

(12) ОПИСАНИЕ ИЗОБРЕТЕНИЯ К ЕВРАЗИЙСКОЙ ЗАЯВКЕ

(43) Дата публикации заявки
2023.01.25

(51) Int. Cl. *C07K 16/28* (2006.01)
A61P 11/06 (2006.01)
A61K 39/395 (2006.01)

(22) Дата подачи заявки
2021.06.04

(54) СПОСОБЫ ЛЕЧЕНИЯ ТЯЖЕЛОЙ БРОНХИАЛЬНОЙ АСТМЫ У ПАЦИЕНТОВ С НАЗАЛЬНЫМ ПОЛИПОМ

(31) 63/035,021; 62/706,245; 63/112,919

(32) 2020.06.05; 2020.08.06; 2020.11.12

(33) US

(86) PCT/IB2021/054921

(87) WO 2021/245619 2021.12.09

(71) Заявитель:
АстраЗенека АБ (SE)

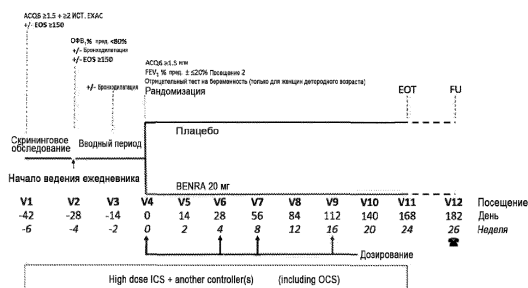
(72) Изобретатель:

**Гарсия Гиль Мария Эстер (ES),
Зангрilli Джеймс (US), Бёрден Энн
(GB), Крейндрлер Джеймс (US)**

(74) Представитель:

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

(57) В изобретении предложены способы снижения числа обострений бронхиальной астмы у пациента с назальным полипом, страдающего астмой, включающие введение пациенту эффективного количества антитела к рецептору интерлейкина-5 (IL-5R) - бенрализумаба - или его антигенсвязывающего фрагмента.



СПОСОБЫ ЛЕЧЕНИЯ ТЯЖЕЛОЙ БРОНХИАЛЬНОЙ АСТМЫ У ПАЦИЕНТОВ С НАЗАЛЬНЫМ ПОЛИПОМ

ПРЕДПОСЫЛКИ ИЗОБРЕТЕНИЯ

[0001] Более 300 миллионов людей в мире страдают бронхиальной астмой. Несмотря на применение бронхорасширяющих средств длительного действия и ингаляционных кортикостероидов, приступы бронхиальной астмы часто приводят к незапланированным посещениям врача, отделений неотложной помощи (ОНП) и госпитализации, они также составляют значительную долю затрат на медицинскую помощь, связанную с астмой. (Masoli M и др. *Allergy* 59: 469-78(2004)).

[0002] Согласно публикациям, продолжительность рецидивов после острого обострения астмы колеблется от 41 до 52% в течение 12 недель, несмотря на использование системных стероидов после выписки (Lederle F и др. *Arch Int Med* 147:2201-03 (1987)). Ведение этих пациентов оказалось проблематичным вследствие либо тяжелого рефрактерного заболевания, либо отсутствия возможности и/или желания соблюдать режим лечения. В одном исследовании пациентов, поступивших в больницу, некоторые из которых имели почти смертельную астму, 50% пациентов не соблюдали режим приема системных кортикостероидов в течение 7 дней после выписки (Krishnan J и др. *AJRCCM* 170: 1281-85 (2004)). Многие факторы могут способствовать несоблюдению предписанного режима, в том числе затруднительный доступ к стандартной медицинской помощи (особенно в бедных районах города), отсутствие образования или понимания своего заболевания, нежелание признавать хроническую природу своего заболевания или отсутствие возможности получать лекарственные препараты.

[0003] Множество данных свидетельствуют о том, что эозинофилы представляют собой клетки, которые в основном и вызывают воспаление дыхательных путей при астме (James A. *Curr Opin Pulm Med* 11(1):1-6 (2005)). Эозинофилия периферической крови (ПК) является фактором риска для рецидива острой астмы (Janson C и Herala M. *Resp Med* 86(2):101-104 (1992)). Для пациентов с эозинофилией периферической крови риск умереть от астмы в 7,4 раза выше (доверительный интервал, 2,8-19,7), чем у пациентов без эозинофилии (Ulrik C и Fredericksen J. *Chest* 108:10-15 (1995)). Результаты вскрытия выявили 2 разных механизма патогенеза воспаления при смертельной астме (Restrepo R and Peters J. *Curr Opin Pulm Med* 14: 13-23 (2008)). Нейтрофильный инфильтрат более выражен у людей, которые умирают внезапно (примерно в течение 2 часов после появления симптомов), в то время как эозинофильный инфильтрат более распространен у людей, которые умирают от более продолжительных кризов астмы. Эозинофилы в мокроте и крови также могут быть повышены у пациентов, поступающих в ОНП с быстро развивающимися симптомами астмы (Bellido-Casado J и др. *Arch Bronconeumol* 46(11): 587-93 (2010)). Терапия, нацеленная на эозинофилы, приводит к снижению числа и тяжести обострений астмы по сравнению с использованием клинических руководств (Green R и др. *Lancet* 360:1715-21 (2002); Haldar P и др. *NEJM* 360:973-84 (2009)).

[0004] Примерно 60% больных хроническим риносинуситом с назальным полипом (НП) страдают бронхиальной астмой, причем частота НП увеличивается с возрастом. Для пациентов с хроническим риносинуситом с НП и тяжелой, устойчивой к стероидам астмой характерны пониженный контроль над астмой и высокий уровень бремени болезни, что отрицательно сказывается на качестве жизни, обусловленном состоянием здоровья (КЖОСЗ). НП часто ассоциируется с тяжелой, устойчивой к стероидам астмой, с увеличенным содержанием эозинофилов в крови (СЭК), обструкцией дыхательных путей, воспалительными клетками, а также снижением контроля над астмой у пациентов с астмой на фоне НП по сравнению с пациентами без НП. Вследствие этого сочетание астмы и НП создает значительные трудности в лечении и существенное бремя болезни, наряду со значительно большим числом обострений астмы в течение года, что отрицательно влияет на качество жизни, связанное со здоровьем (КЖОСЗ), поэтому востребованы новые методы лечения с улучшенным результатом для пациентов.

[0005] Бенрализумаб (MEDI-563) представляет собой гуманизированное моноклональное антитело (mAb), которое связывается с альфа-цепью альфа-рецептора интерлейкина-5 (IL-5R α), последний экспрессируется на эозинофилах и базофилах. Он индуцирует апоптоз данных клеток посредством антителозависимой клеточной цитотоксичности. Однократная внутривенная (IV) доза бенрализумаба, которую вводили взрослым людям с легкой формой астмы, вызывала длительную эозинопению в ПК, вероятно, вследствие воздействий на клетки-предшественники эозинофилов/базофилов в костном мозге, которые экспрессируют мишень (Busse W. и др. *JACI* 125: 1237-1244 e2 (2010)). Помимо этого, однократная доза бенрализумаба значительно снижала уровень эозинофилов в крови у субъектов, которые поступали в отделение неотложной помощи с тяжелым приступом астмы (WO 2013/066780). Бенрализумаб не действует на другие клеточные линии в костном мозге или периферической крови. (Kolbeck R. и др. *JACI* 125:1344-53 (2010)).

[0006] Предыдущие исследования показали, что амбулаторная стратегия, направленная на уменьшение содержания эозинофилов в мокроте, снижает число последующих обострений астмы (Green R и др. *Lancet* 360:1715-21 (2002); Haldar P. и др. *NEJM* 360:973-84 (2009)). Однако исследования не продемонстрировали какой-либо эффект в отношении контроля астмы у пациентов с НП.

[0007] С учетом высокой неудовлетворенной потребности в средствах контроля над астмой и того факта, что некоторых пациенты с астмой страдают от назального полипа, настоящее исследование имело целью изучить влияние бенрализумаба на взрослых субъектов с астмой и назальным полипом.

СУЩНОСТЬ ИЗОБРЕТЕНИЯ

[0008] В данном документе представлены способы снижения ежегодной частоты обострений бронхиальной астмы у пациента, страдающего астмой и назальным полипом. В некоторых аспектах способ снижения ежегодной частоты обострений бронхиальной астмы у пациента с назальным полипом, страдающего астмой, включает введение указанному пациенту,

страдающему астмой, эффективного количества бенрализумаба или его антигенсвязывающего фрагмента.

[0009] В данном документе также предложены способы лечения бронхиальной астмы (далее - астмы). В определенных аспектах способ лечения астмы включает введение пациенту с назальным полипом, страдающему астмой, эффективного количества бенрализумаба или его антигенсвязывающего фрагмента, где содержание эозинофилов в крови пациента до введения составляет не менее 300 клеток/мкл.

[0010] В некоторых аспектах способ лечения астмы включает введение пациенту с назальным полипом, страдающему астмой, эффективного количества бенрализумаба или его антигенсвязывающего фрагмента, где объем форсированного выдоха (ОФВ₁) у пациента до введения составляет менее 80% от прогнозируемого значения.

[0011] В некоторых аспектах способ лечения астмы включает введение по меньшей мере двух доз бенрализумаба или его антигенсвязывающего фрагмента пациенту с назальным полипом, страдающему астмой.

[0012] В некоторых аспектах, предложенных в данном документе способов, введение снижает частоту обострений у пациента. В определенных аспектах введение снижает ежегодную частоту приступов у пациента. В определенных аспектах ежегодная частота приступов после введения бенрализумаба или его антигенсвязывающего фрагмента снижается по меньшей мере на 40%. В определенных аспектах ежегодная частота приступов после введения бенрализумаба или его антигенсвязывающего фрагмента снижается по меньшей мере на 50%. В определенных аспектах ежегодная частота приступов после введения бенрализумаба или его антигенсвязывающего фрагмента снижается по меньшей мере на 60%. В некоторых аспектах оценка по SNOT-22 после введения бенрализумаба или его антигенсвязывающего фрагмента снижается не менее чем на 7 баллов. В некоторых аспектах оценка по SNOT-22 после введения бенрализумаба или его антигенсвязывающего фрагмента снижается не менее чем на 8 баллов.

[0013] В определенных аспектах способов, предложенных в данном документе, астма представляет собой эозинофильную астму. В определенных аспектах содержание эозинофилов в крови пациента составляет не менее 300 клеток/мкл.

[0014] В некоторых аспектах способов, предложенных в данном документе, пациент имеет объем форсированного выдоха (ОФВ₁) менее 80% от прогнозируемого значения до введения. В определенных аспектах балл пациента согласно опроснику по контролю над астмой перед введением составляет по меньшей мере 1,5. В определенных аспектах пациент применяет ингаляционные кортикостероиды (ICS) в высоких дозах. В определенных аспектах пациент применяет агонисты β_2 длительного действия (LABA). В некоторых аспектах у пациента имеется анамнез обострений. В некоторых аспектах анамнез обострений включает по меньшей мере два обострения в течение года, предшествующего введению бенрализумаба или его антигенсвязывающего фрагмента. В определенных аспектах приступы в анамнезе включают не

более шести приступов в год перед введением бенрализумаба или его антигенсвязывающего фрагмента.

[0015] В определенных аспектах способов, предложенных в данном документе, пациенту вводят по меньшей мере две дозы бенрализумаба или его антигенсвязывающего фрагмента.

[0016] В определенных аспектах бенрализумаб или его антигенсвязывающий фрагмент вводят из расчета примерно 30 мг на дозу.

[0017] В определенных аспектах способов, предложенных в данном документе, бенрализумаб или его антигенсвязывающий фрагмент вводят от одного раза в четыре недели до одного раза в двенадцать недель. В некоторых аспектах бенрализумаб или его антигенсвязывающий фрагмент вводят один раз в четыре недели. В определенных аспектах бенрализумаб или его антигенсвязывающий фрагмент вводят один раз в восемь недель. В определенных аспектах бенрализумаб или его антигенсвязывающий фрагмент вводят один раз в четыре недели на протяжении двенадцати недель, а затем один раз в восемь недель.

[0018] В определенных аспектах способов, предложенных в данном документе, бенрализумаб или его антигенсвязывающий фрагмент вводят парентерально. В определенных аспектах бенрализумаб или его антигенсвязывающий фрагмент вводят подкожно.

[0019] В определенных аспектах способов, предложенных в данном документе, бенрализумаб или его антигенсвязывающий фрагмент вводят в дополнение к терапии кортикостероидами.

[0020] В некоторых аспектах способ снижения показателя SNOT-22 у пациента с назальным полипом, страдающего астмой, включает введение указанному пациенту, страдающему астмой, 30 мг бенрализумаба или его антигенсвязывающего фрагмента, при этом содержание эозинофилов в крови пациента до введения составляет не менее 300 клеток/мкл. В определенных аспектах 30 мг бенрализумаба вводят один раз в четыре недели. В некоторых аспектах 30 мг бенрализумаба вводят один раз каждые восемь недель. В определенных аспектах 30 мг бенрализумаба вводят один раз в четыре недели на протяжении двенадцати недель, а затем один раз в восемь недель. В некоторых аспектах введение является подкожным.

[0021] В некоторых аспектах способ лечения астмы у пациента с назальным полипом, страдающего астмой, включает введение данному пациенту 30 мг бенрализумаба или его антигенсвязывающего фрагмента, при этом содержание эозинофилов в крови пациента до введения составляет не менее 150 клеток/мкл. В определенных аспектах 30 мг бенрализумаба вводят один раз в четыре недели. В некоторых аспектах 30 мг бенрализумаба вводят один раз каждые восемь недель. В определенных аспектах 30 мг бенрализумаба вводят один раз в четыре недели на протяжении двенадцати недель, а затем один раз в восемь недель. В некоторых аспектах введение является подкожным.

[0022] В некоторых аспектах способов, представленных в настоящем документе, у пациента снижается показатель по респираторному опроснику б-цы св. Георгия (SGRQ). В некоторых аспектах способов, представленных в настоящем документе, показатели SNOT-22,

SGRQ и ACQ-6 пациента снижаются, а ОФВ у пациента увеличивается. В некоторых аспектах способов, представленных в настоящем документе, показатель SNOT-22 у пациента снижается не менее чем на 8,9. В некоторых аспектах способов, представленных в настоящем документе, показатель SGRQ у пациента снижается не менее чем на 4 единицы, показатель ACQ у пациента снижается не менее чем на 0,5, ОФВ у пациента повышается не менее чем на 200 мл и/или введение предотвращает обострения астмы в течение по меньшей мере 24 недель после первого введения. В некоторых аспектах способов, представленных в настоящем документе, показатель SGRQ у пациента снижается не менее чем на 4 единицы, показатель ACQ у пациента снижается не менее чем на 0,5, ОФВ у пациента повышается не менее чем на 200 мл и введение предотвращает обострения астмы в течение по меньшей мере 24 недель после первого введения.

[0023] В некоторых аспектах предложенных способов введение бенрализумаба или его антигенсвязывающего фрагмента приводит к снижению частоты обострений астмы, общего балла респираторного опросника б-цы св. Георгия (SGRQ), ОФВ₁, баллов по опроснику для оценки контроля над симптомами астмы (ACQ-6) и баллы по тесту для оценки исхода болезней носа и околоносовых пазух (SNOT-22), как показано на фигурах 2-7.

[0024] В некоторых аспектах предложенных способов введение бенрализумаба или его антигенсвязывающего фрагмента приводит к снижению частоты обострений астмы, общего балла респираторного опросника б-цы св. Георгия (SGRQ), ОФВ₁, баллов по опроснику для оценки контроля над симптомами астмы (ACQ-6) и баллы по тесту для оценки исхода болезней носа и околоносовых пазух (SNOT-22), как показано в Примерах 1-2.

КРАТКОЕ ОПИСАНИЕ ГРАФИЧЕСКИХ МАТЕРИАЛОВ

[0025] На **Фигуре 1** показан план исследования.

[0026] На **Фигуре 2** показано годовое снижение AER у пациентов в группе бенрализумаба по сравнению с пациентами в группе плацебо.

[0027] На **Фигуре 3** показано улучшение по сравнению с исходным уровнем общего балла по респираторному опроснику б-цы св. Георгия (SGRQ), ОФВ₁ и оценки по опроснику для оценки контроля над симптомами астмы (ACQ-6) у пациентов, получавших бенрализумаб по сравнению с плацебо.

[0028] На **Фигуре 4** показано общее клиническое впечатление об изменении (CGI-C) и общее впечатление пациента об изменении (PGI-C) в конце лечения по типу улучшения. Субъекта как ответившего на лечение определяли по оценке «очень значительное улучшение» или «значительное улучшение» по шкале CGI-C или PGI-C.

[0029] На **Фигуре 5** показаны улучшения в оценке преобладающих симптомов и нарушений функции (PSIA) по сравнению с исходным уровнем на основе наивысшего по рейтингу и среднего из трех наивысших по рейтингу симптомов/нарушений. Оценка среднего изменения по сравнению с исходным уровнем в каждый момент времени в PSIA для (А) симптома/нарушения функции с наивысшим рейтингом и (В) среднего значения трех наивысших по рейтингу симптомов/нарушений функции в группе бенрализумаба по сравнению с группой плацебо с

использованием анализа повторных измерений. Изменение по сравнению с исходным уровнем (А) симптома/нарушения функции с наивысшим рейтингом и (В) среднего балла PSIA трех наивысших по рейтингу симптомов/нарушений функции.

[0030] На Фигуре 6 показана форест-диаграмма влияния фактора исходного уровня на частоту обострений астмы (AER), общий балл по респираторному опроснику б-цы св. Георгия (SGRQ), оценку по опроснику для оценки контроля над симптомами астмы (ACQ-6) и ОФВ₁ в случае бенрализумаба для общей популяции, получающей лечение.

[0031] На Фигуре 7 показано улучшение по сравнению с исходным уровнем согласно тесту для оценки исхода болезней носа и околоносовых пазух (SNOT-22) для пациентов, получавших бенрализумаб, по сравнению с плацебо (в дополнительном исследовании НП). Средние общие баллы SNOT-22 на исходном уровне были одинаковыми для обеих групп лечения.

[0032] На Фигуре 8 показан процент пациентов, ответивших на лечение на основе увеличения SNOT-22, частоты обострений астмы (AER), респираторного опросника б-цы св. Георгия (SGRQ), объема форсированного выдоха за 1 секунду (ОФВ₁) и опросника для оценки контроля над симптомами астмы (ACQ-6).

[0033] На Фигуре 9 показан процент пациентов с полным ответом.

ПОДРОБНОЕ ОПИСАНИЕ ИЗОБРЕТЕНИЯ

[0034] Следует отметить, что форма единственного числа относится к одному или нескольким таким объектам; например, подразумевается, что «антитело к IL-5α» представляет собой одно или несколько антител к IL-5α. В связи с этим формы единственного числа, выражения «один или несколько», «по меньшей мере один» и «не менее одного» в данном документе могут быть использованы взаимозаменяемо.

[0035] В настоящем документе предложены способы уменьшения обострений астмы. Представленные способы включают введение эффективного количества бенрализумаба или его антигенсвязывающего фрагмента.

[0036] Информацию, касающуюся бенрализумаба (или его фрагментов), для применения в способах, предложенных в данном документе, можно найти в публикации заявки на патент США № US 2010/0291073 A1, раскрытие которой включено в данный документ во всей ее полноте ссылкой. Бенрализумаб и его антигенсвязывающие фрагменты для применения в способах, предложенных в данном документе, содержат тяжелую цепь и легкую цепь, или переменную область тяжелой цепи и переменную область легкой цепи. В дополнительном аспекте бенрализумаб или его антигенсвязывающий фрагмент для применения в способах, предложенных в данном документе, содержит любую из аминокислотных последовательностей SEQ ID NO: 1-4. В конкретном аспекте бенрализумаб или его антигенсвязывающий фрагмент для применения в способах, предложенных в данном документе, содержит переменную область легкой цепи, содержащую аминокислотную последовательность SEQ ID NO:1, и переменную область тяжелой цепи, содержащую аминокислотную последовательность SEQ ID NO:3. В конкретном аспекте бенрализумаб или его антигенсвязывающий фрагмент для применения в способах, предложенных в

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

[0037] В определенных аспектах пациенту, испытывающему симптомы астмы, в кабинете врача или отделении неотложной помощи вводят бенрализумаб или его антигенсвязывающий фрагмент. С учетом способности бенрализумаба снижать или сокращать содержание эозинофилов на период до 12 недель или более (см. US 2010/0291073), бенрализумаб или его антигенсвязывающий фрагмент можно вводить только один раз или время от времени, при этом это будет продолжать приносить пользу пациенту благодаря снижению числа приступов. В дополнительных аспектах пациенту вводят дополнительные последующие дозы. Последующие дозы можно вводить с различными интервалами в зависимости от возраста, веса пациента, способности соблюдать указания врача, результатов клинического обследования, содержания эозинофилов (содержание эозинофилов в крови или мокроте), показателя эозинофильного катионного белка (ECP), показателя происходящего от эозинофилов нейротоксина (EDN), показателя главного основного белка (MBP) и других факторов, в том числе мнения лечащего врача. Интервалы между дозами могут представлять собой каждые 4 недели, каждые 5 недель, каждые 6 недель, каждые 8 недель, каждые 10 недель, каждые 12 недель или более продолжительные интервалы. В определенных аспектах интервалы между дозами могут представлять собой 4 недели, 8 недель или 12 недель. В определенных аспектах пациенту, страдающему астмой, вводят однократную дозу или первую дозу сразу после того, как пациент поступает с обострением, например, обострением легкой, умеренной или тяжелой степени. Например, бенрализумаб или его антигенсвязывающий фрагмент можно вводить во время поступления в клинику или больницу или, в случае обострений очень тяжелой степени, не позднее 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7 или более суток, например, 7 суток от острого приступа, обеспечивая возможность стабилизации симптомов пациента до введения бенрализумаба.

[0038] В некоторых вариантах осуществления пациенту вводят по меньшей мере две дозы бенрализумаба или его антигенсвязывающего фрагмента. В некоторых вариантах осуществления пациенту вводят по меньшей мере три дозы, по меньшей мере четыре дозы, по меньшей мере пять

доз, по меньшей мере шесть доз или по меньшей мере семь доз. В некоторых вариантах осуществления бенрализумаб или его антигенсвязывающий фрагмент вводят в течение четырех недель, в течение восьми недель, в течение двенадцати недель, в течение двадцати четырех недель или в течение года.

[0039] Количество бенрализумаба или его антигенсвязывающего фрагмента, подлежащего введению пациенту, будет зависеть от различных параметров, таких как возраст, вес пациента, результат клинического обследования, содержание эозинофилов (эозинофилы в крови или мокроте), показатель эозинофильного катионного белка (ECP), показатель происходящего от эозинофилов нейротоксина (EDN), показатель главного основного белка (MBP) и другие факторы, в том числе мнение лечащего врача. В определенных аспектах доза или интервал между дозами не зависят от уровня эозинофилов.

[0040] В определенных аспектах пациенту вводят одну или несколько доз бенрализумаба или его антигенсвязывающего фрагмента, где доза составляет от примерно 2 мг до примерно 100 мг, например, от примерно 20 мг до примерно 100 мг или от примерно 30 мг до примерно 100 мг. В определенных конкретных аспектах пациенту вводят одну или несколько доз бенрализумаба или его антигенсвязывающего фрагмента, где доза составляет примерно 20 мг, примерно 30 мг, примерно 40 мг, примерно 50 мг, примерно 60 мг, примерно 70 мг, примерно 80 мг, примерно 90 мг или примерно 100 мг. В некоторых вариантах осуществления доза составляет примерно 20 мг. В некоторых вариантах осуществления доза составляет примерно 30 мг. В некоторых вариантах осуществления доза составляет примерно 100 мг.

[0041] В определенных аспектах введение бенрализумаба или его антигенсвязывающего фрагмента согласно способам, предусмотренным в данном документе, осуществляют посредством парентерального введения. Например, бенрализумаб или его антигенсвязывающий фрагмент можно вводить путем внутривенного вливания или путем подкожной инъекции.

[0042] В определенных аспектах бенрализумаб или его антигенсвязывающий фрагмент вводят согласно способам, предложенным в данном документе, в комбинации или в сочетании с дополнительными видами терапии астмы. Такие методы терапии включают без ограничения терапию ингаляционными кортикостероидами, лечение бронходилататорами длительного действия или кратковременного действия, подачу кислорода или другие стандартные методы терапии, описываемые, например, в руководстве Национальной образовательной и превентивной программы по бронхиальной астме (NAEPP). В определенных аспектах применение способов, предложенных в данном документе, т.е. ведение бенрализумаба или его антигенсвязывающего фрагмента пациенту, страдающему астмой, с приступами в анамнезе, служит в качестве вспомогательной терапии в ситуациях недостаточного соблюдения требований стандартных форм ведения астмы.

[0043] Способы, предусмотренные в данном документе, могут значительно снижать число обострений астмы. Снижение можно измерить на основе прогнозируемого значения ожидаемого числа обострений, основанного на большой популяции пациентов или основанного на индивидуальном числе обострений в анамнезе пациента. В определенных аспектах популяция

пациентов представляет собой пациентов, имевших ≥ 2 обострения, требующих пульс-терапии системными кортикостероидами, за прошедший год. В определенных аспектах популяция пациентов представляет собой пациентов, имевших ≥ 2 обострения, требующих пульс-терапии системными кортикостероидами, за прошедший год, и ≤ 6 обострений, требующих пульс-терапии системными кортикостероидами, за прошедший год. В определенных аспектах популяция пациентов представляет собой пациентов, содержание эозинофилов у которых составляет не менее 300 клеток/мкл.

[0044] В определенных аспектах применение способов, предложенных в данном документе, т.е. введение бенрализумаба или его антигенсвязывающего фрагмента, обеспечивает снижение числа обострений, перенесенных пациентом в течение 24-недельного периода после введения бенрализумаба или его антигенсвязывающего фрагмента, по сравнению с числом обострений, ожидаемых в соответствии с анамнезом пациента, по сравнению со средним числом обострений, ожидаемых в сравнимой популяции пациентов, или по сравнению со сравнимой популяцией, которую лечили с помощью плацебо на протяжении такого же периода. В определенных аспектах пациент может получать последующие дозы бенрализумаба или его антигенсвязывающего фрагмента с периодическими интервалами, например, каждые 4 недели, каждые 5 недель, каждые 6 недель, каждые 8 недель, каждые 12 недель или в соответствии с графиком, основанным на возрасте, весе пациента, способности соблюдать указания врача, результатах клинического обследования, количестве эозинофилов (эозинофилов в крови или мокроте), показателе эозинофильного катионного белка (ECP), показателе происходящего от эозинофилов нейротоксина (EDN), показателе главного основного белка (MBP) и других факторах, в том числе мнении лечащего врача. Применение способов, предложенных в данном документе, может снижать частоту приступов на 10%, 20%, 30%, 35%, 40%, 45%, 50%, 55%, 60%, 65%, 70%, 75%, 80%, 85%, 90%, 95% или 100% в течение периода 24 недель.

В других аспектах применение способов, предложенных в данном документе, т.е. введения бенрализумаба или его антигенсвязывающего фрагмента пациенту, страдающему астмой, снижает число приступов, которые испытывает пациент в течение периода 52 недель (т.е. годовую частоту приступов), после введения бенрализумаба или его антигенсвязывающего фрагмента по сравнению с числом приступов, ожидаемых в соответствии с анамнезом пациента, по сравнению со средним числом приступов, ожидаемых в сравнимой популяции пациентов, или по сравнению со сравнимой популяцией, которую лечили с помощью плацебо на протяжении такого же периода времени. В определенных аспектах пациент может получать последующие дозы бенрализумаба или его антигенсвязывающего фрагмента с периодическими интервалами, например, каждые 4 недели, каждые 5 недель, каждые 6 недель, каждые 8 недель, каждые 12 недель или в соответствии с графиком, основанным на возрасте, весе пациента, способности соблюдать указания врача, результатах клинического обследования, количестве эозинофилов (эозинофилов в крови или мокроте), показателе эозинофильного катионного белка (ECP), показателе происходящего от эозинофилов нейротоксина (EDN), показателе главного основного белка (MBP) и других факторах,

в том числе мнению лечащего врача. В определенных аспектах интервал представляет собой 4 недели, 8 недель или 12 недель. Применение способов, предложенных в данном документе, может снижать годовое число приступов на 10%, 20%, 30%, 35%, 40%, 45%, 50%, 55%, 60%, 65%, 70%, 75%, 80%, 85%, 90%, 95% или 100%.

[0046] В некоторых аспектах использование способов, предложенных в данном документе, т.е. введения бенрализумаба или его антигенсвязывающего фрагмента больному астмой, снижает годовую частоту обострений, увеличивает объем форсированного выдоха (ОФВ₁), улучшает показатель согласно опроснику по астме (например, опроснику для оценки контроля над симптомами астмы (ACQ)), улучшает общий показатель по респираторному опроснику б-цы св. Георгия (SGRQ) и/или улучшает показатель теста для оценки исхода болезней носа и околоносовых пазух (SNOT-22).

[0047] В некоторых аспектах использование способов, предложенных в данном документе, т.е. введение бенрализумаба или его антигенсвязывающего фрагмента пациенту, страдающему астмой (например, пациенту с тяжелой эозинофильной астмой и с назальными полипами в анамнезе), снижает показатель SNOT-22 у пациента, например, не менее чем на 8,9 балла. В некоторых аспектах использование способов, предложенных в данном документе, т.е. введение бенрализумаба или его антигенсвязывающего фрагмента пациенту, страдающему астмой (например, пациенту с тяжелой эозинофильной астмой и с назальными полипами в анамнезе), снижает показатель SNOT-22 у пациента, например, не менее чем на 8,9 балла, и снижает частоту обострений астмы у пациента (например, предотвращает обострение астмы у пациента в течение по меньшей мере 24 недель после первого введения). В некоторых аспектах использование способов, предложенных в данном документе, т.е. введение бенрализумаба или его антигенсвязывающего фрагмента пациенту, страдающему астмой (например, пациенту с тяжелой эозинофильной астмой и с назальными полипами в анамнезе), снижает показатель SNOT-22 у пациента, например, не менее чем на 8,9 балла, и снижает показатель SGRQ у пациента, например, не менее чем на 4 балла. В некоторых аспектах использование способов, предложенных в данном документе, т.е. введение бенрализумаба или его антигенсвязывающего фрагмента пациенту, страдающему астмой (например, пациенту с тяжелой эозинофильной астмой и с назальными полипами в анамнезе), снижает показатель SNOT-22 у пациента, например, не менее чем на 8,9 балла, и повышает ОФВ у пациента, например, не менее чем на 200 мл. В некоторых аспектах использование способов, предложенных в данном документе, т.е. введение бенрализумаба или его антигенсвязывающего фрагмента пациенту, страдающему астмой (например, пациенту с тяжелой эозинофильной астмой и с назальными полипами в анамнезе), снижает показатель SNOT-22 у пациента, например, не менее чем на 8,9 балла, и снижает показатель ACQ у пациента, например, не менее чем на 0,5 балла.

[0048] В некоторых аспектах использование способов, предложенных в данном документе, т.е. введение бенрализумаба или его антигенсвязывающего фрагмента пациенту, страдающему астмой (например, пациенту с тяжелой эозинофильной астмой и с назальными полипами в анамнезе), снижает показатель SNOT-22 у пациента, например, не менее чем на 8,9 балла, снижает

первого введения). В некоторых аспектах использование способов, предложенных в данном документе, т.е. введение бенрализумаба или его антигенсвязывающего фрагмента пациенту, страдающему астмой (например, пациенту с тяжелой эозинофильной астмой и с назальными полипами в анамнезе), снижает показатель SNOT-22 у пациента, например, не менее чем на 8,9 балла, повышает ОФВ у пациента, например, не менее чем на 200 мл, снижает показатель ACQ у пациента, например, не менее чем на 0,5 балла, и снижает показатель SGRQ у пациента, например, не менее чем на 4 балла. В некоторых аспектах использование способов, предложенных в данном документе, т.е. введение бенрализумаба или его антигенсвязывающего фрагмента пациенту, страдающему астмой (например, пациенту с тяжелой эозинофильной астмой и с назальными полипами в анамнезе), снижает показатель SNOT-22 у пациента, например, не менее чем на 8,9 балла, повышает ОФВ у пациента, например, не менее чем на 200 мл, снижает показатель ACQ у пациента, например, не менее чем на 0,5 балла, и снижает частоту обострений астмы у пациента (например, предотвращает обострение астмы у пациента в течение по меньшей мере 24 недель после первого введения). В некоторых аспектах использование способов, предложенных в данном документе, т.е. введение бенрализумаба или его антигенсвязывающего фрагмента пациенту, страдающему астмой (например, пациенту с тяжелой эозинофильной астмой и с назальными полипами в анамнезе), снижает показатель SNOT-22 у пациента, например, не менее чем на 8,9 балла, повышает ОФВ у пациента, например, не менее чем на 200 мл, снижает показатель SGRQ у пациента, например, не менее чем на 4 балла, и снижает частоту обострений астмы у пациента (например, предотвращает обострение астмы у пациента в течение по меньшей мере 24 недель после первого введения).

[0050] В некоторых аспектах использование способов, предложенных в данном документе, т.е. введение бенрализумаба или его антигенсвязывающего фрагмента пациенту, страдающему астмой (например, пациенту с тяжелой эозинофильной астмой и с назальными полипами в анамнезе), позволяет достичь полного ответа. В некоторых аспектах использование способов, предложенных в данном документе, т.е. введение бенрализумаба или его антигенсвязывающего фрагмента пациенту, страдающему астмой (например, пациенту с тяжелой эозинофильной астмой и с назальными полипами в анамнезе), снижает показатель SNOT-22 у пациента, например, не менее чем на 8,9 балла, снижает показатель ACQ у пациента, например, не менее чем на 0,5 балла, снижает показатель SGRQ у пациента, например, не менее чем на 4 балла, и снижает частоту обострений астмы у пациента (например, предотвращает обострение астмы у пациента в течение по меньшей мере 24 недель после первого введения), и повышает ОФВ у пациента, например, не менее чем на 200 мл.

[0051] В определенных аспектах пациент является "эозинофил-положительным", что означает, что астма пациента, вероятно, носит эозинофильный характер.

[0052] В определенных аспектах содержание эозинофилов в крови пациента, страдающего астмой, до введения бенрализумаба или его антигенсвязывающего фрагмента характеризуется

определенной величиной. Содержание эозинофилов в крови можно измерять, например, с помощью общего анализа крови (СВС) по лейкоцитарной формуле.

[0053] В определенных аспектах содержание эозинофилов в крови пациента, страдающего астмой, до введения бенрализумаба или его антигенсвязывающего фрагмента составляет не менее 300 клеток/мкл. В определенных аспектах содержание эозинофилов в крови пациента, страдающего астмой, до введения бенрализумаба или его антигенсвязывающего фрагмента составляет не менее 350 клеток/мкл, не менее 400 клеток/мкл, не менее 450 клеток/мкл или не менее 500 клеток/мкл.

[0054] В определенных аспектах содержание эозинофилов в крови пациента, страдающего астмой, до введения бенрализумаба или его антигенсвязывающего фрагмента составляет менее 300 клеток/мкл. В определенных аспектах содержание эозинофилов в крови пациента, страдающего астмой, до введения бенрализумаба или его антигенсвязывающего фрагмента составляет не менее 100 клеток/мкл, не менее 150 клеток/мкл, не менее 180 клеток/мкл, не менее 200 клеток/мкл или не менее 250 клеток/мкл.

[0055] В определенных аспектах пациенту, страдающему астмой, назначали, или он использовал среднюю дозу применения ингаляционных кортикостероидов (ИКС) до введения бенрализумаба или его антигенсвязывающего фрагмента. Средняя доза ИКС может представлять собой дозу в размере по меньшей мере от 600 мкг до 1200 мкг будесонида ежедневно или эквивалентную дозу другого ИКС.

[0056] В определенных аспектах пациенту, страдающему астмой, назначали или он применял высокую дозу ИКС до введения бенрализумаба или его антигенсвязывающего фрагмента. Высокая доза ИКС может представлять собой дозу в размере не менее 1200 мкг будесонида ежедневно или эквивалентную дозу другого ИКС. Высокая доза ИКС также может представлять собой дозу в размере от более 1200 мкг до 2000 мкг будесонида ежедневно или эквивалентную дозу другого ИКС.

[0057] В определенных аспектах пациенту, страдающему астмой, назначали, или он применял пероральные кортикостероиды до введения бенрализумаба или его антигенсвязывающего фрагмента. В определенных аспектах введение бенрализумаба или его антигенсвязывающего фрагмента обеспечивает снижение применения пероральных кортикостероидов у пациента, страдающего астмой. В определенных аспектах введение обеспечивает снижение применения пероральных кортикостероидов у пациента, страдающего астмой, по меньшей мере на 50%.

[0058] В определенных аспектах пациенту, страдающему астмой, назначали, или он использовал бета-агонист длительного действия (LABA) перед введением бенрализумаба или его антигенсвязывающего фрагмента.

[0059] В определенных аспектах пациенту, страдающему астмой, назначали или он применял как ИКС, так и LABA до введения бенрализумаба или его антигенсвязывающего фрагмента.

[0060] В некоторых аспектах у пациента, страдающего астмой, содержание эозинофилов в крови составляет не менее 150 клеток/мкл.

[0061] В определенных аспектах содержание эозинофилов в крови пациента, страдающего астмой, составляет по меньшей мере 300 клеток/мкл, и он принимал высокую дозу ИКС до введения бенрализумаба или его антигенсвязывающего фрагмента.

В определенных аспектах объем форсированного выдоха в 1 секунду (ОФВ₁) у пациента, страдающего астмой, перед введением бенрализумаба или его антигенсвязывающего фрагмента составлял не менее 40% и менее чем 90% от прогнозируемого значения. В некоторых вариантах осуществления ОФВ₁ перед введением бенрализумаба или его антигенсвязывающего фрагмента составлял более 70% от прогнозируемого значения. В некоторых вариантах осуществления ОФВ₁ до введения бенрализумаба или его антигенсвязывающего фрагмента составлял более 70% и менее 90% от прогнозируемого значения. В некоторых вариантах осуществления ОФВ₁ до введения бенрализумаба или его антигенсвязывающего фрагмента составлял не менее 75% от прогнозируемого значения. В некоторых вариантах осуществления ОФВ₁ до введения бенрализумаба или его антигенсвязывающего фрагмента составлял не менее 75% и менее чем 90% от прогнозируемого значения. В некоторых вариантах осуществления ОФВ₁ до введения бенрализумаба или его антигенсвязывающего фрагмента составлял не менее 80% от прогнозируемого значения. В некоторых вариантах осуществления ОФВ₁ до введения бенрализумаба или его антигенсвязывающего фрагмента составлял не менее 80% и менее чем 90% от прогнозируемого значения.

[0063] В некоторых аспектах у пациента, страдающего астмой, врач также установил хронический гайморит с назальным полипом (НП). С помощью SNOT-22 оценивают симптомы, сон, а также функциональные и эмоциональные последствия хронического риносинусита с НП по ответам на 22 вопроса с помощью Шкалы из 6 категорий от 0 (нет проблем) до 5 (проблема настолько серьезная, насколько это возможно).

Примеры

ПРИМЕР 1. Пациенты и способы

СУБЪЕКТЫ

[0064] Участники этого исследования должны были быть в возрасте от 18 до 75 лет и иметь вес тела не менее 40 кг. У них также должен быть установленный врачом диагноз астмы, поставленный как минимум за 12 месяцев до первичного осмотра, а также прописанный врачом ежедневный прием средних или высоких доз ингаляционных кортикостероидов (ИКС) в сочетании с другими препаратами для контроля астмы (например, длительно действующими β_2 агонистами (LABA), мускариновыми антагонистами длительного действия (LAMA), антагонистами лейкотриеновых рецепторов, метилксантинами или OCS) не менее чем за 12 месяцев до первичного осмотра. Средние и высокие дозы ICS, как определено в данном исследовании, показаны в таблице 1 ниже.

Таблица 1. Предполагаемые сравнительные ежедневные дозировки для ингаляционных кортикостероидов

Лекарственное средство	Средняя ежедневная доза (взрослые)	Высокая ежедневная доза (взрослые)
Бекламетазон HFA/MDI 40 или 80 мкг/впрыск	> 240-480 мкг	> 480 мкг
Буденосид DPI 90, 180 или 200 мкг/ингаляция	> 600-1 200 мкг	> 1 200 мкг
Циклезонид HFA/MDI 80 или 160 мкг/ингаляция	> 160-320 мкг	> 320-1280 мкг
Флунизолид CFC/MDI 250 мкг/впрыск	> 1 000-2 000 мкг	> 2 000 мкг
Флунизолид HFA/MDI 80 мкг/впрыск	> 320-640 мкг	> 640 мкг
Флутиказон HFA/MDI: 44, 110 или 220 мкг/впрыск DPI: 50, 100 или 250 мкг/впрыск	> 264-440 мкг > 300-500 мкг	> 440 мкг > 500 мкг
Мометазон DPI 200 мкг/ингаляция	400 мкг	> 400 мкг
Триамцинолона ацетонид CFC/MDI 75 мкг/впрыск	> 750-1 500 мкг	> 1 500 мкг

CFC = хлорфторуглерод; DPI = порошковый ингалятор; HFA = гидрофторалкан; MDI = дозирующий ингалятор.

[0065] Доза ИКС и других препаратов, контролирующих астму, должна быть стабильной у субъектов в течение как минимум 3 месяцев до первичного осмотра. У субъектов также должно быть не менее 2 подтвержденных обострений астмы в период приема ИКС плюс еще одного контролирующего астму средства с системными кортикостероидами (в/м, в/в или перорально) за 12 месяцев до первичного осмотра. Субъекты также до приема бронхорасширяющего средства должны были иметь объем форсированного выдоха за 1 секунду (ОФВ₁) менее 80% от предсказанного при втором осмотре. Субъекты также должны соответствовать одному или нескольким из следующих критериев:

а. Бронходилатация (ОФВ₁ $\geq$ 12%) с использованием короткодействующего бронхолитика, продемонстрированного на втором осмотре или третьем осмотре

b. Бронходилатация под действием короткодействующего бронходилататора ($\text{ОФВ}_1 \geq 12\%$), зарегистрированная в течение 12 месяцев до первого осмотра при включении в исследование

c. Колебание суточного пикового потока $>10\%$ при усреднении за подряд идущих 7 дней в течение вводного периода исследования

d. Увеличение $\text{ОФВ}_1 \geq 12\%$ и 200 мл после терапевтического испытания системных кортикостероидов (например, OCS), введенного вне обострения астмы, документально подтвержденного за 12 месяцев до первого осмотра при включении в исследование

e. Гиперреактивность дыхательных путей (метахолин: $\text{PC}_{20} < 8$ мг/мл, гистамин: $\text{PD}_{20} < 7,8$ мкмоль, маннит: снижение ОФВ_1 в соответствии с инструкциями к продукту), документально подтвержденная за 24 месяца до рандомизации, четвертый осмотр/Неделя 0

[0066] Субъекты также должны иметь содержание эозинофилов в периферической крови ≥ 300 клеток/мкл, оцененное центральной лабораторией либо при первом, либо при втором осмотре, ИЛИ от ≥ 150 до < 300 клеток/мкл, оцененное центральной лабораторией либо при первом, либо при втором осмотре, если выполнено ≥ 1 из следующих 5 клинических критериев:

a) Использование поддерживающих OCS (потребность приема OCS ежедневно или через день для поддержания контроля над астмой; максимальная общая суточная доза 20 мг преднизолона или эквивалент) при первичном осмотре

b) Назальный полип в анамнезе

c) Возраст начала развития бронхиальной астмы

d) Три или более документально подтвержденных обострения, требующих лечения системными кортикостероидами в течение 12 месяцев до первичного осмотра

e) форсированный жизненный объем легких до $\text{BD} < 65\%$ от прогнозируемой, по оценке во время второго осмотра (обратите внимание, что при первичном осмотре должен выполняться вышеприведенный критерий включения по ОФВ_1 до BD).

[0067] Субъекты также должны иметь не менее 1,5 баллов по опроснику контроля симптомов астмы (ACQ) при первичном осмотре или во время первичного осмотра/вводного периода.

[0068] Субъектов не зачисляли в исследование, если они курили 10 пачек или более сигарет в течение года или курили в течение 12 месяцев до первичного осмотра или имели какое-либо клинически значимое заболевание легких, кроме астмы (например, активную инфекцию легких, хроническую обструктивную болезнь легких [ХОБЛ], бронхоэктазы, легочный фиброз, кистозный фиброз) или когда-либо диагностированное легочное или системное заболевание, кроме астмы, которое было связано с повышенным содержанием эозинофилов в периферической крови

(например, аллергический бронхолегочный аспергиллез/микоз, синдром Черджа-Стросса, гиперэозинофильный синдром). Субъекты также не подлежали зачислению, если они ранее принимали бенрализумаб или другие сопутствующие биологические препараты для лечения астмы, за исключением иммунотерапии стабильными аллергенами, или системные иммунодепрессанты в течение 3 месяцев до первичного осмотра или во время первичного осмотра/вводного периода.

СХЕМА ИССЛЕДОВАНИЯ

[0069] Исследование ANDHI представляло собой рандомизированное двойное слепое плацебо-контролируемое многоцентровое исследование фазы 3b с подбором оптимальной дозировки (номер в ClinicalTrials.gov: NCT03170271), в котором 30 мг бенрализумаба вводили подкожно пациентам с астмой. План исследования показан на фигуре 1.

[0070] После регистрации в ходе первого осмотра подходящие пациентов зачисляли для прохождения 42-дневного скринингового/вводного периода. Пациентов, соответствующих критериям отбора, рандомизировали в ходе четвертого осмотра в соотношении 2:1, стратифицировали по количеству предшествующих обострений ($2/\geq 3$), использованию поддерживающих OCS при первом осмотре и региону с использованием интегрированной системы распознавания голоса/интегрированной системы веб-распознавания для последующего приема бенрализумаба по 30 мг через каждые 8 недель (первые три дозы вводили с интервалом 4 недели) или соответствующего плацебо в течение 24 недель. По завершении 24-недельного двойного слепого периода исследования подходящие пациенты могут участвовать в 56-недельном открытом дополнительном исследовании ANDHI IP, в котором постепенно снижали сопутствующую терапию астмы в соответствии с протоколом.

Для тех, кто переходит непосредственно в открытое дополнительное исследование ANDHI IP, осмотр при посещении 13 проводится в тот же день, что и посещение 11 ANDHI EOT.

Пациенты, которые переходят в открытое дополнительное исследование ANDHI IP до 12-го FU посещения, получают первую открытую дозу бенрализумаба при 13-м посещении и завершающий EOS осмотр проводят на 80-й неделе.

Тем, кто не примет участие в открытом дополнительном исследовании ANDHI IP, будет назначен осмотр в ходе 12-го FU посещения, после чего они выйдут из исследования.

Пациентов, завершивших посещение 12 ANDHI FU, не исключают из участия в дополнительном исследовании ANDHI IP.

[0071] Субъекты получали подкожные (п/к) инъекции 1 мл бенрализумаба (30 мг/мл) или плацебо в виде 4 доз: День 0 (0-я неделя), 28-й день (4-я неделя), 56-й день (8-я неделя) и 112-й день (16-я неделя). В открытом вспомогательном исследовании ANDHI IP все подходящие пациенты получали бенрализумаб подкожно на 168-й день (24-я неделя), 196-й день (28-я неделя), 224-й день

(32-я неделя), 280-й день (40-я неделя), 336-й день (48-я неделя), 392-й день (56-я неделя), 448-й день (64-я неделя) и 504-й день (72-я неделя).

[0072] Данные были собраны у всех пациентов в течение 24-недельного периода лечения, который состоял из 8 осмотров при посещениях в ходе исследования (0-я неделя/4-е посещение, 2-я неделя/5-е посещение, 4-я неделя/6-е посещение, 8-я неделя/7-е посещение, 12-я неделя/8-е посещение, 16-я неделя/9-е посещение, 20-я неделя/10-е посещение и 24-я неделя/11-е посещение). Запланированный стартовый осмотр проводили в ходе 4-го посещения с целью определения исходного уровня SGRQ, оценки симптомов астмы (ACQ-6), ОФВ₁ до применения бронхорасширяющих средств (до BD), CGI-C, PGI-C и PSIA; 3-е посещение было запланировано для определения исходного уровня SNOT-22. Исходным уровнем для ежедневных показателей дневника было среднее значение за 7 дней до 4-го посещения.

[0073] Годовой AER определяли как общее количество обострений $\times 365/25$ (общая продолжительность наблюдения в группе лечения в днях), которое сравнивали между группами лечения в течение 24-недельного периода лечения. Время до первого обострения астмы анализировали как вторичную переменную эффективности. Для целей данного исследования обострение астмы определяли как обострение астмы, которое привело к любому из следующих действий: использованию системных кортикостероидов (или временному увеличению стабильной фоновой дозы OCS) в течение как минимум 3 дней; однократной инъекционной дозе кортикостероидов; посещению отделения неотложной помощи/скорой помощи (<24 часов) вследствие астмы, которая потребовала системных кортикостероидов; и стационарной госпитализации (≥ 24 часов) вследствие астмы.

[0074] Также изучали изменение общего балла SGRQ от исходного уровня (4-е посещение) до окончания лечения (ЕОТ) (24-я неделя/11-е посещение) для определения влияния бенрализумаба на КЖОСЗ, о котором сообщают пациенты. SGRQ представляет собой инструмент оценки исходов, сообщаемых пациентами (PRO), состоящий из 50 вопросов, разработанный для измерения состояния здоровья пациентов с обструктивными заболеваниями дыхательных путей. Общий балл SGRQ указывает на влияние болезни на общее состояние здоровья и выражается в процентах от общего ухудшения состояния здоровья (100 соответствует наихудшему возможному состоянию здоровья, а 0 — наилучшему возможному состоянию здоровья). Среднее изменение в 4 балла по шкале SGRQ связано с минимальной клинически значимой разницей (MCID) и использовалось для оценки общего балла SGRQ при анализе ответа у субъектов на 4-й, 12-й и 24-й неделях.

[0075] ОФВ₁ измеряли с помощью спирометрии в исследовательском центре. Перед проведением спирометрии необходимо было соблюдать ограничения на лекарства от астмы. Все оценки спирометрии после рандомизации выполняли в пределах ± 2 часов от момента времени проведения спирометрии для определения исходного уровня ОФВ₁ до BD. Пациенты измеряли свою максимальную скорость выдоха (МСВ) с помощью пикфлоуметра каждое утро после пробуждения и перед приемом утренних лекарств от астмы, а также каждый вечер. Изменения по сравнению с исходным уровнем средней утренней и вечерней МСВ по сравнению с исходным уровнем

суммировали и проанализировали с использованием модели со смешанными эффектами для повторных измерений (MMRM).

[0076] Для определения контроля над состоянием астмы, о котором сообщают пациенты, для оценки симптомов астмы проводили ACQ-6⁴⁸. Вопросы (1 вопрос об использовании бронхолитиков и 5 вопросов о симптомах) имели одинаковый вес и оценивались от 0 (полностью контролируемое) до 6 (очень плохо контролируемое), при этом индивидуальные баллы изменения не менее 0,5 считались клинически значимыми и использовались для анализа ответивших на лечение субъектов на 24-й неделе; баллы ACQ-6 $\leq 0,75$ указывают на хорошо контролируемое состояние астмы, баллы от 0,75 до $<1,5$ указывают на частично контролируемое состояние астмы, а баллы $\geq 1,5$ указывают на плохо контролируемое состояние астмы.

[0077] Оценки общего впечатления клинициста и пациента об изменениях (CGI-C и PGI-C) отражают восприятие клиницистом и пациентом изменений в состоянии здоровья при конкретном заболевании по сравнению с исходным уровнем. Исследователь (CGI-C) и пациент (PGI-C) оценивали степень изменения общего состояния астмы по сравнению с началом лечения при рандомизации (4-е посещение) с использованием 7-балльной оценочной шкалы (1 «очень значительное улучшение»; 2 «значительное улучшение», 3 «минимальное улучшение», 4 «без изменений», 5 «минимальное ухудшение», 6 «значительное ухудшение» и 7 «очень значительное ухудшение»).

[0078] Оценка преобладающих симптомов и нарушений функций (PSIA) была разработана для использования в исследовании в качестве управляемой пациентом оценки важных симптомов и нарушений функций; с учетом того, что это первое использование оценки, свойства измерений не установлены. В качестве PRO, по PSIA оценивали степень улучшения заявленных пациентом неприятных симптомов и нарушений функций на протяжении всего исследования. Индивидуальный профиль симптомов и нарушений функций, ранжированных пациентом в порядке важности, был составлен в ходе 3-го посещения. Пациентам был представлен предварительно составленный список из 8 основных симптомов и нарушений функций при астме (одышка, свистящее дыхание, кашель, стеснение в груди, вызванные астмой проблемы со сном, ограничение обычной повседневной деятельности, ограничение физической активности и чувствительность к условиям окружающей среды) и попросили выбрать те, которые повлияли на них за последний год. Затем пациенты ранжировали выбранные симптомы/нарушения функций в порядке их воздействия от наиболее воздействующих или наиболее значимых (1) до наименее значимых (8). Затем PSIA определяли для каждого пациента в отдельности на основании наиболее важных симптомов/нарушений функций, и этот показатель применяли в течение всего периода исследования. Пациентов просили сообщить о тяжести симптомов/нарушений функций за предыдущие 7 дней по индивидуальной PSIA с использованием 11-балльной числовой шкалы оценки от 0 (не испытывал) до 10 (худшее, что я могу себе представить).

[0079] SNOT-22 использовали для определения влияния бенрализумаба на специфическое для заболевания качество жизни пациентов с диагностированным врачом хроническим гайморитом

с НП. По SNOT-22 оценивали симптомы, сон, а также функциональные и эмоциональные последствия хронического риносинусита с НП по ответам на 22 вопроса с помощью шкалы из 6 категорий от 0 (нет проблем) до 5 (проблема настолько серьезная, насколько это возможно). Наименьшее изменение по SNOT-22, которое может быть обнаружено пациентом и связано с MCID, составляет 8.9.

ОЦЕНКИ БЕЗОПАСНОСТИ

[0080] После введения плацебо или бенрализумаба отслеживали нежелательные явления. Другие оценки включали врачебное обследование, мониторинг показателей жизненно важных функций и лабораторные измерения.

ПРИМЕР 2: Результаты

ВКЛЮЧЕНИЕ В ИССЛЕДОВАНИЕ И ИСХОДНЫЕ ХАРАКТЕРИСТИКИ

[0081] Исходные характеристики всех рандомизированных субъектов представлены в Таблице 2 ниже. Демографические и исходные клинические характеристики были сходными в обеих группах лечения, а исследуемая популяция была репрезентативной для популяции пациентов с тяжелой эозинофильной астмой (таблица 2). Большинство пациентов были белыми (85,9%) и женщинами (60,8%). Средний возраст 52,8 года, средний ИМТ 29,94 кг/м². Все пациенты сообщали об обострениях в течение предшествующих 12 месяцев, причем примерно у половины пациентов в каждой группе (51,8% пациентов, получавших бенрализумаб, и 50,7% пациентов, получавших плацебо) было 3 или более обострений. Функция легких при первичном обследовании, средний общий балл SGRQ и средний показатель ACQ-6 также были одинаковыми между группами. Средние баллы тяжести PSIA на исходном уровне для каждого из трех наивысших по рейтингу и среднего из трех наивысших по рейтингу нарушений/симптомов были одинаковыми для обеих групп лечения.

[0082] Примерно у 30 % пациентов в каждой группе при первичном обследовании содержание ВЕС было от ≥ 150 до < 300 клеток/мкл. В целом, у наибольшего процента пациентов исходное содержание ВЕС было ≥ 450 клеток/мкл (41,9%), затем < 300 клеток/мкл (33,5%) и ≥ 300 – < 450 клеток/мкл (24,5%), и обе группы лечения были сбалансированы по каждой из этих категорий. Медиана исходного уровня ВЕС была одинаковой для обеих групп лечения (390 клеток/мкл).

[0083] Основные категории препаратов для поддерживающей терапии астмы, используемые в начале исследования, в целом были сбалансированы между группами. Все пациенты принимали ИКС и другое контролирующее состояние астмы средство в соответствии с критериями включения. В целом, 19,7% пациентов принимали OCS, и обе группы были сбалансированы по приему OCS.

[0084] НП в анамнезе был у 228 (34,8%) пациентов. Из этих пациентов 153 (23,3%) имели НП на момент включения в исследование и дали согласие на включение в дополнительное исследование НП (96 и 57 пациентов, рандомизированных в группы бенрализумаба и плацебо соответственно). Для 153 пациентов в анализе дополнительного исследования НП: средний балл

SNOT-22 на исходном уровне составлял 50,2, с аналогичными средними баллами SNOT-22 для пациентов в группах бенрализумаба (51,5) и плацебо (48,2).

Таблица 2: Демографические и исходные клинические характеристики

Демографические/характеристики	Бенрализумаб (n=427)	Плацебо (n=229)
Пол Женщины, n (%)	263 (61,6)	136 (59,4)
Возраст (лет) Среднее значение (SD)	52·5 (12,7)	53·3 (12,5)
Раса Белый, n (%)	314 (86,0)	168 (85,7)
ИМТ (кг/м²) Среднее значение (SD)	29·85 (7,37)	30·10 (7,89)
Группа ВЕС при первичном обследовании, n (%) ≥ 300 клеток/мкл ≥150 до <300 клеток/мкл	297 (69,7) 129 (30,3)	165 (72,4) 63 (27,6)
ВЕС (клеток/мкл) на исходном уровне Медиана (диапазон)	390 (40–7970)	390 (20–5600)
Значения IgE (МЕд/мкл) Медиана (пределы)	139,65 (1,5–6363,7)	134,25 (1,5–11821,5)
Фадиятоп Положительные, n (%)	227 (56,5)	125 (57,6)
Обострения ранее 12 месяцев, частота 2, n (%) 3 или больше, n (%)	3,2 206 (48,2) 221 (51,8)	3,1 113 (49,3) 116 (50,7)
Общий балл SGRQ^a Среднее значение (SD)	58·19 (17,71)	56·69 (18,09)
ОФВ₁ до BD Среднее (SD), мл Процентно-прогнозируемая норма (SD), %	1630 (609) 54,0 (14,2)	1720 (629) 55,9 (13,6)
ОФВ₁ после BD Среднее (SD), мл Процентно-прогнозируемая норма (SD), %	2060 (734) 68,0 (16,44)	2110 (727) 68,6 (15,24)

Бронходилатация Среднее (SD), %	28,2 (20,43)	24,9 (19,15)
ACQ-6^a Среднее значение (SD)	3,04 (0,874)	3,07 (0,965)
PSIA^b Среднее значение (SD) Симптом/нарушение функции с наивысшим рейтингом Три наивысшие по рейтингу симптомы/нарушения функции	6,40 (2,16) 6,16 (1,82)	6,60 (1,93) 6,32 (1,85)
SNOT-22^c Среднее значение (SD)	51,5 (20,4)	48,2 (21,2)

ВЕС=содержание эозинофилов в крови; ИМТ = индекс массы тела; ОФВ₁= объем форсированного выдоха за 1 секунду; IgE = иммуноглобулин E; НП = назальный полип; SGRQ=Респираторный опросник б-цы св. Георгия; SNOT-22 = тест для оценки исхода болезней носа и околоносовых пазух.

^a Исходное измерение представляло собой последнее непропущенное обследование до или в день приема первой дозы исследуемого препарата.

^b Исходное измерение — это последнее непропущенное обследование перед первой дозой исследуемого препарата; если время не пропущено, то обследование проводили в тот же день, но в течение периода до первой дозы исследуемого лечения, и включается в определение исходного уровня; если время пропущено, то обследование, проведенное в тот же день, включается в определение исходного уровня.

^c Подгруппа пациентов, давших согласие на включение в дополнительное исследование НП для исходного уровня SNOT-22: бенрализумаб (n=96), плацебо (n=57).

ЭФФЕКТИВНОСТЬ

[0085] Влияние введения бенрализумаба на частоту обострений показано на Фигурах 2-7. AER для пациентов, получавших бенрализумаб, сравнивали с плацебо с использованием модели отрицательной биномиальной регрессии. Переменной ответа в модели было число обострений астмы в течение 24-недельного периода лечения. Были включены предполагаемый эффект лечения (т.е. отношение частоты [RR] для бенрализумаба по сравнению с плацебо), соответствующий 95% доверительному интервалу (CI), и двустороннее *p*-значение для RR. Время до первого обострения астмы анализировали с использованием модели пропорциональных рисков Кокса в качестве вторичной переменной эффективности по отношению к основной цели, а результаты представляли в виде отношения рисков (HR) и 95% CI. Анализировали разницу в изменении средних значений в методе наименьших квадратов (LS) по сравнению с исходным значением общего балла SGRQ,

ОФВ₁ и ACQ-6 на 24-й неделе для пациентов, получавших бенрализумаб по сравнению с плацебо. Для SGRQ, ОФВ₁ и ACQ-6, анализ проводился с помощью MMRM с поправкой на лечение, исходный показатель, регион, количество обострений в предыдущем году, поддерживающее использование OCS в ходе посещения для определения исходного уровня, посещения и лечения × посещение (для ОФВ₁ с поправкой на возраст и пол). Для SGRQ только сравнение на 24-й неделе контролировалось на множественность. Для ACQ-6 и ОФВ₁ анализ с контролируемой множественностью не проводили, поэтому все *p*-значения для ACQ-6 и FEV₁ являются номинальными. Анализ SGRQ и ACQ-6 для субъектов, продемонстрировавших ответ, был проведен с помощью модели логистической регрессии (с поправкой на лечение, исходный балл, регион, количество обострений в предыдущем году и исходное использование поддерживающих OCS), результаты представлены как отношение рисков (OR) с соответствующими 95% CI и номинальным *p*-значением.

[0086] Бенрализумаб значительно снижал на 49% пересчитанный на год (годовой) AER за 24-недельный период по сравнению с плацебо в общей популяции (оценка RR: 0,51; 95% CI: 0,39, 0,65) (**Фигура 2**). Разница в эффекте лечения в годовой частоте обострений (AER) составляла -0,92 (*p*<0,0001). Время до первого обострения астмы было продолжительнее у пациентов в группе бенрализумаба, о чем свидетельствует снижение риска обострения астмы на 48% по сравнению с плацебо (HR [95% CI]: 0,52 [0,40, 0,67]; *p*<0,0001). В общей сложности 28,8% пациентов в группе бенрализумаба по сравнению с 46,7% пациентов в группе плацебо сообщили об обострениях астмы от исходного уровня до 24-й недели. У пациентов с исходным уровнем эозинофилов ≥ 300 клеток/мкл бенрализумаб значительно снижал AER в течение 24-недельного периода на 59% по сравнению с плацебо (HR [95% CI]: 0,41 [0,30, 0,56]).

[0087] Клинически значимое и статистически значимое различие среднего изменения общего балла SGRQ по сравнению с исходным уровнем на 24-й неделе наблюдалось у пациентов, получавших бенрализумаб по сравнению с плацебо (-8,11; *p*≤0,0001), и эти улучшения были очевидны, начиная с 4-й недели (первая оцененная временная точка) и далее, с наибольшим снижением, наблюдаемым на 24-й неделе (-23,06 единиц для бенрализумаба по сравнению с -14,94 единиц в случае плацебо) (**Фигура 3А**). Для пациентов с исходным уровнем эозинофилов ≥ 300 клеток/мкл на неделе 24 была продемонстрирована более выраженная разница среднего изменения LS от исходного уровня в общем балле SGRQ для бенрализумаба по сравнению с плацебо (-11,16). Процент пациентов с клинически значимым улучшением общего балла SGRQ (уменьшение общего балла на ≥ 4 баллов по сравнению с исходным уровнем) был устойчиво выше в группе бенрализумаба по сравнению с группой плацебо во все моменты времени (неделя 4: 70,3% по сравнению с 59,0%, неделя 12: 70,5% по сравнению с 60,7%, неделя 24: 72,01% по сравнению с 62,9% соответственно). Аналогичным образом, меньший процент пациентов в группе бенрализумаба сообщил об ухудшении общего балла SGRQ на ≥ 4 единиц в течение периода лечения по сравнению с плацебо (неделя 4: 6,1% по сравнению с 17,5%, неделя 12: 5,9% по сравнению с 13,1%, неделя 24: 5,4% по сравнению с 14,0% соответственно). Вероятность достижения

клинически значимого улучшения общего балла SGRQ (MCID 4 единицы) в ЕОТ была выше у пациентов, получавших бенрализумаб, по сравнению с плацебо (80,1% по сравнению с 67,9%; ИЛИ: 1,91; [95% CI: 1.30, 2.81] $p=0.0010$).

[0088] Бенрализумаб улучшил функцию легких на 24-й неделе по сравнению с плацебо (разница LS-среднего: 160 мл [$p<0.0001$]), причем улучшение наблюдали с первой оцениваемой временной точки (неделя 2, разница LS-среднего: 90 мл [$p=0.0041$]) и далее (**Фигура 3В**). У пациентов с исходным уровнем эозинофилов ≥ 300 клеток/мкл более выраженное улучшение функции легких по сравнению с плацебо было продемонстрировано на 24-й неделе (разница LS-среднего: 191 мл). Изменение LS-среднего по сравнению с исходным уровнем утренней и вечерней МСВ (максимальной скорости выдоха), наблюдаемое в группе бенрализумаба на протяжении всего периода лечения, было больше, чем в группе плацебо, начиная с 1-й недели ($p=0.0214$ [утро]) и во всех последующих временных точках до 24 недели ($p=0.0031$ [утро]), что указывает на раннее и устойчивое улучшение. Сравнение снижения частоты приступов у пациентов с показателем менее 300 клеток/мкл и пациентов с показателем по меньшей мере 300 клеток/мкл перед лечением показано на фиг. 6, а число приступов при различном количестве эозинофилов представлено на фигуре 7.

[0089] Улучшения по шкале ACQ-6 были больше в группе бенрализумаба по сравнению с группой плацебо со 2-й недели (разница LS-среднего: -0.36 ед. [$p<0.0001$]) до 24-ой недели (разница LS-среднего: -0.46 ед. [$p<0.0001$]), что указывает на раннее и устойчивое улучшение по шкале ACQ-6 на протяжении всего периода лечения (**Фигура 3С**). Для пациентов с исходным уровнем эозинофилов ≥ 300 клеток/мкл наибольшая разница в изменении LS-среднего от исходного уровня по ACQ-6 для бенрализумаба по сравнению с плацебо была продемонстрировано на 24-ой неделе (-0.61). Вероятность достижения минимального клинически значимого улучшения по шкале ACQ-6 в ЕОТ (MCID ≤ -0.5) была выше у пациентов, получавших бенрализумаб (73,3%), по сравнению с плацебо (65,5%). В группе бенрализумаба по сравнению с группой плацебо вероятность достижения статуса ответившего на лечение субъекта по MCID в ЕОТ была выше (ИЛИ: 1,53; 95% CI: 1,07, 2,20]; $p = 0,0193$).

[0090] Оценка воспринимаемого изменения по сравнению с исходным уровнем показала больший процент улучшения состояния пациентов («очень значительное улучшение», «значительное улучшение» и «минимальное улучшение») в группе бенрализумаба на протяжении всего периода лечения по сравнению с пациентами в группе плацебо для CGI-C (неделя 2: 57,6% по сравнению с 38,0%, неделя 12: 63,9% по сравнению с 52,4%, неделя 24: 67,7% по сравнению с 55,0% соответственно) и PGI-C (2-я неделя: 59,3% по сравнению с 41,9%, неделя 12: 72,4% по сравнению с 5,5%; неделя 24: 71,0% по сравнению с 58,1%, соответственно). Пациенты, как правило, сообщали о большем улучшении по шкале PGI-C, чем лечащие врачи сообщали по шкале CGI-C (данные не показаны). Вероятность ответа у субъекта (определяемая как «очень значительное улучшение» или «значительное улучшение» общего состояния астмы по шкале CGI-C или PGI-C в конце лечения [неделя 24]) была выше в группе бенрализумаба по сравнению с группой плацебо для CGI-C («очень

значительное улучшение» ИЛИ: 3,45; 95% CI: 1,77, 6,70; $p=0,0003$ и «значительное улучшение» ИЛИ: 2,05; 95% CI: 1,47, 2,86; $p<0,0001$) и PGI-C («очень значительное улучшение» ИЛИ: 3,02; 95% CI: 2,02, 4,51; $p<0,0001$ и «значительное улучшение» ИЛИ: 2,06; 95% CI: 1,48, 2,87; $p<0,0001$) (Фигура 4).

[0091] Группы бенрализумаба и плацебо были сходны с точки зрения наивысших по рейтингу PSIA симптомов/нарушений функции при первоначальном обследовании. Одышка была наиболее частым симптомом/нарушением у пациентов в группах бенрализумаба и плацебо (40,7% и 43,7% пациентов соответственно), затем следовала ограниченная физическая активность (14,1% и 12,2% соответственно), кашель (11,7% и 12,7% соответственно) и хрипы (9,8% и 10,9% соответственно) независимо от ранга пациента. Пациенты сообщали о большем улучшении симптома/нарушения, оцененного как наиболее важное (Фигура 5А) и среднее значение трех основных симптомов/нарушений (Фигура 5В) в группе бенрализумаба по сравнению с группой плацебо. Более значительное снижение среднего значения LS по сравнению с исходным уровнем наблюдалось в группе бенрализумаба по сравнению с группой плацебо, начиная со 2-й недели, что свидетельствует о раннем и устойчивом улучшении симптомов, которые пациенты считали наиболее важными по данным PSIA.

АНАЛИЗ ПОДГРУПП

[0092] Дополнительный анализ ключевых конечных точек для изучения эффекта лечения в заранее определенных подгруппах, определяемых наличием специфических клинических признаков, связанных с эозинофильным фенотипом астмы и/или усиленным ответом на бенрализумаб, представлен на Фигуре 6. В случае AER анализ подгрупп показал, что содержание эозинофилов ≥ 300 клеток/мкл (p -значение взаимодействия $p=0,0130$), наличие астмы у взрослых ($p=0,0033$) и анамнез НП ($p=0,0616$) ассоциировались с усиленным ответом на лечение (при уровне значимости 10%). Содержание эозинофилов ≥ 300 клеток/мкл ($p=0,0056$) и наличие астмы у взрослых ($p=0,0095$) также были связаны с усиленным ответом по SGRQ. Содержание эозинофилов ≥ 300 клеток/мкл ($p=0,0020$), бронхиальная астма у взрослых ($p=0,0676$) и ≥ 3 обострений в предыдущем году ($p=0,0376$) были связаны с усиленным ответом по ACQ-6. Бронхиальная астма у взрослых ($p=0,0179$), исходное использование OCS ($p=0,0264$) и ≥ 3 обострений ($p=0,0365$) были связаны с повышением ОФВ₁. Для AER, SGRQ и ACQ-6 эффект лечения у тех, кто на исходном уровне использовал OCS, был численно больше, чем в общей популяции, хотя статистически значимо не отличался от тех, кто не использовал OCS. Точно так же НП в анамнезе и ≥ 3 обострений за предыдущие 12 месяцев показали численно больший эффект лечения с точки зрения ответа по SGRQ без статистической значимости.

[0093] Анализ подгрупп повторяли для субпопуляций пациентов с ВЕС ≥ 300 клеток/мкл, полученным при первичном обследовании (данные не показаны). Результаты соответствовали результатам анализа основных подгрупп.

АНАЛИЗ ПОДГРУППЫ НАЗАЛЬНОГО ПОЛИПА

[0094] 23% из общего числа участников исследования (153/656) участвовали в дополнительном исследовании НП. По сравнению с общей популяцией в исследовании, в популяции в дополнительном исследовании НП ($n = 96$ бенрализумаб; $n = 57$ плацебо) был более низкий процент пациентов женского пола (42% в группе бенрализумаба дополнительного исследования НП и 55% в группе плацебо дополнительного исследования НП) по сравнению с примерно 60% в каждой лечебной группе в популяции полного исследования) и более высоким исходным медианном ВЕС (примерно 500 клеток/мкл для пациентов в дополнительном исследовании НП по сравнению с 390 клеток/мкл в популяции полного исследования).

[0095] Пациенты, принимавшие бенрализумаб, продемонстрировали более значительное улучшение общего балла SNOT-22 от исходного уровня по сравнению с пациентами, получавшими плацебо, при 11-ом посещении/24-ой неделе (-8,9 [$p=0.0204$]). Более значительное снижение LS-среднего от исходного уровня в общих баллах SNOT-22 наблюдали, начиная с первой оцениваемой временной точки/4-я неделя (-7,47 [$p=0.0105$]) и до ЕОТ для группы бенрализумаба по сравнению с группой плацебо, при этом наибольшее снижение LS-среднего наблюдалось на 24-й неделе (Фигура 7).

[0096]

БЕЗОПАСНОСТЬ

[0097] Нежелательные явления (НЯ) возникали с одинаковой частотой у пациентов, получавших бенрализумаб и плацебо. Большинство зарегистрированных НЯ были оценены как легкие или умеренные по интенсивности. Ни у одного пациента не было НЯ с летальным исходом.

ОБСУЖДЕНИЕ

[0098] Это исследование продемонстрировало, что бенрализумаб снижал частоту обострений эозинофильной астмы, особенно у пациентов с содержанием эозинофилов в крови ≥ 300 клеток/мкл, у которых снижение частоты обострений по сравнению с плацебо составило 59%. Кроме того, бенрализумаб обеспечивал значительные и клинически значимые улучшения качества жизни, характерного для конкретного заболевания, на основе изменения общего балла SGRQ, начиная с первой временной точки после исходного уровня. Этот результат подтверждает то наблюдение, что SGRQ может быть более чувствительным показателем эффективности лечения у пациентов с тяжелой эозинофильной астмой по сравнению с AQLQ(S)+12. Кроме того, бенрализумаб улучшает КЖОСЗ, характерное для конкретного заболевания, у пациентов с тяжелой эозинофильной астмой и НП любой степени тяжести, о чем свидетельствует раннее и устойчивое улучшение SNOT-22. Наблюдаемый эффект лечения был клинически значимым.

ПРИМЕР 3:

[0099] Ретроспективный дополнительный анализ предыдущего исследования из примеров 1 и 2 был проведен для оценки полного ответа на бенрализумаб на основе показателей SNOT-22 и показателей астмы. Пациенты с тяжелой эозинофильной астмой и диагностированным врачом НП любой степени тяжести в анамнезе, продолжавшимися на исходном уровне в примерах 1 и 2, были включены в ретроспективный анализ подгрупп для оценки полного ответа на бенрализумаб.

Полный ответ определяли как достижение клинически значимого улучшения SNOT-22 на -8,9 единиц и 4 дополнительных критериев: 0 обострений, изменение от исходного уровня к концу лечения (24-я неделя) суммарного балла SGRQ ≤ -4 ед., улучшение ОФВ₁ ≥ 200 мл, изменение общего балла ACQ-6 по сравнению с исходным уровнем к 24-й неделе $\leq -0,5$.

[00100] Исходные демографические данные всех субъектов представлены в Таблице 3 ниже. Некоторые различия наблюдались на исходном уровне между группами лечения по показателям астмы (например, истории обострений, SGRQ и ОФВ₁), но эти различия не были статистически значимыми.

Таблица 3: Демографические данные и исходные клинические характеристики пациентов с тяжелой эозинофильной астмой и назальным полипом

Демографические данные/характеристики	Бенрализумаб (N=96)	Плацебо (N = 57)
Пол Женщины, n (%)	53 (55,2)	24 (42,1)
Возраст (лет) Среднее значение (SD)	53,1 (12,3)	52,6 (11,1)
Раса Белая, n (%)	73 (91,3)	41 (91,1)
ИМТ (кг/м²) Среднее значение (SD)	27,38 (6,20)	27,71 (5,54)
ВЕС на исходном уровне (клеток/мкл) Медиана (диапазон)	515 (90-7970)	500 (80-3900)
SNOT-22 Среднее значение (SD)	51,5 (20,4)	48,2 (21,2)
Обострения до 12 мес, частота 2, n (%) 3 или больше, n (%)	3,4 47 (49,0) 49 (51,0)	3,3 23 (40,4) 34 (59,6)
ОФВ₁ до Bd Среднее (SD), л Процент прогнозируемой нормы (SD), %	1,7 (0,61) 53,7 (13,8)	1,92 (0,71) 58,1 (13,8)
Общий балл SGRQ Среднее значение (SD)	54,24 (15,00)	51,09 (18,05)
ACQ-6 Среднее значение (SD)	2,88 (0,81)	2,96 (0,90)

ACQ-6 = опросник для оценки контроля над симптомами астмы; Bd=бронхорасширяющее средство; ВЕС=содержание эозинофилов в крови; ИМТ = индекс массы тела; ОФВ₁= объем форсированного выдоха за 1 секунду; SD=стандартное отклонение; SGRQ=Респираторный опросник б-цы св. Георгия; SNOT-22 = тест для оценки исхода болезней носа и околоносовых пазух.

[00101] Процент пациентов с определенными клинически значимыми улучшениями в каждой из 5 конечных точек в конце лечения (неделя 24) был выше для бенрализумаба, чем для плацебо (ФИГ. 8). На 24-й неделе субъекты с полным ответом чаще встречались в группе бенрализумаба (42,7%) по сравнению с плацебо (5,3%) (ФИГ. 9). Доля субъектов с полным ответом, основанная на менее чем 4 дополнительных критериях, увеличивалась у пациентов, которые соответствовали 3, 2 или 1 дополнительным критериям (до 53,1% по сравнению с 12,3%, 60,4% по сравнению с 24,6% и 64,6% по сравнению с 29,8% для бенрализумаба и плацебо соответственно) (таблица 4).

Таблица 4: Процент субъектов с полным ответом по менее чем 4 дополнительным критериям: Бенрализумаб по сравнению с плацебо^a

Демографические данные/характеристики	Бенрализумаб (N=96)	Плацебо (N = 57)
Клинически значимое улучшение SNOT-22 и 3 дополнительных критериев		
ACQ-6, SGRQ и AER	53,1%	12,3%
ОФВ ₁ , ACQ-6 и SGRQ	45,8%	10,5%
ОФВ ₁ , ACQ-6 и AER	43,8%	5,3%
ОФВ ₁ , SGRQ и AER	42,7%	5,3%
Клинически значимое улучшение SNOT-22 и 2 дополнительных критериев		
ACQ-6 и SGRQ	60,4%	24,6%
ACQ-6 и AER	55,2%	12,3%
SGRQ и AER	53,1%	15,8%
ОФВ ₁ и ACQ-6	49,0%	14,0%
ОФВ ₁ и SGRQ	47,9%	12,3%
ОФВ ₁ и AER	43,8%	7,0%
Клинически значимое улучшение SNOT-22 и 1 дополнительного критерия		
ACQ-6	64,6%	29,8%
SGRQ	62,5%	29,8%
AER	56,3%	19,3%
ОФВ ₁	52,1%	17,5%

ACQ-6 = опросник для оценки контроля над симптомами астмы; AER = частота обострений астмы; ОФВ₁ = объем форсированного выдоха за 1 секунду; SGRQ = Респираторный опросник б-цы св. Георгия; SNOT-22 = тест для оценки исхода болезней носа и околоносовых пазух.

^a Полный ответ, основанный на достижении клинически значимого улучшения SNOT-22 на -8,9 единиц и клинически значимого ответа по 3, 2 или 1 дополнительному критерию (AER=0 обострений; изменение SGRQ ≤ -4 единиц; улучшение ОФВ₁ ≥ 200 мл; и изменение ACQ-6 ≤ -0,5).

[00102] Процент пациентов с определенными клинически значимыми улучшениями в каждой из 5 конечных точек в конце лечения был выше для бенрализумаба, чем для плацебо. Большинство пациентов с НП, страдающих астмой, получавших бенрализумаб, продемонстрировали ответ по данным SNOT-22, что определялось минимальной клинически значимой разницей в -8,9 балла. Большинство пациентов с НП, страдающих астмой, получавших бенрализумаб, продемонстрировали комплексный ответ, достигнув клинически значимого улучшения SNOT-22 и множественных исходов заболевания астмой (обострения, КЖОСЗ, функции легких и контроля над симптомами астмы). Полный ответ был гораздо более характерен для пациентов, получавших бенрализумаб, чем в случае плацебо. Процент комплексных ответов, основанный на менее чем 4 дополнительных критериях, увеличился для пациентов, которые отвечали 3, 2 или 1 дополнительным критериям, что позволяет предположить, что эти ответы могут не полностью коррелировать друг с другом.

[00103] Специалистам в данной области будет понятно или они будут способны определить множество эквивалентов для конкретных аспектов настоящего изобретения, описанных в данном документе путем обычного эксперимента. Подразумевается, что такие эквиваленты охвачены приведенной ниже формулой изобретения.

[00104] В данном документе цитируются различные публикации, раскрытия которых включены посредством ссылки во всей их полноте.

[00105] Хотя вышеизложенное изобретение было довольно подробно описано в качестве иллюстрации и примера с целью ясности понимания, очевидно, что в него можно вносить определенные изменения и модификации в пределах объема прилагаемой формулы изобретения.

ПЕРЕЧЕНЬ ПОСЛЕДОВАТЕЛЬНОСТЕЙ

SEQ ID NO:1

>US20100291073_1 Последовательность 1 из патентного документа США 20100291073

Организм: Homo sapiens

DIQMTQSPSSLSASVGDRVITITCGTSEDIINYLNWYQQKPGKAPKLLIYHTSRLQSGVPSR
FSGSGSGTDFTLTISSLQP

EDFATYYCQQGYTLPTYTFGQGTKVEIK

SEQ ID NO:2

>US20100291073_2 Последовательность 2 из патентного документа США 20100291073

Организм: Homo sapiens

DIQMTQSPSSLSASVGDRVITITCGTSEDIINYLNWYQQKPGKAPKLLIYHTSRLQSGVPSR
FSGSGSGTDFTLTISSLQP

EDFATYYCQQGYTLPTYFGQGTKVEIKRTVAAPSVFIFPPSDEQLKSGTASVVCLLNNFY
 PREAKVQWKVDNALQSGNSQ

ESVTEQDSKDYSLSTLTLSKADYEKHKVYACEVTHQGLSSPVTKSFNRGEC

SEQ ID NO:3

>US20100291073_3 Последовательность 3 из патентного документа США 20100291073

Организм: Homo sapiens

EVQLVQSGAEVKKPGASVKVSCKASGYTFTSYVIHWVRQRPQGGLAWMGYINPYNDG
 TKYNERFKGKVTITSDRSTSTVY

MELSSLRSEDYAVYLCGREGIRYYGLLDYWGQGTLLTVSS

SEQ ID NO:4

>US20100291073_4 Последовательность 4 из патентного документа США 20100291073

Организм: Homo sapiens

EVQLVQSGAEVKKPGASVKVSCKASGYTFTSYVIHWVRQRPQGGLAWMGYINPYNDG
 TKYNERFKGKVTITSDRSTSTVY

MELSSLRSEDYAVYLCGREGIRYYGLLDYWGQGTLLTVSSASTKGPSVFPLAPSSKSTS
 GGTAALGCLVKDYFPEPVTV

SWNSGALTSGVHTFPAVLQSSGLYSLSSVVTVPSSSLGTQTYICNVNHKPSNTKVDKKV
 EPKSCDKTHTCPPCPAPELLG

GPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVVDVSHEDPEVKFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQ
 YNSTYRVVSVLTVLHQDWLNG

KEYKCKVSNKALPAPIEKTISKAKGQPREPQVYTLPPSRDELTKNQVSLTCLVKGFYPSD
 IAVEWESNGQPENNYKTTPP

VLDSGDGSFFLYSKLTVDKSRWQQGNVFSVMSHEALHNHYTQKSLSLSPGK

SEQ ID NO:5

>US20100291073_5 Последовательность 5 из патентного документа США 20100291073

Организм: Homo sapiens

DLLPDEKISLLPPVNFITIKVTGLAQVLLQWKPNPDQEQRNVNLEYQVKINAPKEDDYET
 RITESKCVTILHKGFSASVRT

ILQNDHSLASSWASAELHAPPGSPGTSIVNLCTTNTTEDNYSRLRSYQVSLHCTWLVG
 TDAPEDTQYFLYYRYGSWTE

ECQEYSKDTLGRNIACWFPRTFILSKGRDWLAVLVNGSSKHSAIRPFDQLFALHAIDQIN
 PPLNVTAIEIGTRLSIQWEK

PVSAFPIHCFDYEVKIHNTNRNGYLQIEKLMTNAFISIIDDLISKYDVQVRAAVSSMCREAG
 LWSEWSQPIYVGNDDEHKPLR

EWFVIVIMATICFILLILSLICKICHLWIKLFPPIPAPKSNIKDLFVTTNIEKAGSSETEIEVIC
YIEKPGVETLEDSVF

SEQ ID NO: 6

>US20100291073_6 Последовательность 6 из патентного документа США 20100291073

Организм: Mus musculus

DLLNHKKFLLLPPVNFITIKATGLAQVLLHWDPNPDQEQRHVDLEYHVKINAPQEDEYD
TRKTESKCVTPLHEGFAASVRT
ILKSSHTTLASSWVSAELKAPPGSPGTSVTNLTCTTHTVVSSTHLRPYQVSLRCTLVLG
KDAPEDTQYFLYYRFGVLTE
KCQEYSRDALNRNTACWFPRTFINSKGFEQLAVHINGSSKRAAIKPFQDLFSPLAIDQVN
PPRNVTVIEIESNSLYIQWEK
PLSAFPDHCFFNYELKIYNTKNGHIQKEKLIANKFISKIDDVSTYSIQVRAAVSSPCRMMPGR
WGEWSQPIYVGKERKSLVE
WHLIVLPTAACFVLLIFSLICRVCHLWTRLFPPVPAPKSNIKDLPVVTEYEKPSNETKIEV
VHCVEEVGFVEMGNSTF

SEQ ID NO:7 - CDR1 VH

SYVIH

SEQ ID NO:8 – CDR2 VH

YINPYNDGTKYNERFKG

SEQ ID NO:9 – CDR3 VH

EGIRYYGLLGDY

SEQ ID NO:10 – CDR1 VL

GTSEDIINYLN

SEQ ID NO:11 – CDR2 VL

HTSRLQS

SEQ ID NO:12 – CDR3 VL

QQGYTLPTY

ФОРМУЛА ИЗОБРЕТЕНИЯ

1. Способ снижения частоты обострений бронхиальной астмы у пациента с назальным полипом, страдающего астмой, включающий введение указанному пациенту, страдающему астмой, эффективного количества бенрализумаба или его антигенсвязывающего фрагмента, где данное введение снижает частоту обострений у пациента.
2. Способ лечения бронхиальной астмы, включающий введение пациенту с назальным полипом, страдающему астмой, эффективного количества бенрализумаба или его антигенсвязывающего фрагмента, где содержание эозинофилов в крови пациента перед введением составляет не менее 300 клеток/мкл.
3. Способ лечения бронхиальной астмы, включающий введение пациенту с назальным полипом, страдающему астмой, эффективного количества бенрализумаба или его антигенсвязывающего фрагмента, где объем форсированного выдоха ($ОФВ_1$) у пациента до введения составляет менее 80% от прогнозируемого значения.
4. Способ лечения бронхиальной астмы, включающий введение по меньшей мере двух доз бенрализумаба или его антигенсвязывающего фрагмента пациенту с назальным полипом, страдающему астмой.
5. Способ по любому из пп. 2-4, где введение снижает годовую частоту обострений у пациента.
6. Способ по п. 5, где введение улучшает показатель теста для оценки исхода болезней носа и околоносовых пазух (SNOT-22) у пациента.
7. Способ по любому из пп. 1 или 3-6, где астма представляет собой эозинофильную астму.
8. Способ по любому из пп. 1 или 3-7, где содержание эозинофилов в крови пациента составляет не менее 300 клеток/мкл.
9. Способ по любому из пп. 1, 2 или 4-8, где объем форсированного выдоха (FEV_1) у пациента перед введением составляет менее чем 75% от прогнозируемого значения.
10. Способ по любому из пп. 1-9, где балл пациента согласно опроснику для оценки контролю над симптомами астмы (ACQ-6) перед введением составляет не менее 1,5.
11. Способ по любому из пп. 1-3 или 5-10, где пациенту вводят по меньшей мере две дозы бенрализумаба или его антигенсвязывающего фрагмента.
12. Способ по любому из пп. 1 или 6-11, который снижает годовую частоту приступов после введения антитела или его антигенсвязывающего фрагмента.
13. Способ по любому из пп. 1 или 6-12, где годовая частота приступов снижается по меньшей мере на 40%.
14. Способ по п. 13, где годовая частота приступов снижается по меньшей мере на 50%.

15. Способ по п. 14, где годовая частота приступов снижается по меньшей мере на 60%.
16. Способ по любому из пп. 1-15, где показатель SNOT-22 у пациента снижается не менее чем на 7 баллов.
17. Способ по любому из пп. 1-16, где показатель SNOT-22 у пациента снижается не менее чем на 8 баллов.
18. Способ по любому из пп. 1-17, где пациент использует высокие дозы ингаляционных кортикостероидов (ИКС).
19. Способ по любому из пп. 1-18, где пациент применяет агонисты β_2 длительного действия (LABA).
20. Способ по любому из пп. 1-19, где пациент использует пероральные кортикостероиды (ОКС).
21. Способ по любому из пп. 1-20, где у пациента в анамнезе выявлены обострения.
22. Способ по п. 21, где приступы в анамнезе включают по меньшей мере два приступа в год перед введением бенрализумаба или его антигенсвязывающего фрагмента.
23. Способ по п. 21 или п. 22, где приступы в анамнезе включают не более шести приступов в год перед введением бенрализумаба или его антигенсвязывающего фрагмента.
24. Способ по любому из пп. 1-23, где бенрализумаб или его антигенсвязывающий фрагмент вводят в количестве примерно 30 мг на дозу.
25. Способ по любому из пп. 1-24, где бенрализумаб или его антигенсвязывающий фрагмент вводят от одного раза в четыре недели до одного раза в двенадцать недель.
26. Способ по п. 25, где бенрализумаб или его антигенсвязывающий фрагмент вводят один раз в четыре недели.
27. Способ по п. 25, где бенрализумаб или его антигенсвязывающий фрагмент вводят один раз в восемь недель.
28. Способ по п. 25, где бенрализумаб или его антигенсвязывающий фрагмент вводят один раз в четыре недели на протяжении двенадцати недель, а затем один раз в восемь недель.
29. Способ по любому из пп. 1-28, где бенрализумаб или его антигенсвязывающий фрагмент вводят парентерально.
30. Способ по п. 29, где бенрализумаб или его антигенсвязывающий фрагмент вводят подкожно.
31. Способ по любому из пп. 1-30, где бенрализумаб или его антигенсвязывающий фрагмент вводят в дополнение к терапии кортикостероидами.
32. Способ снижения показателя SNOT-22 у пациента с назальным полипом, страдающего астмой, включающий введение пациенту, страдающему астмой, 30 мг

бенрализумаба или его антигенсвязывающего фрагмента, при этом содержание эозинофилов в крови пациента до введения составляет не менее 300 клеток/мкл.

33. Способ по п. 32, где бенрализумаб или его антигенсвязывающий фрагмент вводят один раз в четыре недели на протяжении двенадцати недель, а затем один раз в восемь недель.

34. Способ по п. 32, где бенрализумаб или его антигенсвязывающий фрагмент вводят один раз в четыре недели.

35. Способ по п. 32, где бенрализумаб или его антигенсвязывающий фрагмент вводят один раз в восемь недель.

36. Способ по любому из пп. 32-35, где введение бенрализумаба или антигенсвязывающего фрагмента снижает частоту приступов астмы.

37. Способ по любому из пп. 32-36, где введение бенрализумаба или антигенсвязывающего фрагмента снижает годовую частоту приступов астмы.

38. Способ по любому из пп. 32-36, где введение является подкожным.

39. Способ лечения бронхиальной астмы у пациента с назальным полипом, включающий введение пациенту 30 мг бенрализумаба или его антигенсвязывающего фрагмента, где содержание эозинофилов в крови пациента до введения составляет не менее 150 клеток/мкл.

40. Способ по п. 39, где бенрализумаб или его антигенсвязывающий фрагмент вводят один раз в четыре недели на протяжении двенадцати недель, а затем один раз в восемь недель.

41. Способ по п. 39, где бенрализумаб или его антигенсвязывающий фрагмент вводят один раз в четыре недели.

42. Способ по п. 39, где бенрализумаб или его антигенсвязывающий фрагмент вводят один раз в восемь недель.

43. Способ по любому из пп. 39-42, где введение является подкожным.

44. Способ по любому из пп. 1-43, где показатель SNOT-22 у пациента снижается, показатель по респираторному опроснику б-цы св. Георгия (SGRQ).

45. Способ по любому из пп. 1-44, где показатели SNOT-22, SGRQ и ACQ-6 у пациента снижаются, а ОФВ у пациента увеличивается.

46. Способ по любому из пп. 1-45, где показатель SNOT-22 у пациента снижается не менее чем на 8,9.

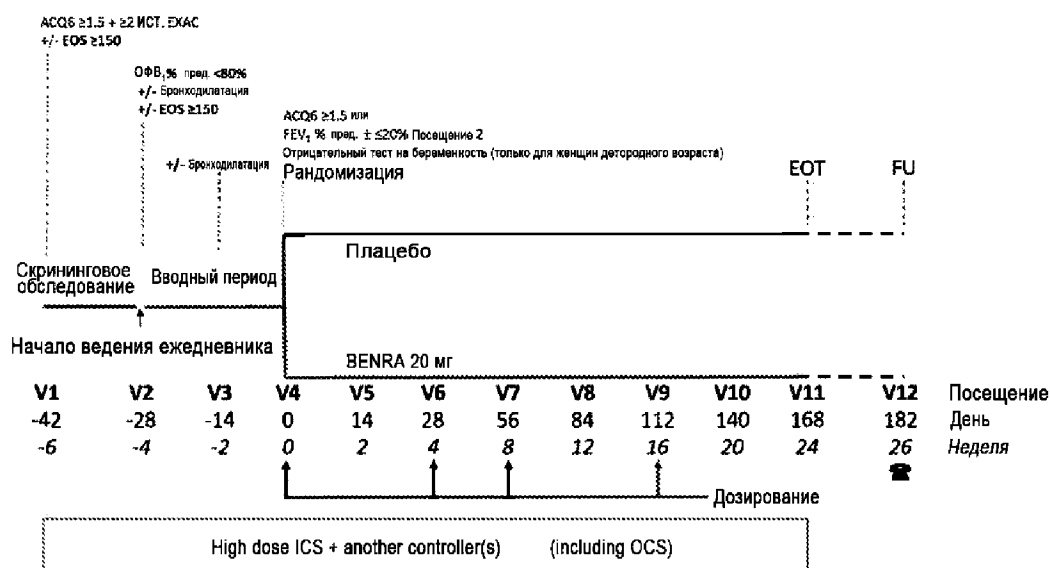
47. Способ по любому из пп. 1-46, где показатель SGRQ у пациента снижается не менее чем на 4 единицы, показатель ACQ у пациента снижается не менее чем на 0,5, ОФВ у

пациента увеличивается не менее чем на 200 мл, и/или введение предотвращает обострения астмы в течение по меньшей мере 24 недель после первого введения.

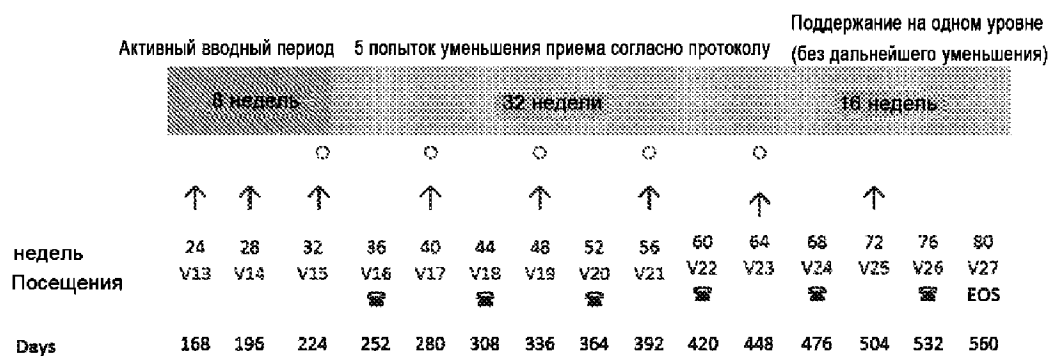
48. Способ по п. 47, где показатель SGRQ у пациента снижается не менее чем на 4 единицы, показатель ACQ у пациента снижается не менее чем на 0,5, ОФВ у пациента увеличивается не менее чем на 200 мл, и введение предотвращает обострения астмы в течение по меньшей мере 24 недель после первого введения.

ФИГУРА 1

A.



B.



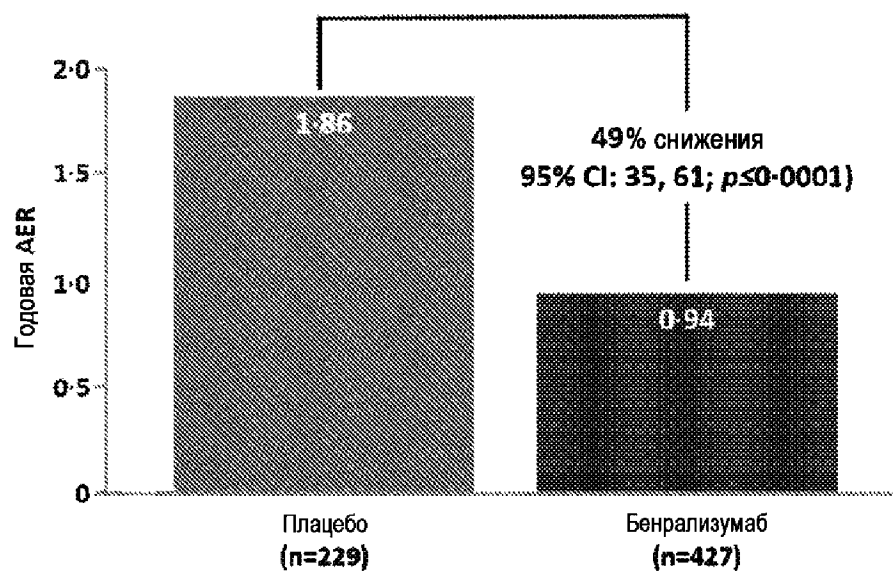
EOS Конец дополнительного исследования ANDHI IP

○ Попытки уменьшения приема средств согласно протоколу на основании контролирования симптомов астмы

↑ Открытое дозирование бенрализумаба

☎ Посещение по телефону

ФИГУРА 2

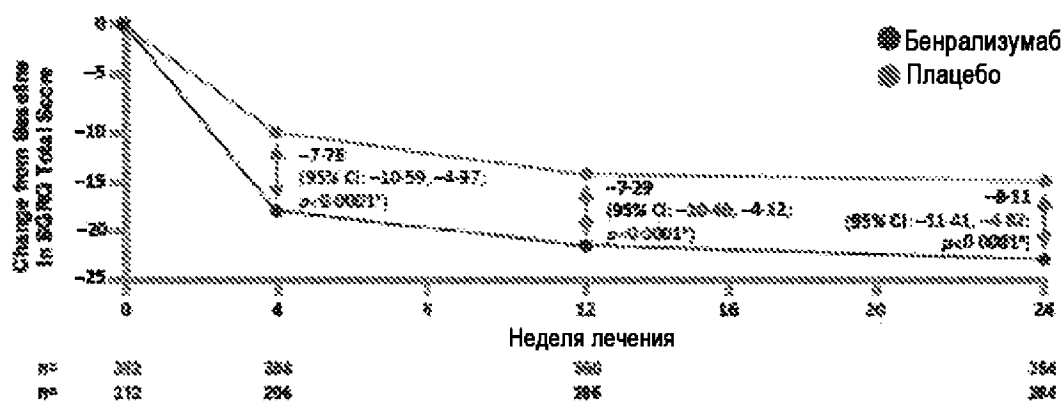
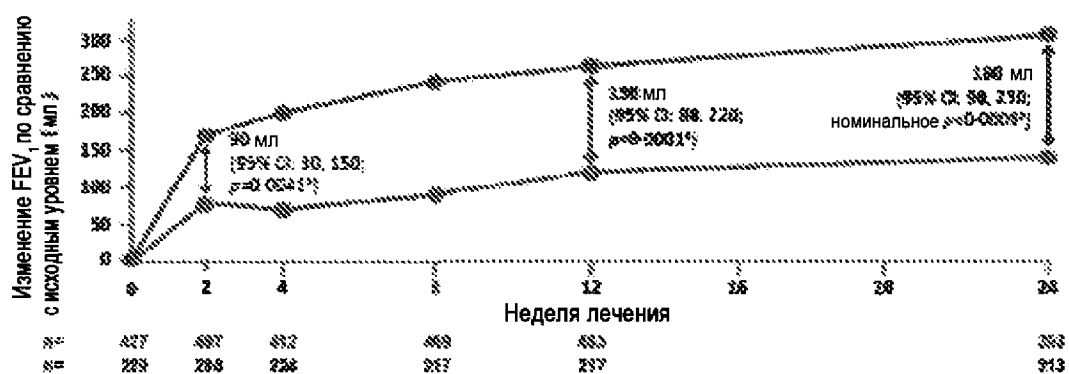


Снижение годовой AER у пациентов в группе бенрализумаба по сравнению с пациентами в группе плацебо.

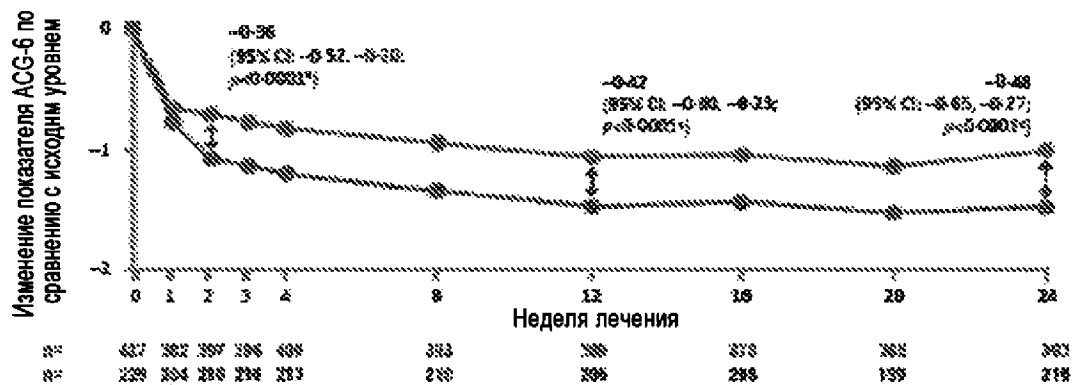
AER=частота обострений астмы; CI=доверительный интервал.

ФИГУРА 3

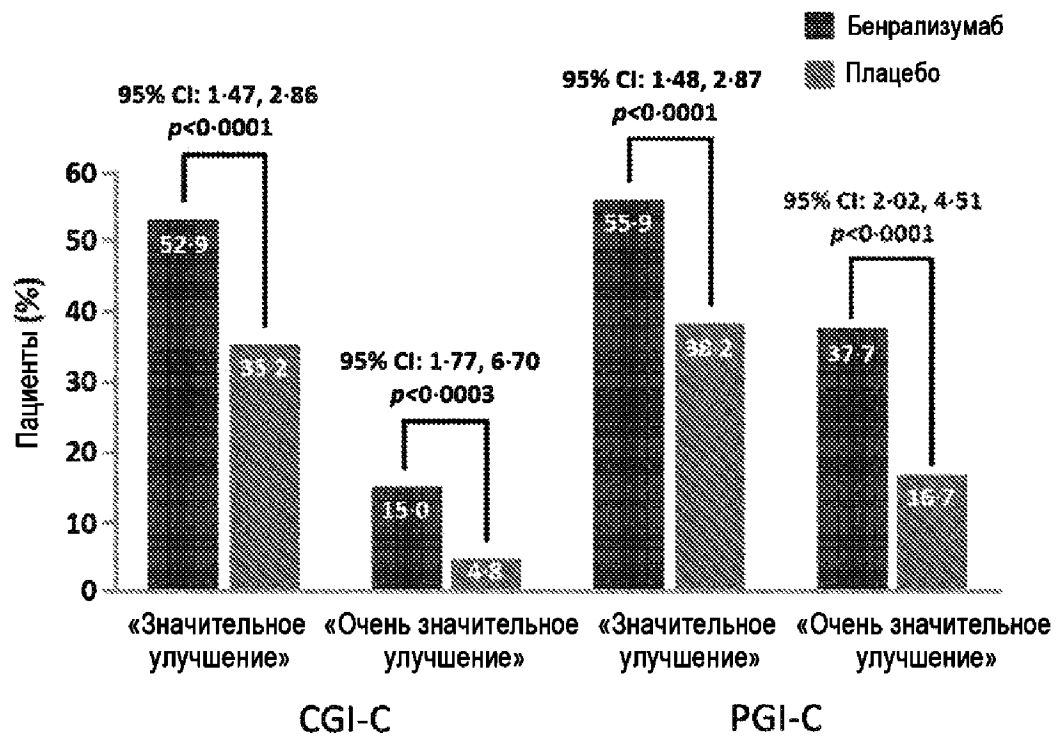
(A) Изменение показателя SGRQ по сравнению с исходным уровнем

(B) FEV₁

(C) ΔCQ-6



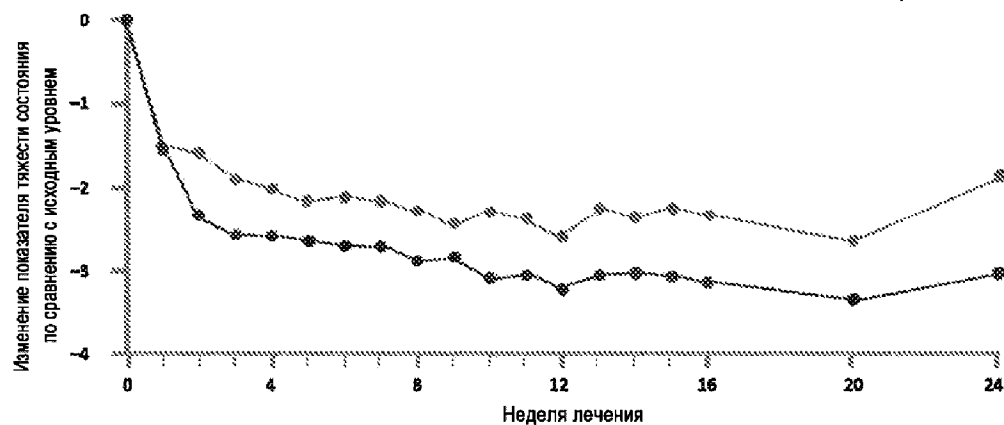
ФИГУРА 4



ФИГУРА 5

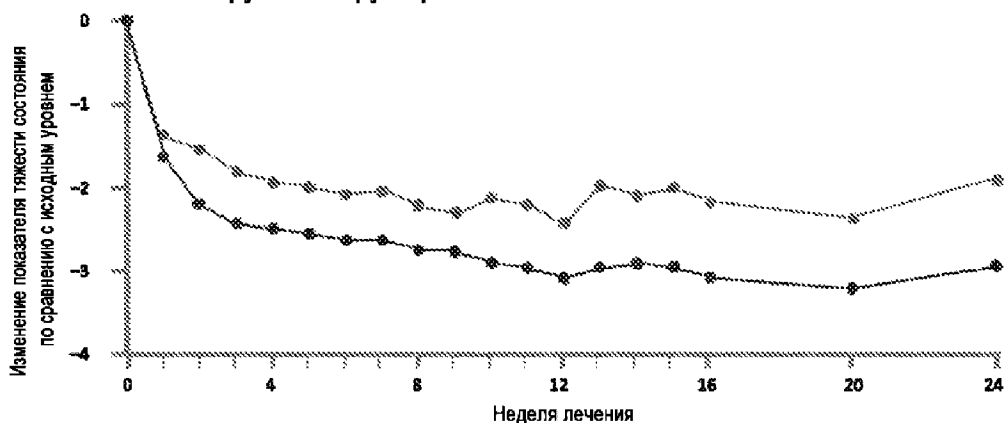
(А) Симптом/нарушение функции с наивысшим рейтингом

● Бенрализумаб
● Плацебо



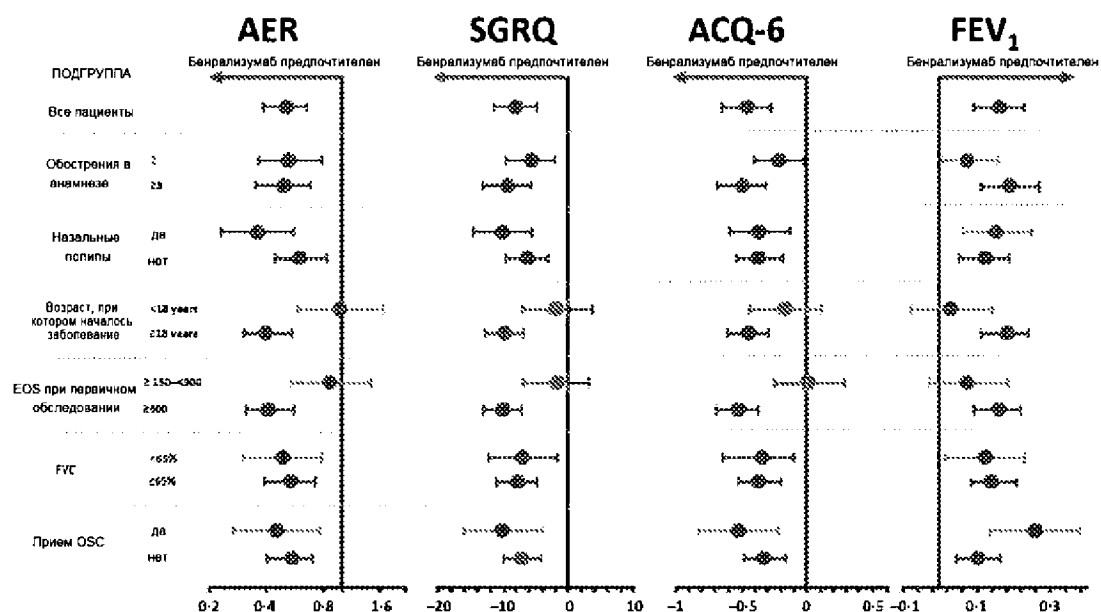
Бенрализумаб	427 / 302 / 315 / 315 / 325 / 317 / 317 / 319 / 311 / 308 / 307 / 307 / 311 / 307 / 307 / 300 / 306	298	318
Плацебо	229 / 185 / 171 / 175 / 175 / 175 / 170 / 173 / 168 / 170 / 188 / 185 / 172 / 183 / 160 / 158 / 169	195	180

(В) Среднее значения трех наивысших по рейтингу симптомов/нарушений функции



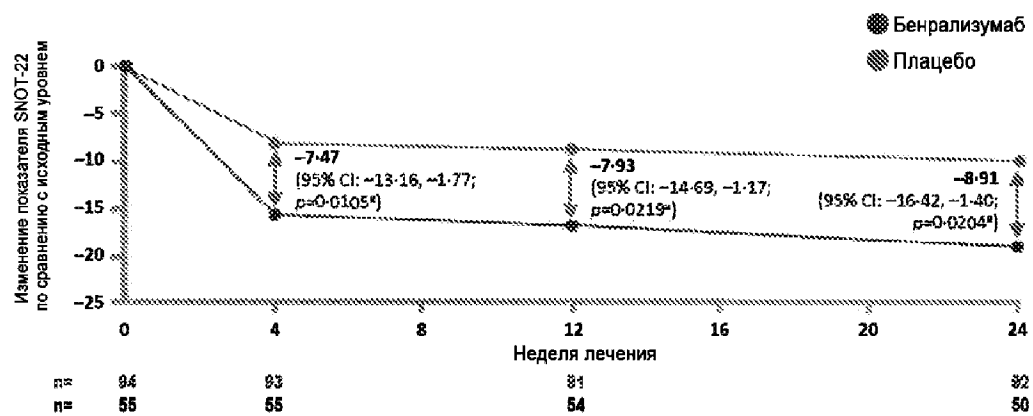
Бенрализумаб	427 / 287 / 287 / 297 / 305 / 290 / 290 / 301 / 294 / 291 / 281 / 281 / 285 / 291 / 281 / 284 / 298	282	302
Плацебо	229 / 159 / 164 / 187 / 187 / 187 / 182 / 185 / 160 / 182 / 180 / 157 / 184 / 153 / 156 / 151 / 162	158	172

ФИГУРА 6

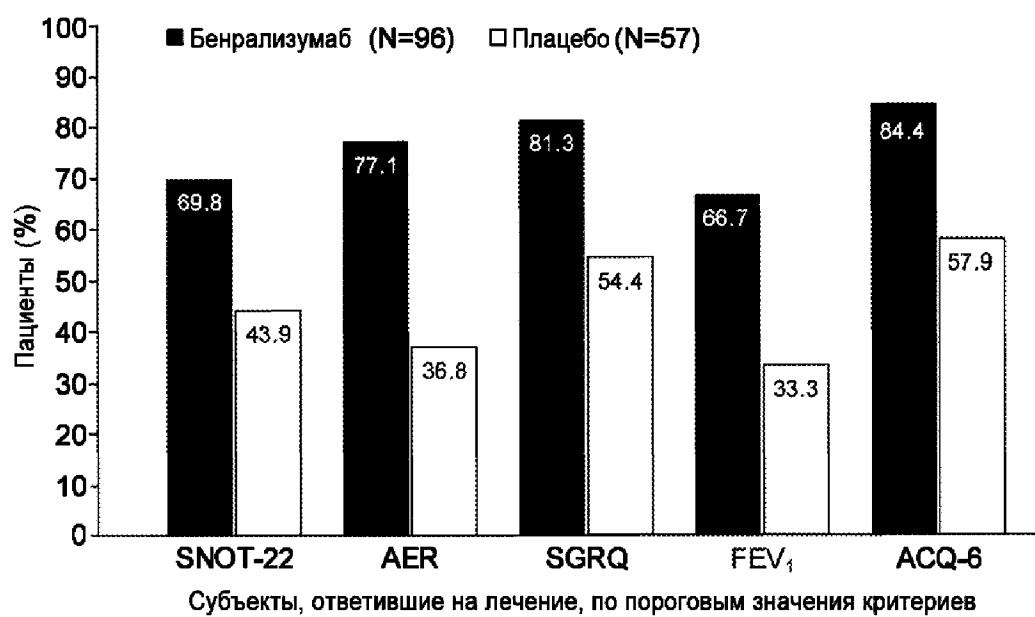


ACQ-6=опросник для оценки контроля над симптомами астмы; AER = частота обострений астмы; EOS=содержание эозинофилов при первичном осмотре; ОФВ1= объем форсированного выдоха за 1 секунду; FVC=форсированная жизненная емкость легких; MMRM= модель со смешанными эффектами для повторных измерений; OSC= пероральный кортикостероид; SGRQ=Респираторный опросник б-цы св. Георгия

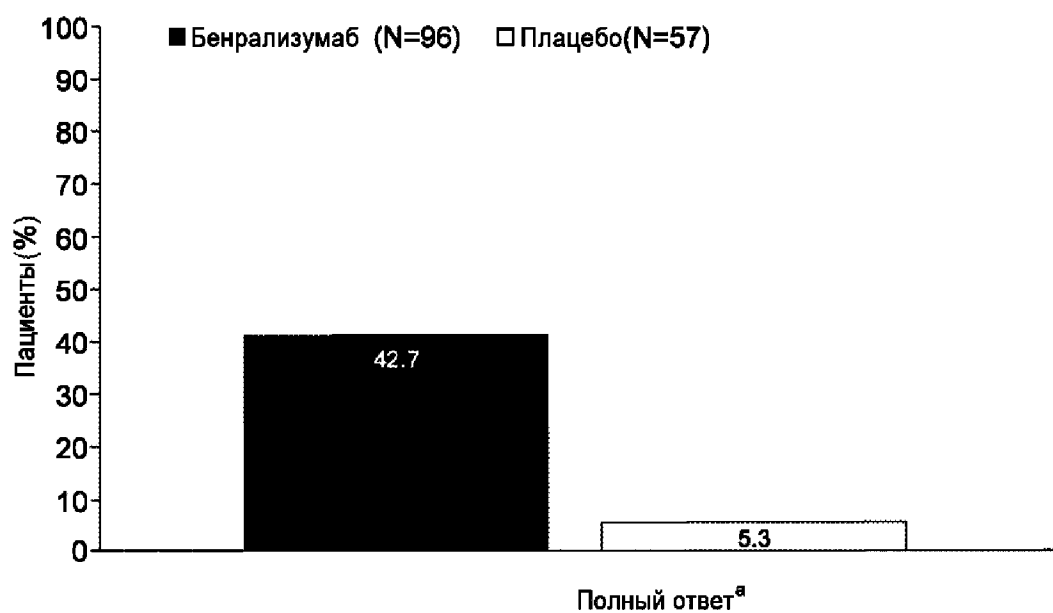
ФИГУРА 7



ФИГУРА 8



ФИГУРА 9



^aПолный ответ, основанный на достижении клинически значимого улучшения SNOT-22 на -8,9 единиц и клинически значимого ответа 4 дополнительным критериям (AER=0 обострений; изменение SGRQ $\leq$ -4 единиц; улучшение ОФВ1 $\geq$ 200 мл; и изменение ACQ-6 $\leq$ -0,5).