебо (95% CI) в конце периода после лечения Номинальное р-значение по сравнению с плацебо	0,08 л (0,02, 0,13) 0,0066		0,13 л (0,03, 0,23) 0,0109		0,03 л (-0,03, 0,10) 0,2626		0,09 л (0,02, 0,16) 0,0177		0,06 л (-0,02, 0,14) 0,1642	

60/80

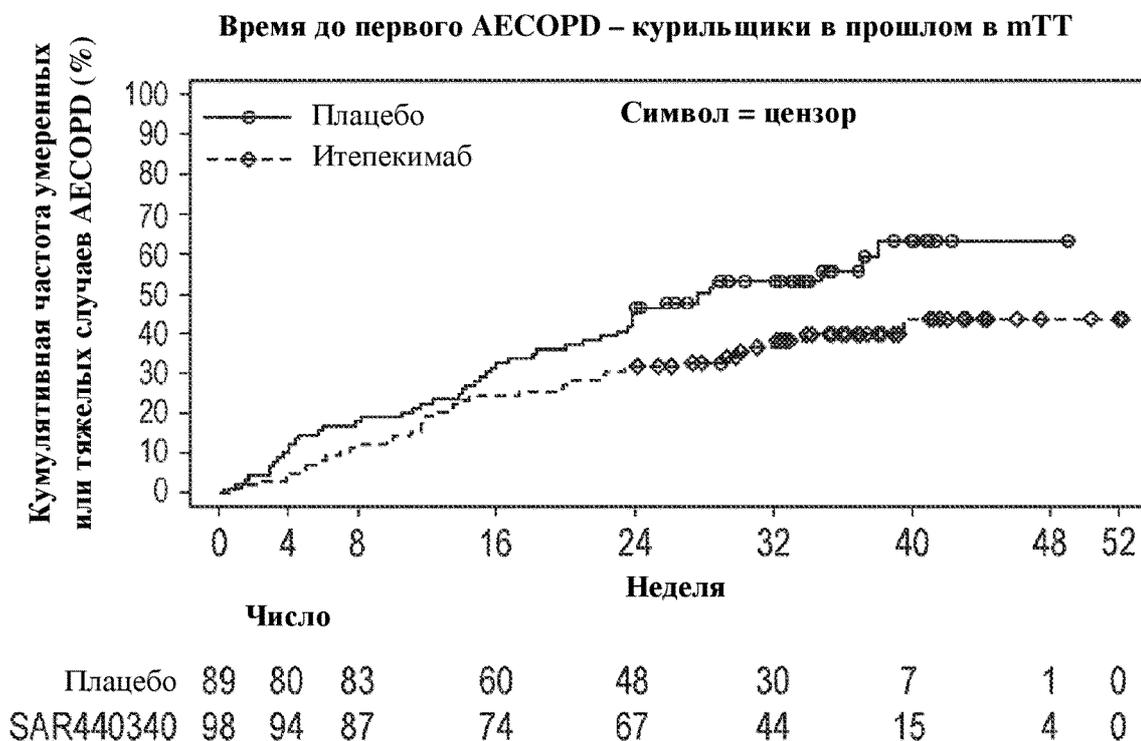
Фиг. 54



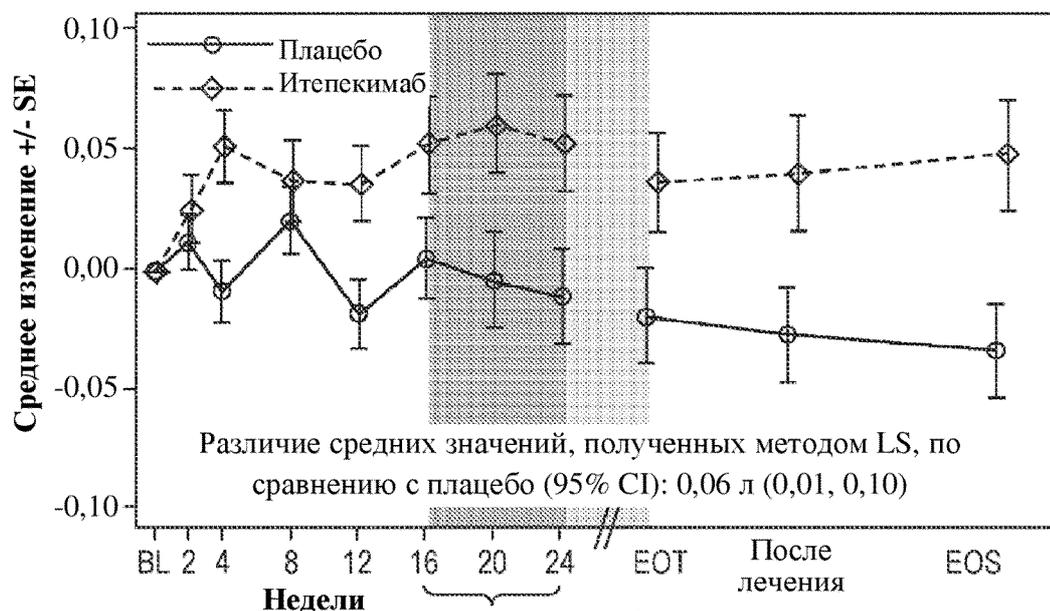
Число пациентов, для которых существует риск

Плацебо	171	149	136	104	89	64	16	3	0
SAR440340	172	157	142	117	105	69	22	4	0

Фиг. 55



Фиг. 56



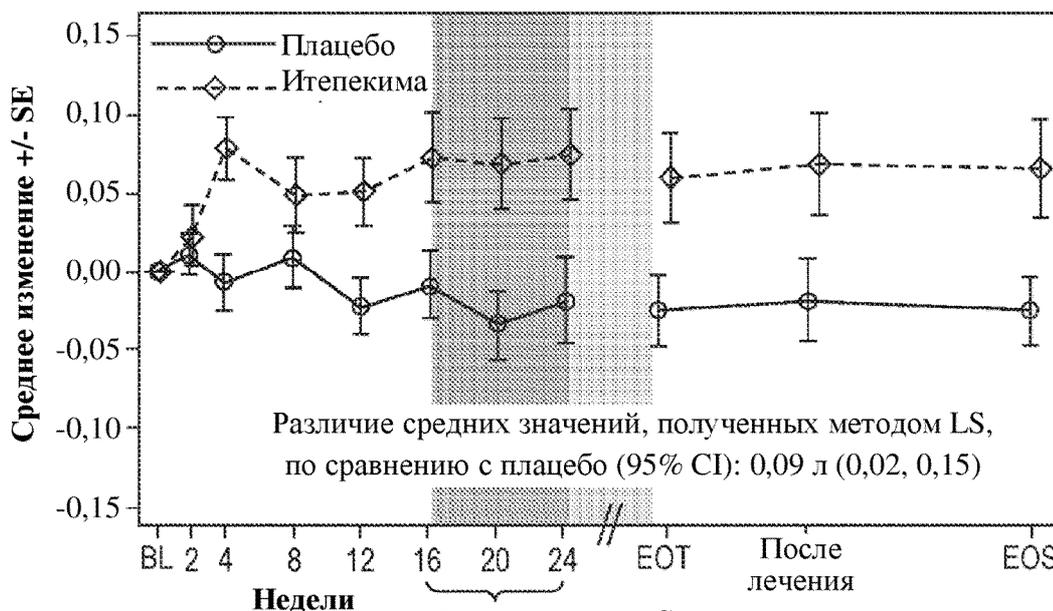
Различие средних значений, полученных методом LS, по сравнению с плацебо (95% CI): 0,06 л (0,01, 0,10)

Недели

Конечная точка: Среднее значение Недели 16-24

Пациенты с приемом ИМП	171	167	169	168	167	161	157	158	171	151	157
Итепекимаб	172	170	172	169	169	162	158	162	172	150	156

Фиг. 57



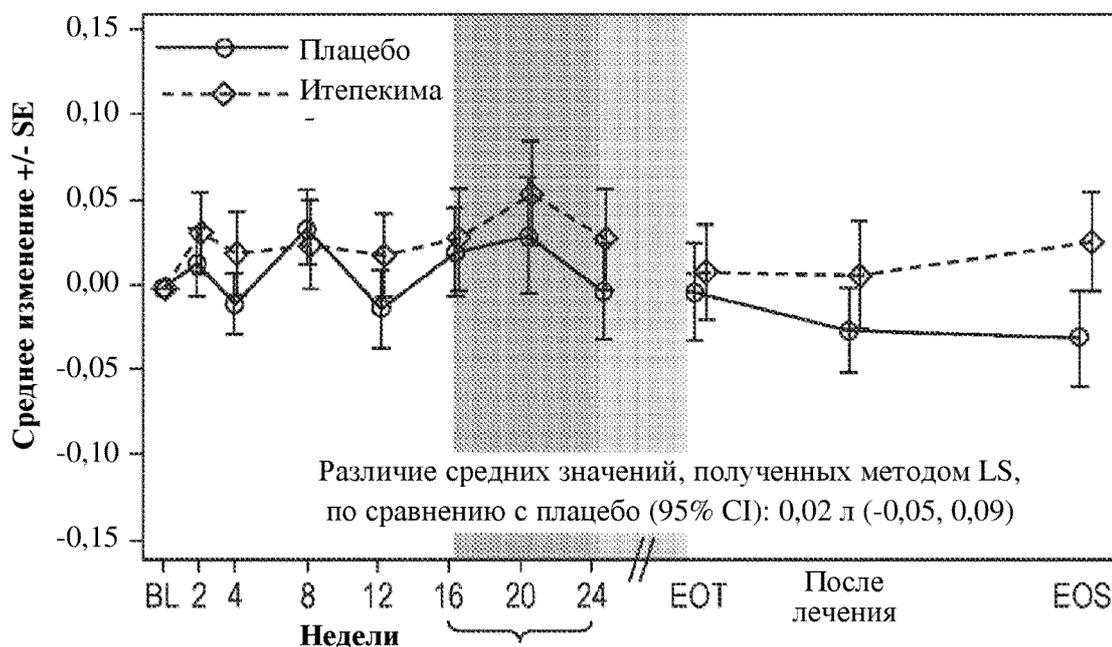
Различие средних значений, полученных методом LS, по сравнению с плацебо (95% CI): 0,09 л (0,02, 0,15)

Недели

Конечная точка: Среднее значение Недели 16-24

Пациенты с приемом ИМП	89	87	88	88	87	84	82	81	89	78	82
Итепекимаб	98	98	97	97	98	95	94	94	98	85	89

Фиг. 58



Пациенты с приемом IMP	Недели										
	BL	2	4	8	12	16	20	24	EOT	После лечения	EOS
Плацебо	82	80	81	80	80	77	75	77	82	73	75
Итепекимаб	74	72	74	72	71	67	64	68	74	65	67

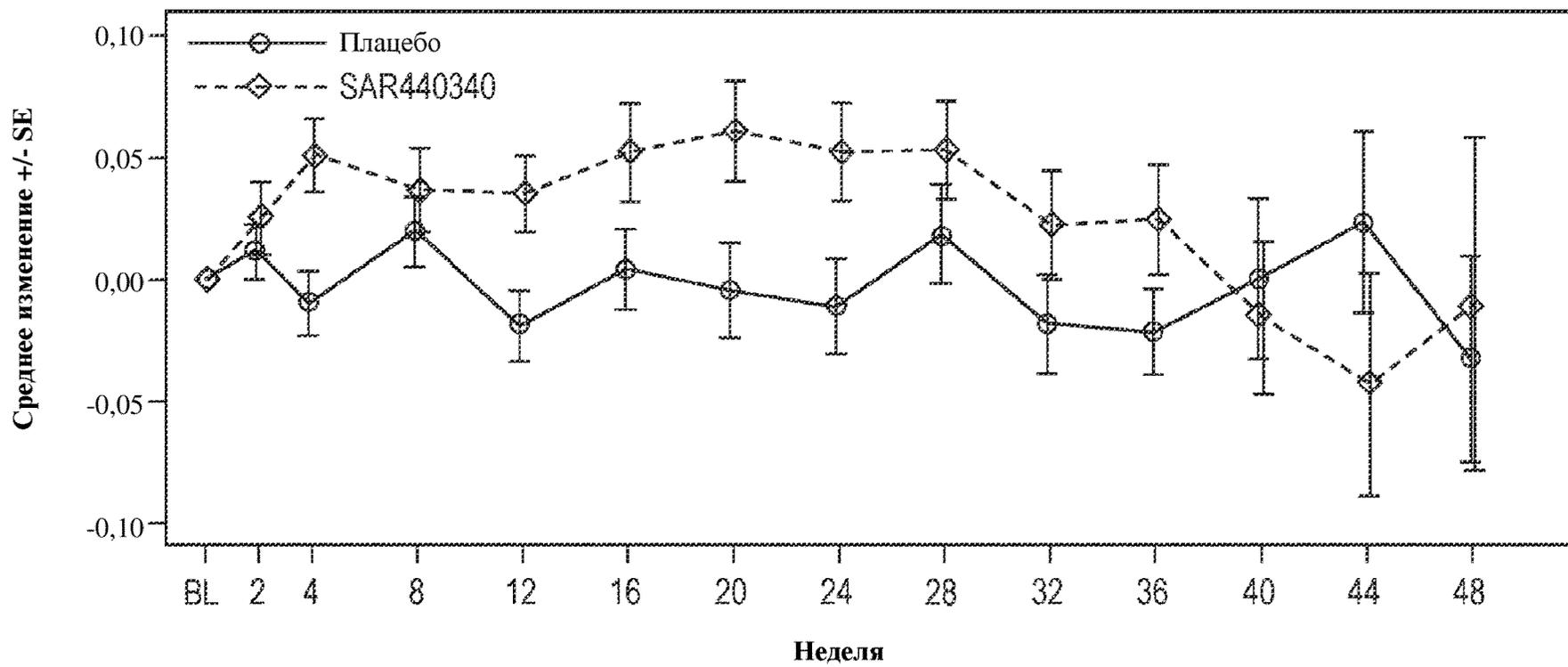
Конечная точка: Среднее значение
Недели 16-24

Фиг. 59

	mITT (n = 343)		mITT с содержанием eos в крови на исходном уровне $\geq 250/\text{мм}^3$ (N = 133)		mITT с содержанием eos в крови на исходном уровне $< 250/\text{мм}^3$ (N = 210)		Курильщики в прошлом в mITT (n = 187)		Активные курильщики в mITT (N = 156)	
	Плацебо (n = 171)	Итепекимаб, 300 мг, q2w (n = 172)	Плацебо (n = 66)	Итепекимаб, 300 мг, q2w (n = 68)	Плацебо (n = 105)	Итепекимаб, 300 мг, q2w (n = 104)	Плацебо (n = 89)	Итепекимаб, 300 мг, q2w (n = 98)	Плацебо, 300 мг, q2w (n = 82)	Итепекимаб, 300 мг, q2w (n = 74)
<i>FEV₁ после приема BD (л)</i>										
Среднее изменение, полученное методом LS, от исходного уровня (SE) на неделю 24	0,02 (0,02)	0,04 (02)	0,03 (0,04)	0,11 (0,03)	0,00 (0,02)	-0,01 (0,02)	0,01 (0,03)	0,07 (0,02)	0,02 (0,03)	0,01 (0,03)
Разл. средних значений, полученных методом LS, по сравнению с плацебо (95% CI) в неделю 24 Номинальное р-значение по сравнению с плацебо	0,02 л (-0,03, 0,07) 0,4551		0,08 л (-0,02, 0,17) 0,1129		-0,02 л (-0,07, 0,04) 0,5218		0,06 л (-0,01, 0,13) 0,0994		-0,01 л (-0,08, 0,06) 0,7005	

65/80

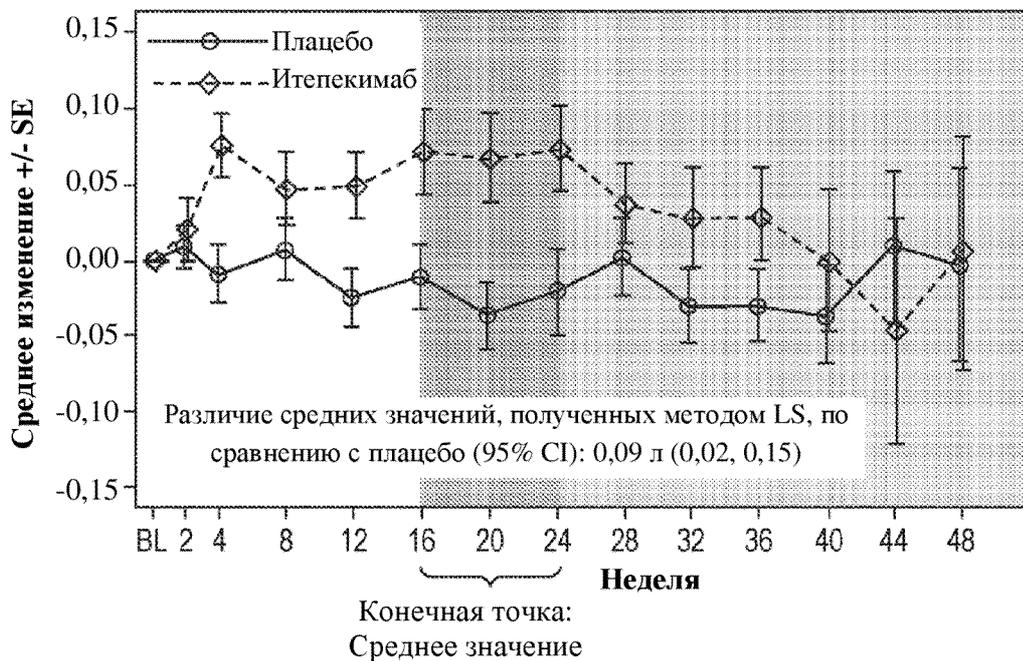
Фиг. 60



Количество субъектов

Плацебо	171	167	169	168	167	161	157	158	144	119	91	54	26	14
SAR440340	172	170	172	169	169	162	158	162	142	119	99	56	31	11

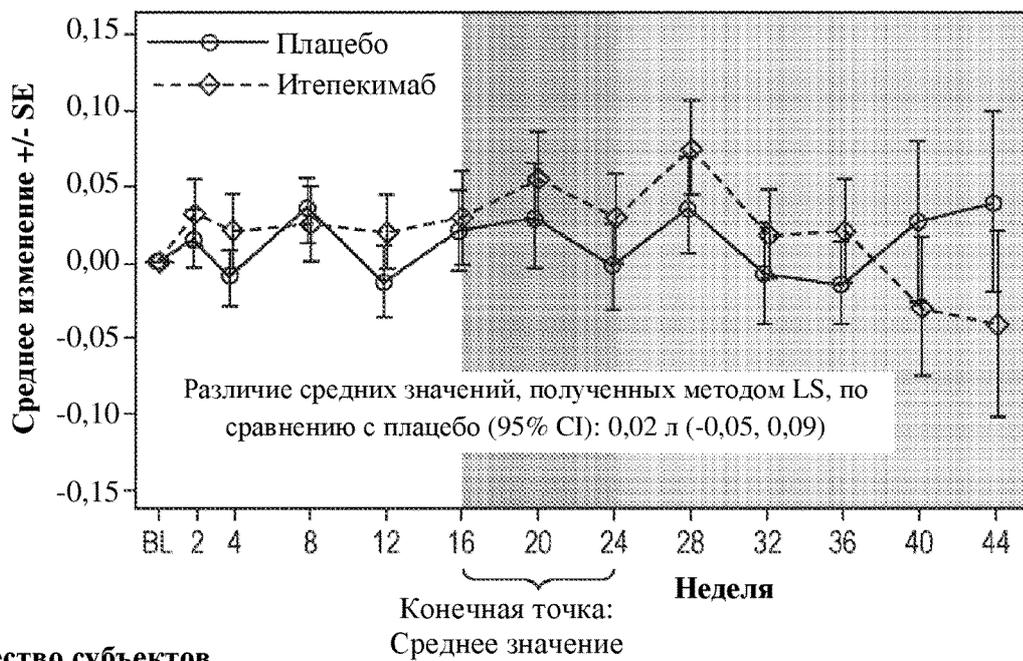
Фиг. 61



Количество субъектов

Плацебо	89	87	88	88	87	84	82	81	72	57	42	23	13	7
SAR440340	98	98	98	97	98	95	94	94	79	63	53	27	15	9

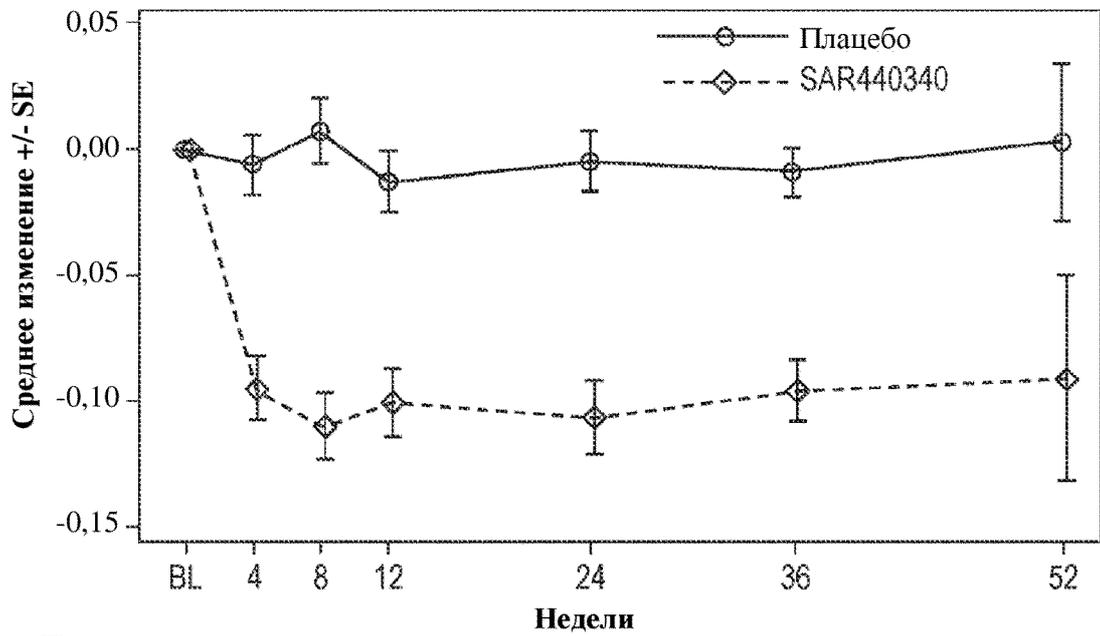
Фиг. 62А



Количество субъектов

Плацебо	82	80	81	80	80	77	75	77	72	62	49	31	13
SAR440340	74	72	74	72	71	67	64	68	63	56	46	28	16

Фиг. 62В

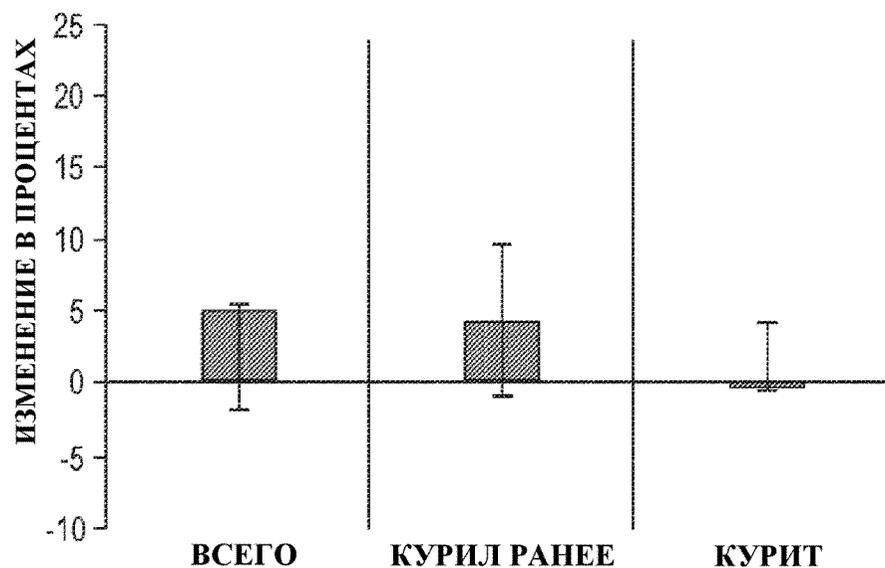
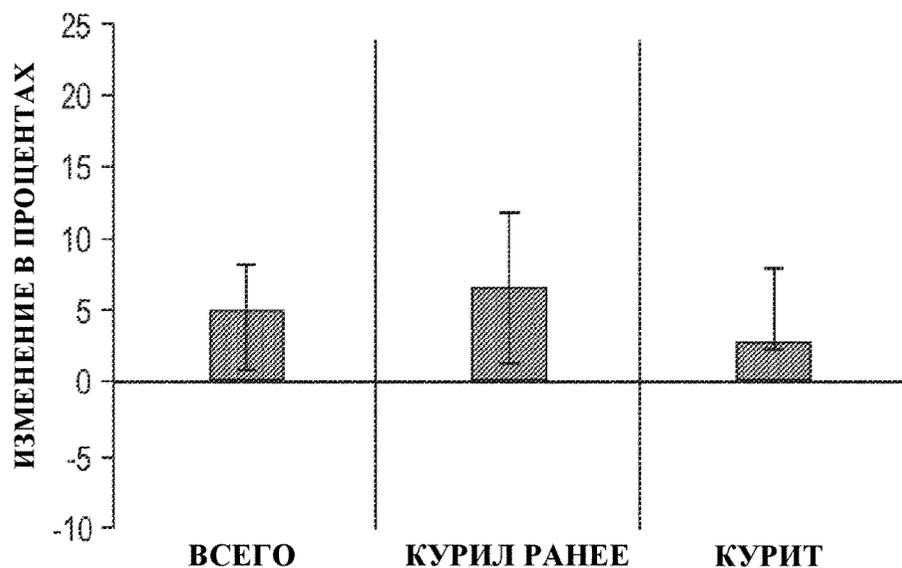


Недели	Пациенты с приемом IMP	Плацебо	SAR440340
BL	171	172	171
4	163	164	164
8	164	170	170
12	167	170	170
24	158	163	163
36	126	124	124
52	17	17	17

Фиг. 63

**FEV1 ДО ПРИЕМА ВД В ВИДЕ % ИЗМЕНЕНИЯ
ПО СРАВНЕНИЮ С РВО, НЕДЕЛИ 16-24**

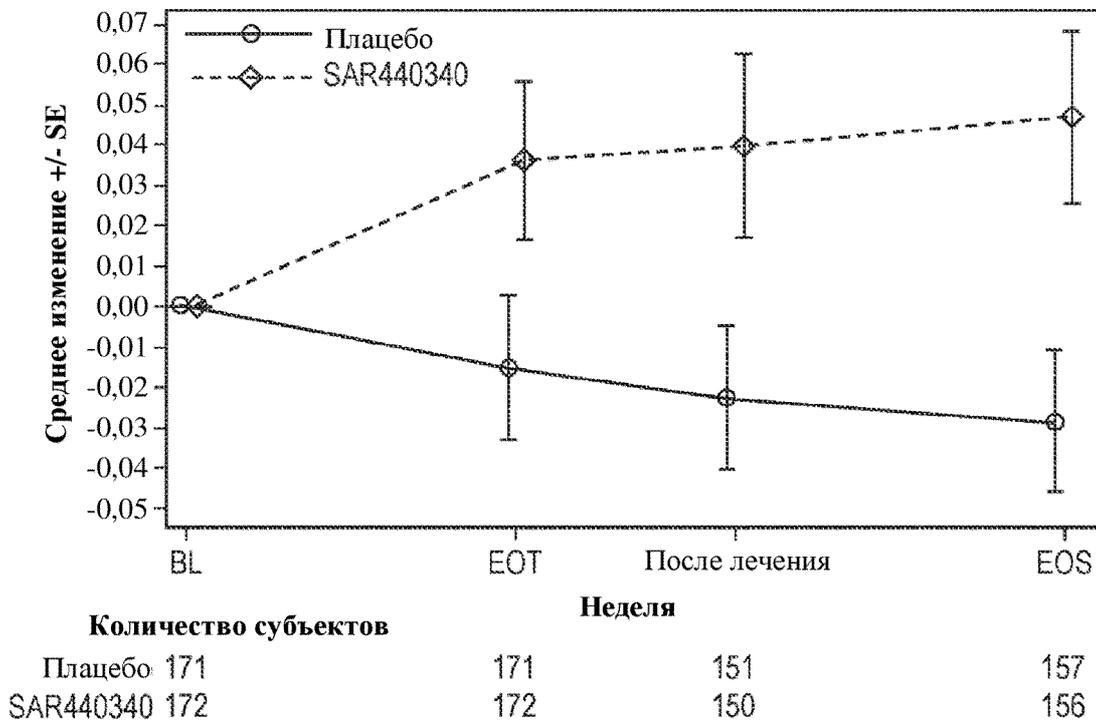
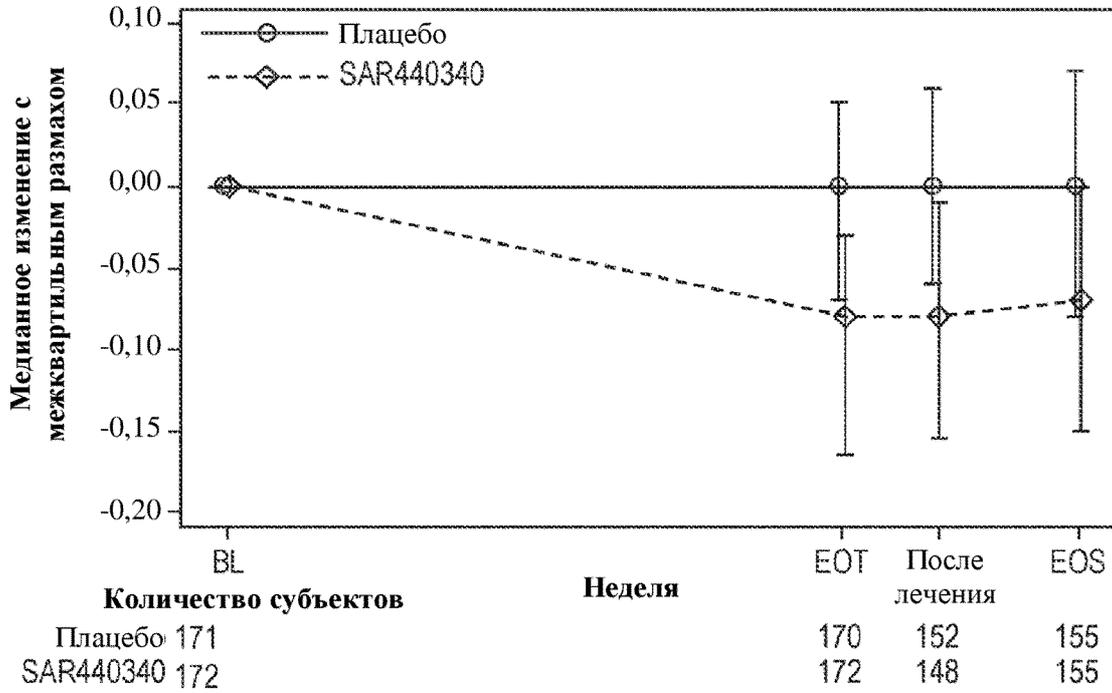
**FEV1 ПОСЛЕ ПРИЕМА ВД В ВИДЕ % ИЗМЕНЕНИЯ
ПО СРАВНЕНИЮ С РВО, НЕДЕЛЯ 24**



Конечная точка	Курение	N	Точечная оценка	95% CI	P
FEV1 до приема ВД в виде % изменения (недели 16-24)	Всего	343	4,63	(0,95, 8,30)	0,0138
FEV1 до приема ВД в виде % изменения (недели 16-24)	Курил ранее	187	6,69	(1,44, 11,94)	0,0128
FEV1 до приема ВД в виде % изменения (недели 16-24)	Курит	156	2,77	(-2,41, 7,95)	0,2929

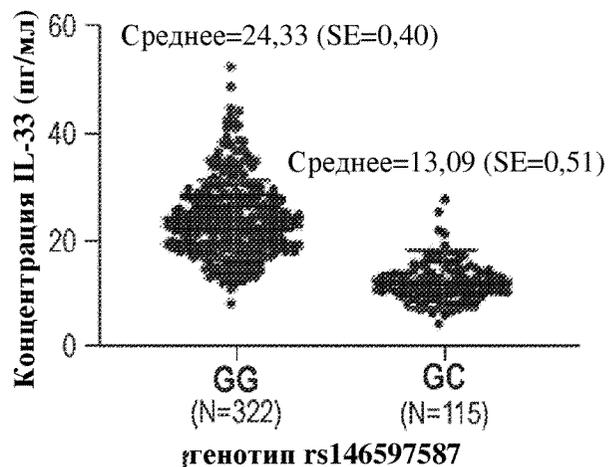
Конечная точка	Курение	N	Точечная оценка	95% CI	P
FEV1 после приема ВД в виде % изменения	Всего	343	1,74	(-0,92, 5,41)	0,3505
FEV1 после приема ВД в виде % изменения	Курил ранее	187	4,21	(-1,19, 9,62)	0,1259
FEV1 после приема ВД в виде % изменения	Курит	156	-0,22	(-5,06, 4,62)	0,9291

Фиг. 64



Фиг. 66

Связь с уровнями белка IL-33 в сыворотке крови



Фиг. 67А

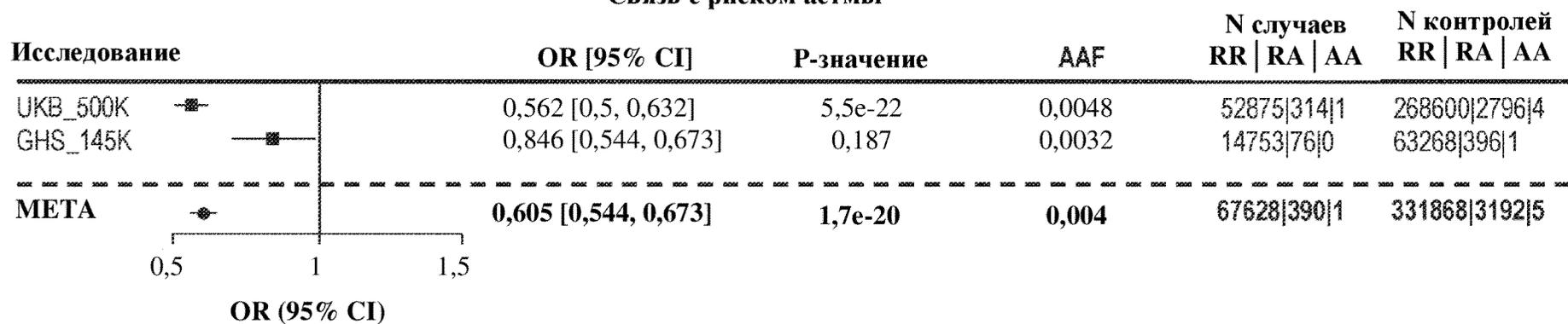
Связь с содержанием эозинофилов в периферической крови

Исследование	Эффект в единицах SD [95% CI]	P-значение	Эффект в клетках/мкл [95% CI]	AAF	N образцов		
					RR	RA	AA
UKB_500K	-0,269 [-0,297, -0,241]	3,9e-78	-31,5 [-34,8, -28,3]	0,0046	444707	4134	7
GHS_145K	-0,219 [-0,3, -0,138]	1,3e-07	-20,0 [-28,6, -11,4]	0,0031	99833	579	1
МЕТА	-0,263 [-0,29, -0,237]	6,3e-84	-30,2 [-33,9, -26,4]	0,0038	544540	4713	8

Эффект в единицах SD (95% CI)

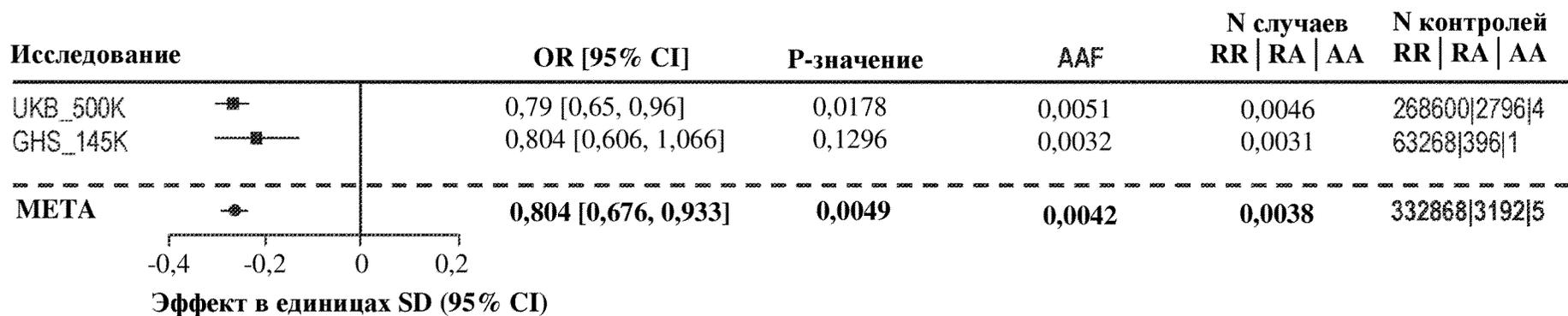
Фиг. 67В

Связь с риском астмы



Фиг. 67С

Связь с риском COPD



Вариант	Заболевание	Исследование	Эффект [LCI, UCI]	P-значение	Частота рабочего аллеля	Кол. случаев с 0 1 2 копиями рабочего аллеля	Кол. контролей с 0 1 2 копиями рабочего аллеля
IL33. rs99296S, 9:6209697:A:G, рабочий аллель A	Эозинофилы	UKB	0,093 [0,089, 0,098]	<5,0e-324	0,253	250553 169542 28753	Н. д.
		GHS	0,057 [0,047, 0,067]	2,8E-29	0,45	57229 37066 6118	Н. д.
		Мета-анализ	0,087 [0,083, 0,091]	<5,0e-324	0,252	307782 206608 34871	Н. д.
	Астма	UKB	1,143 [1,123, 1,164]	9,9E-50	0,252	27986 21282 3922	153524 101291 16585
		GHS	1,073 [1,040, 1,106]	8,2E-06	0,247	8124 5742 963	36527 23200 3938
		Мета-анализ	1,125 [1,108, 1,143]	2,4E-51	0,251	36110 27024 4885	190051 124491 20523
	CORD	UKB	1,044 [1,011, 1,078]	8,3E-03	0,248	6368 4408 738	153524 101291 16585
		GHS	1,007 [0,971, 1,044]	7,0E-01	0,244	6182 4003 653	36527 23200 3938
		Мета-анализ	1,028 [1,003, 1,053]	2,6E-02	0,247	12550 8411 1391	190051 124491 20523
IL1RL1, rs1420101, 2:102341256:C:T, рабочий аллель T	Эозинофилы	UKB	0,067 [0,063, 0,071]	1,1E-248	0,383	170670 212416 65762	Н. д.
		GHS	0,064 [0,055, 0,073]	1,1E-45	0,369	39922 146970 13521	Н. д.
		Мета-анализ	0,067 [0,063, 0,070]	2,5E-292	0,380	210592 259386 79283	Н. д.
	Астма	UKB	1,118 [1,101, 1,136]	9,1E-44	0,381	18892 25652 8646	105193 127740 38467
		GHS	1,089 [1,059, 1,119]	1,3E-09	0,367	5651 7010 2168	25700 29605 8360
		Мета-анализ	1,111 [1,096, 1,126]	3,5E-51	0,379	24543 32662 10814	130893 157345 46827
	COPD	UKB	1,045 [1,016, 1,076]	2,3E-03	0,378	4293 5477 1744	105193 127740 38467
		GHS	1,032 [0,999, 1,066]	5,7E-02	0,365	4244 5144 1450	25700 29605 8360
		Мета-анализ	1,039 [1,017, 1,062]	4,0E-04	0,375	3537 10621 3194	130893 157345 46827

Фиг. 68

Заболевание	Исследование	Анализ оценки в баллах генетического риска (GRS)	Соотношение шансов [LCI, UCI]	P-значение	Кол. случаев (доля от общего количества в анализе)	Кол. контролей (доля от общего количества в анализе)
Астма	UKB	GRS=0 [эталон]	Н. д.	Н. д.	10022	59134
		GRS= 1 по сравнению с GRS=0	1,102 [1,074, 1,131]	1,70E-13	20928 [0,676]	112132 [0,655]
		GRS= 2 по сравнению с GRS=0	1,266 [1,232, 1,301]	8,40E-65	16243 [0,618]	75779 [0,562]
		GRS=3 или 4 по сравнению с GRS=0	1,457 [1,406, 1,509]	5,00E-96	5997 [0,374]	24355 [0,292]
		GRS (тенденция)	1,132 [1,12, 1,143]	3,30E-129	53190	271400
	GHS	GRS=0 [эталон]	Н. д.	Н. д.	3082	14745
		GRS= 1 по сравнению с GRS=0	1,096 [1,044, 1,15]	2,40E-04	6030 [0,662]	26333 [0,641]
		GRS= 2 по сравнению с GRS=0	1,193 [1,132, 1,257]	3,50E-11	4300 [0,582]	17212 [0,539]
		GRS=3 или 4 по сравнению с GRS=0	1,25 [1,164, 1,343]	1,00E-09	1417 [0,315]	5375 [0,267]
	Взяты вместе	GRS (тенденция)	1,079 [1,058, 1,1]	5,50E-14	14829	63665
GRS=0 [эталон]		Н. д.	Н. д.	13104	73879	
GRS= 1 по сравнению с GRS=0		1,101 [1,077, 1,127]	1,10E-16	26958 [0,673]	138465 [0,652]	
GRS= 2 по сравнению с GRS=0		1,252 [1,222, 1,282]	1,30E-74	20543 [0,611]	92991 [0,557]	
GRS=3 или 4 по сравнению с GRS=0		1,414 [1,37, 1,46]	6,70E-102	7414 [0,361]	29730 [0,287]	
GRS (тенденция)		1,121 [1,111, 1,131]	1,90E-139	68019	335065	
COPD	UKB	GRS=0 [эталон]	Н. д.	Н. д.	2354	59134
		GRS= 1 по сравнению с GRS=0	1,049 [0,997, 1,103]	6,70E-02	4690 [0,666]	112132 [0,655]
		GRS= 2 по сравнению с GRS=0	1,107 [1,049, 1,169]	2,30E-04	3356 [0,588]	75779 [0,562]
		GRS=3 или 4 по сравнению с GRS=0	1,135 [1,054, 1,221]	7,60E-04	1114 [0,321]	24355 [0,292]

75/80

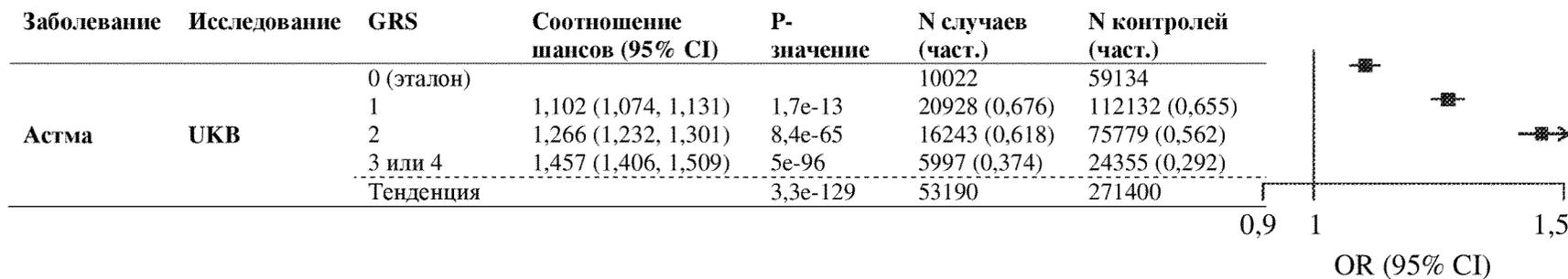
Фиг. 69

		GRS (тенденция)	1,045 [1,024, 1,067]	2,10E-05	11514	271400
	GHS	GRS=0 [эталон]	Н. д.	Н. д.	2449	14745
		GRS= 1 по сравнению с GRS=0	1,012 [0,958, 1,071]	6,60E-01	4450 [0,645]	26333 [0,641]
		GRS= 2 по сравнению с GRS=0	1,032 [0,972, 1,097]	3,00E-01	2988 [0,55]	17212 [0,539]
		GRS=3 или 4 по сравнению с GRS=0	1,08 [0,992, 1,177]	7,60E-02	951 [0,28]	5375 [0,267]
		GRS (тенденция)	1,02 [0,996, 1,044]	1,00E-01	10838	63665
	Взяты вместе	GRS=0 [эталон]	Н. д.	Н. д.	4803	73879
		GRS= 1 по сравнению с GRS=0	1,033 [0,995, 1,072]	9,10E-02	9140 [0,656]	138465 [0,652]
		GRS= 2 по сравнению с GRS=0	1,07 [1,028, 1,113]	9,80E-04	6344 [0,569]	92991 [0,557]
		GRS=3 или 4 по сравнению с GRS=0	1,09 [1,032, 1,152]	2,10E-03	2065 [0,301]	29730 [0,287]
		GRS (тенденция)	1,03 [1,014, 1,046]	1,50E-04	22352	335065

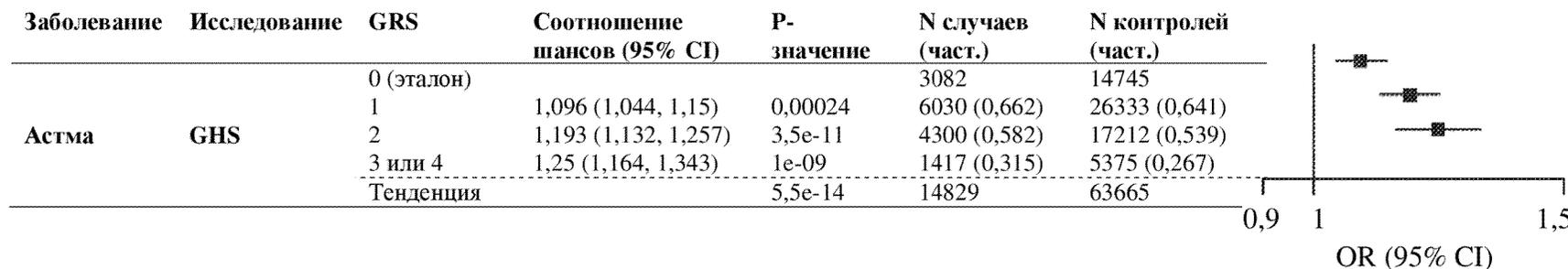
Фиг. 69 (прод.)

Астма

UKB



GHS



Взяты вместе

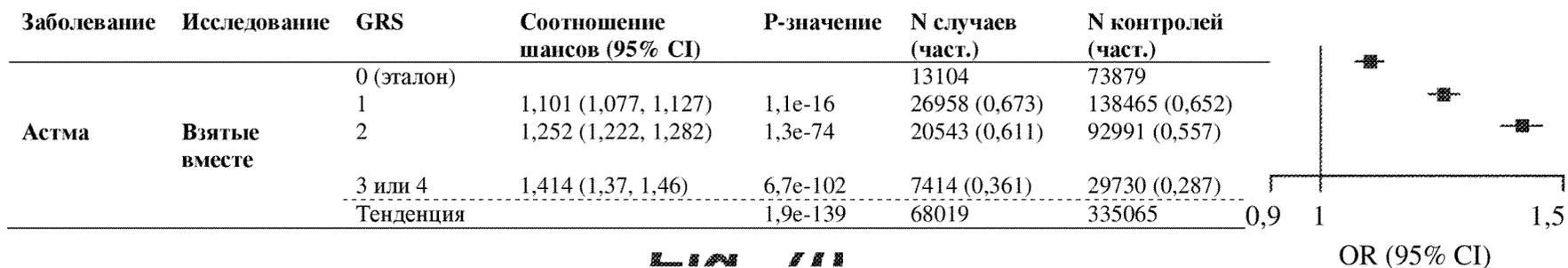


Fig. 70

77/80

COPD

UKB

Заболевание	Исследование	GRS	Соотношение шансов (95% CI)	P-значение	N случаев (част.)	N контролей (част.)
COPD	UKB	0 (эталон)			2354	59134
		1	1,049 (0,997, 1,103)	0,067	4690 (0,655)	112132 (0,655)
		2	1,107 (1,049, 1,169)	0,00023	3356 (0,588)	75779 (0,562)
		3 или 4	1,135 (1,054, 1,221)	0,00076	1114 (0,321)	24355 (0,292)
		Тенденция		2,1e-05	11514	271400

GHS

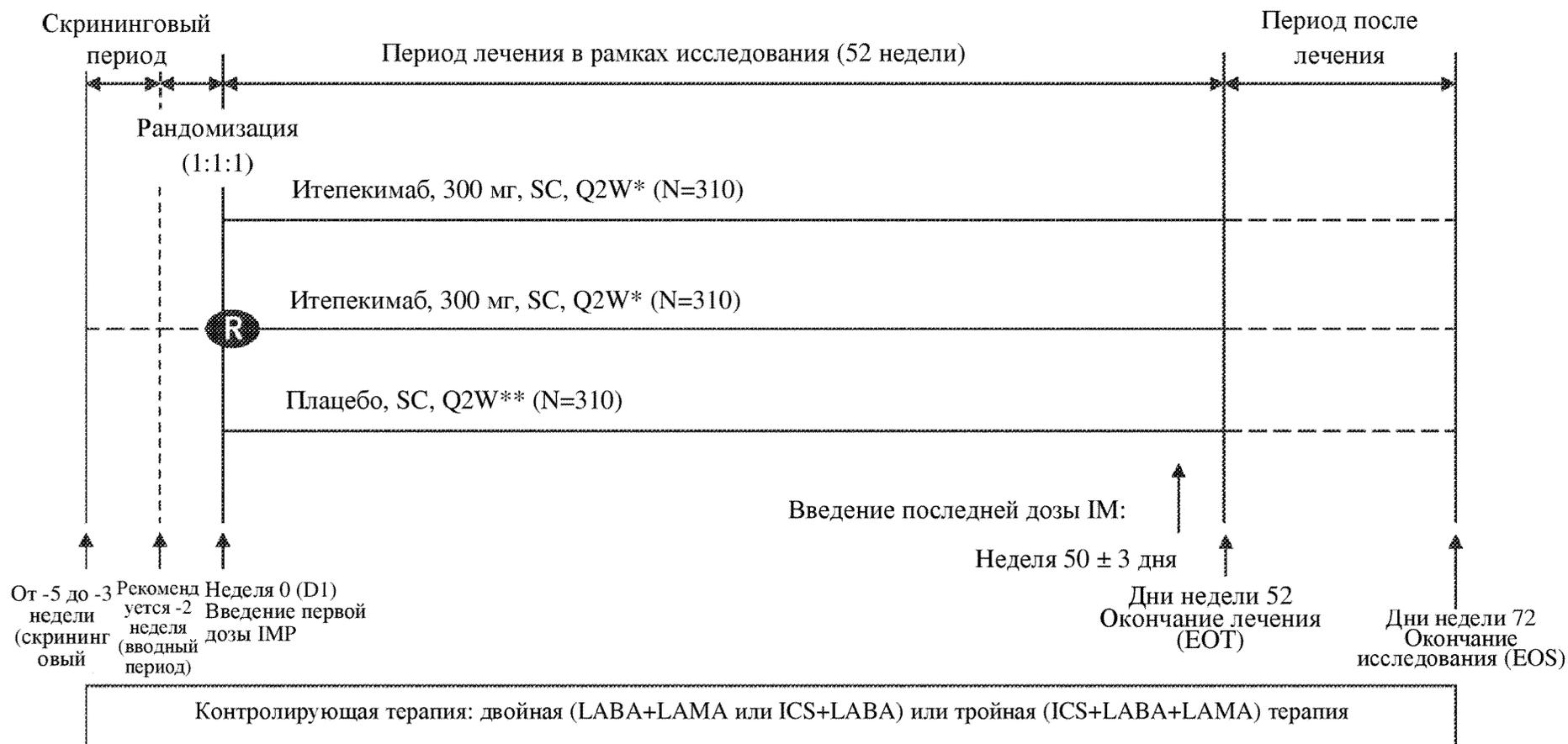
Заболевание	Исследование	GRS	Соотношение шансов (95% CI)	P-значение	N случаев (част.)	N контролей (част.)
COPD	GHS	0 (эталон)			2449	14745
		1	1,012 (0,958, 1,071)	0,66	4450 (0,645)	26333 (0,641)
		2	1,032 (0,972, 1,097)	0,3	2988 (0,55)	17212 (0,539)
		3 или 4	1,08 (0,992, 1,177)	0,076	951 (0,28)	5375 (0,267)
		Тенденция		0,1	10838	63665

Взяты вместе

Заболевание	Исследование	GRS	Соотношение шансов (95% CI)	P-значение	N случаев (част.)	N контролей (част.)
COPD	Взяты вместе	0 (эталон)			4803	73879
		1	1,033 (0,995, 1,072)	0,091	9140 (0,656)	138465 (0,652)
		2	1,07 (1,028, 1,113)	0,00098	6344 (0,569)	92991 (0,557)
		3 или 4	1,09 (1,032, 1,152)	0,0021	2065 (0,301)	29730 (0,287)
		Тенденция		0,00015	22352	335065

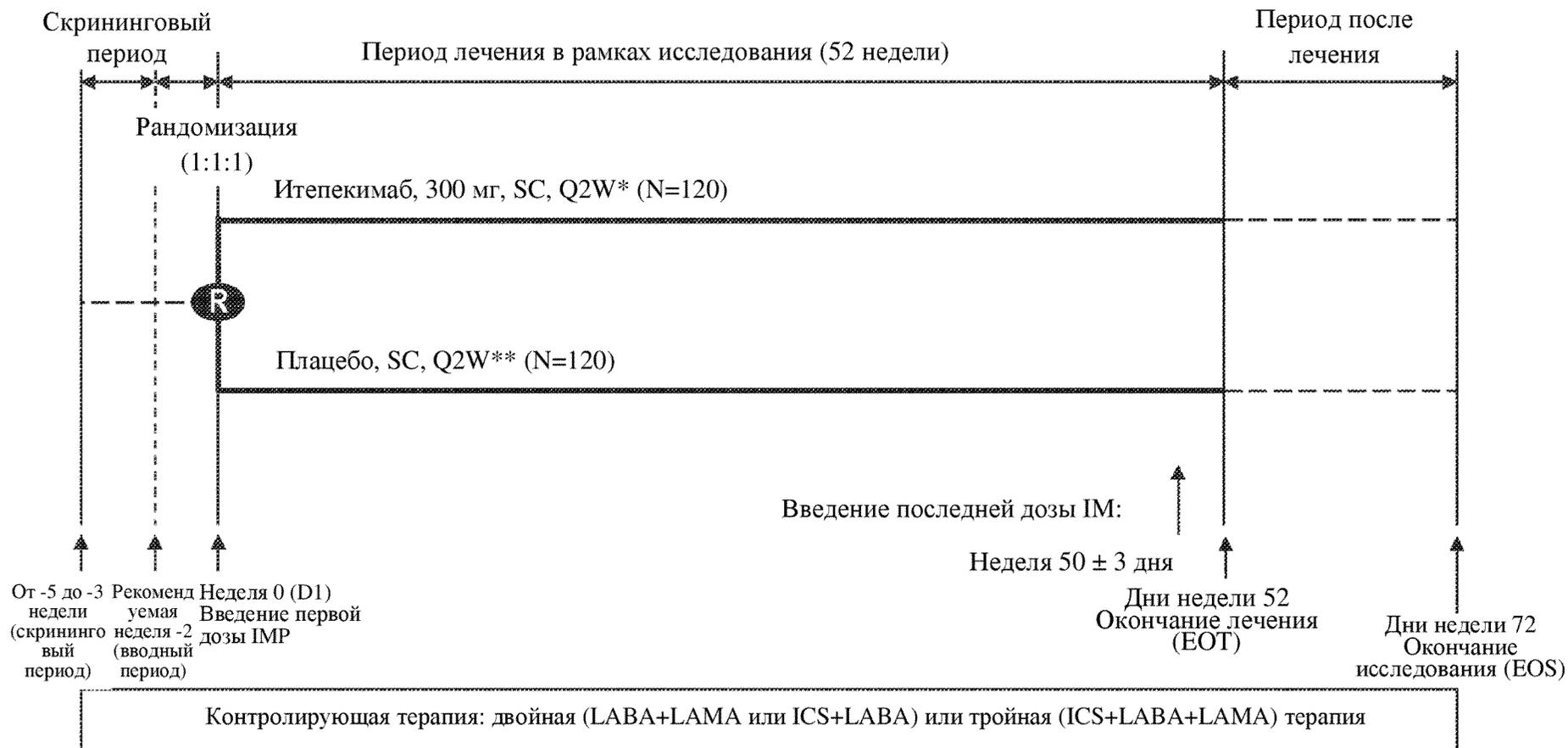
Фиг. 70 (прод.)

78/80



79/80

Фиг. 71



80/80

Фиг. 72