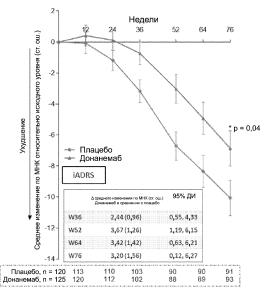
- (43) Дата публикации заявки 2023.11.14
- (22) Дата подачи заявки 2022.03.11

(51) Int. Cl. *C07K 16/18* (2006.01) *A61K 39/395* (2006.01) *A61P 25/00* (2006.01) *A61P 25/28* (2006.01) *G01N 33/50* (2006.01)

(54) АНТИТЕЛА К БЕТА-АМИЛОИДУ И СПОСОБЫ ИХ ПРИМЕНЕНИЯ

(12) ОПИСАНИЕ ИЗОБРЕТЕНИЯ К ЕВРАЗИЙСКОЙ ЗАЯВКЕ

- (31) 63/160,642; 63/192,271
- (32) 2021.03.12; 2021.05.24
- (33) US
- (86) PCT/US2022/019898
- (87) WO 2022/192636 2022.09.15
- (71) Заявитель: ЭЛИ ЛИЛЛИ ЭНД КОМПАНИ (US)
- (72) Изобретатель: Минтун Марк, Симс Джон Рандалл II (US)
- (74) Представитель: Гизатуллина Е.М., Гизатуллин Ш.Ф., Угрюмов В.М., Строкова О.В., Джермакян Р.В., Костюшенкова М.Ю. (RU)
- (57) Изобретение относится к лечению или предотвращению заболевания, характеризующегося отложением Аβ в головном мозге, с использованием антител к Аβ. К заболеваниям, которые можно лечить или предотвращать, относятся, например, болезнь Альцгеймера, синдром Дауна и церебральная амилоидная ангиопатия. Изобретение также относится в некоторых аспектах к выбору на основании нагрузки тау-белком в головном мозге человеческого индивида такого человеческого индивида, который может ответить на лечение или предотвращение заболевания, характеризующегося отложением Аβ в головном мозге, включающее в себя введение антител к Аβ. Изобретение также относится к человеческим индивидам, которые имеют один или два аллеля АРОЕ е4.



АНТИТЕЛА К БЕТА-АМИЛОИДУ И СПОСОБЫ ИХ ПРИМЕНЕНИЯ

Настоящее изобретение в некоторых аспектах относится к способам предотвращения или лечения заболевания антителами к Аβ, причем заболевание характеризуется отложением бета-амилоида (Аβ) у человеческого индивида. Заболевания, которые можно лечить или предотвращать с использованием антител, схем введения или способов, описанных в настоящем документе, включают в себя, например, болезнь Альцгеймера (БА), синдром Дауна и церебральную амилоидную ангиопатию (САА). Один аспект настоящего изобретения относится к лечению или предотвращению заболевания, характеризующегося отложением Аβ у человеческих индивидов, причем человеческих индивидов выбирают для лечения или предотвращения на основании уровня/нагрузки тау-белком во всем головном мозге (например, общего тау-белка), в участках головного мозга (например, в различных долях головного мозга) и/или наличия одного или двух аллелей АРОЕ е4 в геноме пациента.

Лечение БА представляет собой одну из наиболее значимых неудовлетворенных потребностей общества. Накопление пептида β-амилоида (Аβ) в форме амилоидных отложений в головном мозге является ранним и существенным событием при болезни Альцгеймера (БА), что приводит к нейродегенерации и, впоследствии, к появлению клинических симптомов: когнитивных и функциональных нарушений (Selkoe, "The Origins of Alzheimer Disease: A is for Amyloid," *JAMA* 283:1615-7 (2000); Hardy et al., "The Amyloid Hypothesis of Alzheimer's Disease: Progress and Problems on the Road to Therapeutics," *Science* 297:353-6 (2002); Masters et al., "Alzheimer's Disease," *Nat. Rev. Dis. Primers* 1:15056 (2015); и Selkoe et al., "The Amyloid Hypothesis of Alzheimer's Disease at 25 years," *EMBO Mol. Med.* 8:595-608 (2016)).

Бета-амилоид (Аβ) образуется при протеолитическом расщеплении более крупного гликопротеина, называемого белком-предшественником амилоида (АРР). АРР представляет собой встроенный в мембрану белок, экспрессируемый во многих тканях, но особенно в синапсах нейронов. АРР расщепляется γ-секретазой с высвобождением пептида Аβ, охватывающего группу пептидов размером в диапазоне от 37 до 49 аминокислотных остатков. Мономеры Аβ агрегируют в различные типы структур более высокого порядка, включая олигомеры, протофибриллы и амилоидные фибриллы. Амилоидные олигомеры являются растворимыми и могут распространяться по головному мозгу, в то время как амилоидные фибриллы являются более крупными и нерастворимыми и могут дополнительно агрегировать с образованием амилоидных отложений или бляшек. Амилоидные отложения, обнаруживаемые у пациентов-людей, включают в себя гетерогенную смесь пептидов Аβ, некоторые из которых включают в себя усеченный N-конец и дополнительно могут включать в себя N-концевые модификации, такие как N-концевой пироглутаматный остаток (рGlu).

Роль амилоидных отложений в способствовании прогрессированию заболевания подтверждается исследованием нетипичных генетических вариантов, которые либо увеличивают, либо уменьшают отложение Аβ (Fleisher et al., "Associations Between Biomarkers and Age in the Presenilin 1 E280A Autosomal Dominant Alzheimer Disease Kindred: A Cross-sectional Study," *JAMA Neurol* 72:316-24 (2015); Jonsson et al., "A Mutation in APP Protects Against Alzheimer's Disease and Age-related Cognitive Decline," *Nature* 488:96-9 (2012)). Кроме того, присутствие амилоидных отложений на ранних стадиях заболевания увеличивает вероятность прогрессирования легкого когнитивного нарушения (МСІ) до БА-деменции (Doraiswamy et al., "Amyloid-β Assessed by Florbetapir F18 PET and 18-month Cognitive Decline: A Multicenter Study," *Neurology* 79:1636-44 (2012)). Выдвигается гипотеза, что воздействия, направленные на удаление отложений Аβ (включая амилоидные бляшки), замедлят клиническое прогрессирование БА.

Вторым нейропатологическим отличительным признаком БА является присутствие внутриклеточных сплетений нейрофибрилл, содержащих гиперфосфорилированный тау-белок. Современные модели заболевания позволяют предположить, что Аβ запускает патологию тау-белка, при которой на более поздних стадиях проявляется более сложное и синергичное взаимодействие между Аβ и тау-белком, приводящее к прогрессированию заболевания (Busche et al., "Synergy Between Amyloid-β and Tau in Alzheimer's disease," *Nature Neuroscience* 23:1183-93 (2020)).

Антитела к А β и их применение в способах лечения заболеваний, таких как болезнь Альцгеймера, известны в данной области техники. См., например, патенты США № 10,851,156; 10,738,109; 10,662,239; 10,654,917; 10,647,759; 10,603,367; 10,519,223; 10,494,425; 10,464,976; 10,112,991; 10,112,987; 10,035,847; 9,944,696; 9,939,452; 9,895,429; 9,834,598; 9,738,712; 9,585,956; 9,573,994; 9,382,312; 9,329,189; 9,309,309; 9,309,307; 9,272,031; 9,181,332; 9,176,150; 9,175,094; 9,146,244; 9,133,267; 9,125,846; 9,062,102; 9,051,364; 9,051,363; 9,034,334; 8,999,936; 8,916,165; 8,906,370; 8,906,367; 8,889,138; 8,796,439; 8,795,664; 8,710,193; 8,636,981; 8,614,299; 8,591,894; 8,507,206; 8,491,903; 8,470,321; 8,425,905; 8,420,093; 8,414,893; 8,409,575; 8,404,459; 8,398,978; 8,383,113; 8,337,848; 8,333,967; 8,323,654; 8,303,954; 8,268,973; 8,268,593; 8,246,954; 8,227,576; 8,222,002; 8,221,750; 8,173,127; 8,128,930; 8,128,928; 8,124,353; 8,124,076; 8,106,164; 8,105,594; 8,105,593; 8,025,878; 7,955,812; 7,939,075; 7,932,048; 7,927,594; 7,906,625; 7,902,328; 7,893,214; 7,892,545; 7,892,544; 7,871,615; 7,811,563; 7,807,165; 7,807,157; 7,790,856; 7,780,963; 7,772,375; 7,763,250; 7,763,249; 7,741,448; 7,731,962; 7,700,751; 7,625,560; 7,582,733; 7,575,880; 7,339,035; 7,320,790; 7,318,923; 7,256,273; 7,195,761; 7,189,819; 7,179,892; 7,122,374; 7,060,270; 6,815,175; 6,787,637; и 6,750,324; которые полностью включены путем ссылки).

В одном примере в патенте США № 8,679,498 (который полностью включен в настоящий документ путем ссылки, включая антитела к N3pGlu Аβ, описанные в указанной публикации) описаны антитела к N3pGlu Аβ и способы лечения заболеваний, таких как болезнь Альцгеймера, этими антителами. Как было показано, пассивная иммунизация путем длительного введения антител к Аβ, включая N3pGlu Аβ, обнаруживаемый в отложениях, разрушает агрегаты Аβ и способствует клиренсу бляшек в головном мозге на различных животных моделях. Донанемаб (описан в патенте США № 8,679,498, именуется антителом В12L) представляет собой антитело, направленное на пироглутаматную модификацию третьей аминокислоты эпитопа бета-амилоида (N3pGlu Аβ), которое присутствует только в амилоидных бляшках головного мозга. Механизм действия донанемаба представляет собой нацеливание на существующую амилоидную бляшку, которая является ключевым патологическим отличительным признаком БА, и ее удаление.

Стратегия лечения и предотвращения антителами к Аβ включает в себя нацеливание на популяцию Аβ у больных БА, имеющих раннее появление симптомов и существующую нагрузку головного мозга амилоидом. Такое объяснение основано на амилоидной гипотезе БА, гласящей, что продукция и отложение Аβ является ранним и необходимым событием в патогенезе БА. См., например, Selkoe, "The Origins of Alzheimer Disease: А із for Amyloid," *JAMA* 283:1615-1617 (2000). Клиническим подтверждением этой гипотезы служит демонстрация того, что уровни паренхимального Аβ повышаются до появления симптомов БА, и это подтверждается генетическими вариантами БА, которые дают сверхпродукцию Аβ в головном мозге, и генетическими вариантами, которые защищают от продукции Аβ. См., например, Jonsson et al., "A Mutation in APP Protects Against Alzheimer's Disease and Age-related Cognitive Decline," *Nature* 488 (7409):96-99 (2012) и Fleisher et al., "Associations Between Biomarkers and Age in the Presenilin 1 E280A Autosomal Dominant Alzheimer Disease Kindred: A Cross-sectional Study," *JAMA Neurol*. 72:316-24 (2015).

Антитела, нацеленные на амилоидные бляшки, такие как антитела, нацеленные на Аβ, продемонстрировали перспективность в качестве терапевтического средства для болезни Альцгеймера как в доклинических, так и в клинических исследованиях. Несмотря на эту перспективность, антитела, нацеленные на амилоид, не смогли достичь терапевтических конечных показателей в нескольких клинических испытаниях. История клинических испытаний антител к амилоиду охватывает почти два десятилетия и, в большинстве случаев, вызывает сомнения в отношении потенциала эффективного лечения БА такими видами терапии (Aisen et al., "The Future of Anti-amyloid Trials," *The Journal of Prevention of Alzheimer's Disease* 7 146-151 (2020)). На сегодняшний день для лечения БА одобрено лишь небольшое количество видов терапии.

5

10

15

20

25

30

35

40

Одной из проблем при лечении болезни Альцгеймера является то, что ее по-прежнему диагностируют и лечат на основе симптомов, как психиатрическое заболевание, а не на основе патологии головного мозга. Другой проблемой является кризис воспроизведения, проявившийся в ходе клинических исследований, связанный с тем, что часто бывает сложно получить воспроизводимые результаты, даже если клинические исследования имеют почти идентичную схему. Это вызвано двумя основными факторами. Во-первых, большинство исследований устанавливают критерии включения на основании симптомов, а не на основании патологии. Таким образом, в итоге получается гетерогенная популяция с широким диапазоном уровней основной патологии или, что еще хуже, с различными основными заболеваниями у пациентов. Соответственно, эти пациенты прогрессируют с очень разными скоростями и внутригрупповая вариабельность, измеряемая по стандартному отклонению среднего для примера, является очень большой в исследованиях БА. Во-вторых, проблема гетерогенности популяции осложняется шумом в пределах субъекта в показателях результата.

Определение того, будет ли субъект, имеющий отложения Аβ, отвечать на лечение антителом к Аβ, является уникальной проблемой. Это отчасти обусловлено физиологической и клинической гетерогенностью субъектов, страдающих отложениями Аβ. Например, определение того, имеет ли пациент с незначительными когнитивными симптомами, такими как снижение уровня памяти, продромальную или доклиническую болезнь Альцгеймера (БА) и будет ли он прогрессировать до БА-деменции в ближайшем будущем, остается проблемой для клиницистов.

Популяции пациентов с БА, получавших плацебо, в клинических исследованиях варьируются в широких пределах с точки зрения траекторий когнитивных и функциональных нарушений (Veitch et al., "Understanding Disease Progression and Improving Alzheimer's Disease Clinical Trials: Recent Highlights from the Alzheimer's Disease Neuroimaging Initiative," *Alzheimer's & Dementia* 15.1: 106-152 (2019)), что, как считается, связано с гетерогенностью в экспериментальных популяций (Devi et al., "Heterogeneity of Alzheimer's Disease: Consequence for Drug Trials?" *Alzheimer's Research & Therapy* 10.1: 1-3 (2018)). Выявление и лечение субъектов, которые могут получить пользу от конкретного лечения, по-прежнему представляет существенную проблему. Задача правильного определения того, может ли пациент среагировать на лечение антителом к Аβ, имеет первостепенное значение, например, для своевременного направления в клинику патологий памяти, правильной и ранней диагностики БА, запуска симптоматической терапии, будущего планирования и запуска модифицирующего заболевание лечения.

Исторически экспериментальные группы выбирают по клиническим признакам, таким как диапазоны баллов оценки когнитивных функций и самостоятельно описанные проблемы с памятью. После лет неудач эксперты в данной области предложили протестировать модифицирующие заболевание виды антиамилоидной терапии (DMT) на более ранней стадии заболевания (Aisen, P. S., et al., "The future of antiamyloid trials," The Journal of Prevention of Alzheimer's Disease 7.3 (2020): 146-151.). Однако несколько

клинических исследований антиамилоидных DMT не смогли достичь своих конечным показателей, несмотря на ориентацию на пациентов с ранними стадиями болезни Альцгеймера. Например, в клиническое исследование фазы III препарата кренезумаб (исследование Cread) привлекали пациентов с БА от продромальной до легкой БА. Результаты этого исследования были исключительно отрицательными. Не было обнаружено никакой разницы по обоих конечным показателям — первичному и вторичному — между группами лечения по сравнению с группами плацебо или в пределах подгрупп с продромальной и легкой БА (NCT03114657 на clinicaltrials.gov; Therapeutics: Crenezumab. Alzforum. AC Immune SA, Genentech, Hoffmann-La Roche; 2019 [cited 2020Sep7]. Адрес для доступа: alzforum.org/therapeutics/crenezumab). Аналогично клиническое исследование фазы II/III (исследование SCarlet RoAD), оценивающее эффективность и безопасность гантенерумаба у пациентов с продромальной БА, было прервано, поскольку вероятность достижения эффективности по первичным и вторичным конечным показателям исследования была низкой (Ostrowitzki et al., "A Phase III Randomized Trial of Gantenerumab in Prodromal Alzheimer's Disease," Alzheimer's research & therapy 9.1: 1-15 (2017)).

5

10

15

20

25

30

35

40

Таким образом, существует потребность в улучшенных способах, которые надлежащим образом выявят, будет ли субъект реагировать на терапевтические средства, нацеливающиеся на амилоид.

Один аспект настоящего изобретения основан на открытии того, что пациенты с болезнью Альцгеймера с низким или умеренным уровнем тау-белка отвечают на лечение антителами к Аβ, а пациенты, имеющие высокие уровни тау-белка, даже если они клинически классифицируются как имеющие доклиническую или раннюю стадии БА, не могут быть эффективно вылечены антителами к Аβ. Идентификация субъектов, которые в наибольшей степени отвечают на лечение антителом к Аβ, решает более чем 20-летнюю проблему выявления клинически эффективного противоамилоидного лечения и, следовательно, отражает значительный прогресс в данной области техники. Некоторые аспекты настоящего изобретения направлены на диагностику и лечение пациентов на основе имеющейся у них патологии головного мозга. Выбор пациентов на основании патологии головного мозга не только обеспечивает более однородную популяцию в клинических исследованиях и снижает шум с обеспечением высокой воспроизводимости, но также обеспечивает надлежащую идентификацию стадии БА и ее прогрессирования. Надлежащая идентификация стадии БА также позволяет своевременно направить пациента в клинику патологий памяти, обеспечить верную и раннюю диагностику БА, запуск симптоматического лечения, планирование на будущее и запуск модифицирующего заболевание лечения.

Некоторые аспекты настоящего изобретения связаны с идентификацией стадии/прогрессирования БА у пациента на основании і) глобальной или общей нагрузки тау-белком в головном мозге человеческого индивида, іі) распространения тау-белка в головном мозге субъекта или его частях, и/или ііі) на основании наличия одного или двух аллелей эпсилон-4 апопопротеина Е в геноме субъекта (именуемого в настоящем документе APOE e4 или APOE4).

В некоторых вариантах осуществления пациенты могут быть стратифицированы/идентифицированы/выбраны/пролечены с учетом количества тау-белка, присутствующего в головном мозге субъекта (например, в цельном головном мозге или его частях), и/или присутствия одного или двух аллелей АРОЕ е4 в геноме субъекта.

В других вариантах осуществления пациентов стратифицируют/идентифицируют/выбирают/лечат с учетом стадий прогрессирования БА (например, на основании распределения тау-белка в головном мозге) и/или присутствия одного или двух аллелей АРОЕ е4 в геноме субъекта. Например, на некоторых стадиях нагрузка тау-белком у пациента с БА ограничивается лобной долей или областями височной доли, которые

не включают в себя заднелатеральную височную область (PLT). Другой стадией БА является стадия, при которой нагрузка тау-белком у пациента с БА ограничивается заднелатеральными височными (PLT) или затылочными областями. Еще одна стадия БА представляет собой стадию, при которой нагрузка тау-белком у пациента с БА присутствует в теменной области, или области предклинья, или в лобной области, в сочетании с нагрузкой тау-белком в PLT или затылочных областях. В некоторых вариантах осуществления у пациента с БА в геноме имеются один или два аллеля АРОЕ е4 и нагрузка тау-белком ограничена лобной долей или областями височной доли, которые не включают в себя заднелатеральную височную область (PLT). Другая стадия БА представляет собой стадию, при которой у пациента с БА имеется один или два аллеля АРОЕ е4, а нагрузка тау-белком ограничена заднелатеральной височной (PLT) или затылочной областями. Еще одна стадия БА представляет собой стадию, при которой у пациента с БА присутствуют один или два аллеля АРОЕ е4 и нагрузка тау-белком присутствует в теменной области, или области предклинья, или в лобной области, в сочетании с нагрузкой тау-белком в PLT или затылочных областях.

5

10

15

20

25

30

35

40

Стратификацию пациентов на основании количества тау-белка в головном мозге или прогрессирования БА в участках головного мозга можно использовать для определения, например, того, будет ли пациент реагировать на лечение антителом к Аβ. Стратификация/выбор популяции пациентов на основании количества тау-белка в головном мозге или прогрессирования БА в участках головного мозга также полезно для решения проблем, связанных с гетерогенностью пациентов и воспроизводимостью, возникающих во время разработки и проведения клинических исследований. Идентификация пациентов на основании количества тау-белка или прогрессирования БА также полезна, например, для своевременного направления в клинику патологий памяти, правильной и ранней диагностики БА, запуска симптоматической терапии, планирования на будущее и запуска модифицирующего заболевание лечения.

Кроме того, в публикации Doody et al., "Phase 3 Trials of Solanezumab for Mild-to-Moderate Alzheimer's Disease," NEJM, 370; 4, 311-321 (2014) утверждается, что «[н]е наблюдали четких дифференциальных эффектов лечения на показатели эффективности между носителями и не-носителями APOE є4». В настоящее время было обнаружено, что введение антитела к N3pGlu Aβ человеческому индивиду, имеющему один или два аллеля АРОЕ е4 (например, носителю АРОЕ е4), обеспечивает неожиданную и удивительную эффективность по сравнению с пациентами, не несущими один или более из этих аллелей. Таким образом, некоторые варианты осуществления включают введение доз антител к N3pGlu Aβ пациентам, имеющих этот аллель, как средства замедления снижения когнитивной функции у этих пациентов. В частности, было обнаружено, что при введении антитела к N3pGlu Аβ у носителей APOE е4 наблюдается больший эффект, чем у не-носителей. Это означает, что у пациентов, которые имеют АРОЕ е4, наблюдается меньшее снижение когнитивных функций, чем у не-носителей, при измерении с использованием различных клинических измерений различных конечных показателей. Таким образом, пациентов стратифицировать/идентифицировать/выбирать/лечить с учетом уровня тау-белка, стадий прогрессирования БА (например, на основании распределения тау-белка в головном мозге) и/или присутствия одного или двух аллелей АРОЕ е4 в геноме субъекта.

В одном аспекте настоящего изобретения предусматриваются человеческие индивиды, которые отвечают на лечение или предотвращение заболевания, характеризующегося отложениями бета-амилоида (Аβ) в головном мозге человеческого индивида. В некоторых вариантах осуществления данного аспекта настоящего изобретения восприимчивые человеческие индивиды включают в себя человеческих индивидов, имеющих нагрузку тау-белком от низкой до умеренной или нагрузку тау-белком от очень низкой до умеренной. В некоторых вариантах осуществления данного аспекта настоящего изобретения восприимчивые человеческие

индивиды включают в себя человеческих индивидов, имеющих нагрузку тау-белком от низкой до умеренной или нагрузку тау-белком от очень низкой до умеренной и/или один или два аллеля АРОЕ е4. В некоторых вариантах осуществления данного аспекта настоящего изобретения восприимчивые человеческие индивиды не включают в себя человеческих индивидов с высокой нагрузкой тау-белком и изменением по рейтинговой шкале оценки болезни Альцгеймера (iADRS) примерно -20 или более за примерно последние 18 месяцев. В некоторых вариантах осуществления антитело к Аβ настоящего изобретения вводят восприимчивым человеческим индивидам для лечения или предотвращения заболевания, характеризующегося отложениями бета-амилоида (АВ) в головном мозге человеческого индивида.

Один аспект настоящего изобретения относится к способу лечения или предотвращения заболевания, характеризующегося отложениями бета-амилоида (Аβ) в головном мозге человеческого индивида, который, как было определено, имеет нагрузку тау-белком от очень низкой до умеренной или нагрузку тау-белком от низкой до умеренной, включающему введение субъекту одной или более доз антитела к Аβ. В некоторых вариантах осуществления способы включают в себя: і) введение человеческому индивиду одной или более первых доз антитела к Аβ (например, одной или более первых доз от примерно 100 мг до примерно 700 мг антитела к Аβ), причем каждую первую дозу вводят один раз в примерно 4 недели, и іі) через примерно четыре недели после введения одной или более первых доз введение человеческому индивиду одной или более вторых доз антитела (например, одной или более вторых доз от более 700 мг до примерно 1400 мг антитела к Аβ), причем каждую из вторых доз вводят один раз в 4 недели. В некоторых вариантах осуществления пациент с болезнью Альцгеймера имеет один или два аллеля АРОЕ е4.

Другой аспект настоящего изобретения относится к способу лечения или предотвращения заболевания, характеризующегося отложениями бета-амилоида (Аβ) в головном мозге человеческого индивида, включающему: определение того, имеет ли человеческий индивид нагрузку тау-белком от очень низкой до умеренной или от низкой до умеренной; и если человеческий индивид имеет нагрузку тау-белком от очень низкой до умеренной или нагрузку тау-белком от низкой до умеренной, то введение человеческому индивиду одной или более доз антитела к Аβ. В некоторых вариантах осуществления способы включают в себя: і) введение человеческому индивиду одной или более первых доз от примерно 100 мг до примерно 700 мг антитела к Аβ, причем каждую первую дозу вводят один раз в примерно 4 недели, и іі) через примерно четыре недели после введения одной или более первых доз введение человеческому индивиду одной или более вторых доз от более 700 мг до примерно 1400 мг антитела к Аβ, причем каждую из вторых доз вводят один раз в 4 недели.

Другой аспект настоящего изобретения относится к способу лечения или предотвращения заболевания, характеризующегося отложениями бета-амилоида (Аβ) в головном мозге человеческого индивида, включающему: определение того, имеет ли человеческий индивид один или два аллеля АРОЕ е4, нагрузку тау-белком от очень низкой до умеренной и/или от низкой до умеренной; и если человеческий индивид имеет один или два аллеля АРОЕ е4, нагрузку тау-белком от очень низкой до умеренной и/или нагрузку тау-белком от низкой до умеренной, то введение человеческому индивиду одной или более доз антитела к Аβ. В некоторых вариантах осуществления способы включают в себя: і) введение человеческому индивиду одной или более первых доз от примерно 100 мг до примерно 700 мг антитела к Аβ, причем каждую первую дозу вводят один раз в примерно 4 недели, и іі) через примерно четыре недели после введения одной или более первых доз введение человеческому индивиду одной или более вторых доз от более 700 мг до примерно 1400 мг антитела к Аβ, причем каждую из вторых доз вводят один раз в 4 недели.

Другой аспект изобретения относится к способу лечения или предотвращения заболевания, характеризующегося отложениями бета-амилоида (Аβ) в головном мозге человеческого индивида, который, как было определено, не имеет нагрузки тау-белком, включающему введение человеческому индивиду антитела к Аβ. В некоторых вариантах осуществления способ включает в себя: і) введение человеческому индивиду одной или более первых доз от примерно 100 мг до примерно 700 мг антитела к Аβ, причем каждую первую дозу вводят один раз в примерно 4 недели, и іі) через примерно четыре недели после введения одной или более первых доз от более 700 мг до примерно 1400 мг антитела к Аβ, причем каждую из вторых доз вводят один раз в 4 недели. В некоторых вариантах осуществления определено, что человеческий индивид не имеет высокой нагрузки тау-белком и имеет один или два аллеля АРОЕ е4.

5

10

15

20

25

30

35

40

Другой аспект изобретения относится к способу лечения или предотвращения заболевания, характеризующегося отложениями бета-амилоида (Аβ) в головном мозге человеческого индивида, включающему: определение того, имеет ли человеческий индивид высокую нагрузку тау-белком; и если человеческий индивид не имеет высокой нагрузки тау-белком, то введение человеческому индивиду одной или более доз антитела к Аβ. В некоторых вариантах осуществления способы включают в себя: і) введение человеческому индивиду одной или более первых доз от примерно 100 мг до примерно 700 мг антитела к Аβ, причем каждую первую дозу вводят один раз в примерно 4 недели, и іі) через примерно четыре недели после введения одной или более первых доз введение человеческому индивиду одной или более вторых доз от более 700 мг до примерно 1400 мг антитела к Аβ, причем каждую из вторых доз вводят один раз в 4 недели.

Другой аспект изобретения относится к способу лечения или предотвращения заболевания, характеризующегося отложениями бета-амилоида (Аβ) в головном мозге человеческого индивида, включающему: определение того, имеет ли человеческий индивид высокую нагрузку тау-белком и имеет один или два аллеля АРОЕ е4; и если человеческий индивид не имеет высокой нагрузки тау-белком и имеет один или два аллеля АРОЕ е4, то введение человеческому индивиду одной или более доз антитела к Аβ. В некоторых вариантах осуществления способы включают в себя: і) введение человеческому индивиду одной или более первых доз от примерно 100 мг до примерно 700 мг антитела к Аβ, причем каждую первую дозу вводят один раз в примерно 4 недели, и іі) через примерно четыре недели после введения одной или более первых доз введение человеческому индивиду одной или более вторых доз от более 700 мг до примерно 1400 мг антитела к Аβ, причем каждую из вторых доз вводят один раз в 4 недели.

Другой аспект настоящего изобретения относится к способу лечения или предотвращения заболевания, характеризующегося отложениями бета-амилоида (Аβ) в головном мозге человеческого индивида, включающему введение человеческому индивиду эффективного количества антитела к Аβ, причем человеческий индивид был определен как имеющий нагрузку тау-белком от очень низкой до умеренной или нагрузку тау-белком от низкой до умеренной.

Другой аспект настоящего изобретения относится к способу лечения или предотвращения заболевания, характеризующегося отложениями бета-амилоида ($A\beta$) в головном мозге человеческого индивида, включающему введение человеческому индивиду эффективного количества антитела к $A\beta$, причем человеческий индивид был определен как имеющий один или два аллеля APOE e4 и нагрузку тау-белком от очень низкой до умеренной или нагрузку тау-белком от низкой до умеренной.

Другой аспект настоящего изобретения относится к способу лечения или предотвращения заболевания, характеризующегося отложениями бета-амилоида (Аβ) в головном мозге человеческого индивида, включающему: определение того, имеет ли человеческий индивид нагрузку тау-белком от низкой до

умеренной или от очень низкой до умеренной; и если человеческий индивид имеет нагрузку тау-белком от низкой до умеренной, то введение человеческому индивиду эффективного количества антитела к Аβ.

Другой аспект настоящего изобретения относится к способу лечения или предотвращения заболевания, характеризующегося отложениями бета-амилоида (Аβ) в головном мозге человеческого индивида, включающему: определение того, имеет ли человеческий индивид один или два аллеля АРОЕ е4 и нагрузку тау-белком от низкой до умеренной и/или от очень низкой до умеренной; и если человеческий индивид имеет один или два аллеля АРОЕ е4 и нагрузку тау-белком от низкой до умеренной или нагрузку тау-белком от очень низкой до умеренной, то введение человеческому индивиду эффективного количества антитела к Аβ.

5

10

15

20

25

30

35

40

Другой аспект настоящего изобретения относится к способу лечения или предотвращения заболевания, характеризующегося отложениями бета-амилоида (Аβ) в головном мозге человеческого индивида, включающем введение человеческому индивиду эффективного количества антитела к Аβ, причем человеческий индивид был определен как не имеющий высокой нагрузки тау-белком, и человеческий индивид не продемонстрировал снижение оценки по интегрированной рейтинговой шкале оценки болезни Альцгеймера (iADRS) более чем примерно -20 за примерно последние 18 месяцев. В некоторых вариантах осуществления человеческий индивид имеет один или два аллеля АРОЕ е4.

Другой аспект настоящего изобретения относится к способу лечения или предотвращения заболевания, характеризующегося отложениями бета-амилоида (Аβ) в головном мозге человеческого индивида, включающему: определение того, имеет ли человеческий индивид высокую нагрузку тау-белком; и человеческий индивид не имеет высокой нагрузки тау-белком, то введение человеческому индивиду эффективного количества антитела к Аβ.

Другой аспект настоящего изобретения относится к способу лечения или предотвращения заболевания, характеризующегося отложениями бета-амилоида ($A\beta$) в головном мозге человеческого индивида, включающему: определение того, имеет ли человеческий индивид высокую нагрузку тау-белком и имеет один или два аллеля APOE e4; и если человеческий индивид имеет один или два аллеля APOE e4 и не имеет высокой нагрузки тау-белком, то введение человеческому индивиду эффективного количества антитела к $A\beta$.

В некоторых аспектах описанных способов антитело к АВ может быть использовано для снижения, для предотвращения дальнейшего увеличения или для замедления скорости роста нагрузки тау-белком / накопления тау-белка в различных участках головного мозга человека, например в различных долях мозга человеческого индивида. В некоторых вариантах осуществления антитела к АВ используют для снижения, предотвращения дальнейшего увеличения или замедления скорости роста нагрузки тау-белком / накопления тау-белка в лобной доле человеческого мозга. В некоторых вариантах осуществления антитела к АВ используют для снижения, предотвращения дальнейшего увеличения или замедления скорости роста нагрузки тау-белком / накопления тау-белка в теменной доле человеческого мозга. В некоторых вариантах осуществления антитела к АВ используют для снижения, предотвращения дальнейшего увеличения или замедления скорости роста нагрузки тау-белком / накопления тау-белка в затылочной доле человеческого мозга. В некоторых вариантах осуществления антитела к АВ используют для снижения, предотвращения дальнейшего увеличения или замедления скорости роста нагрузки тау-белком / накопления тау-белка в височной доле человеческого мозга. В некоторых вариантах осуществления антитела к АВ используют для снижения, предотвращения дальнейшего увеличения или замедления скорости роста нагрузки тау-белком / накопления тау-белка в заднелатеральной височной доле. В некоторых вариантах осуществления человеческому индивиду вводят і) одну или более первых доз от примерно 100 мг до примерно 700 мг антитела к Аβ, причем каждую первую дозу вводят один раз в примерно четыре недели; и ii) через примерно четыре недели после введения одной или более первых доз введение человеческому индивиду одной или более вторых доз от более 700 мг до примерно 1400 мг антитела к Аβ, причем каждую из вторых доз вводят один раз в примерно 4 недели.

Один аспект настоящего изобретения относится к способу лечения или предотвращения заболевания, характеризующегося отложениями бета-амилоида (АВ) в головном мозге человеческого индивида, который, как определено, имеет нагрузку тау-белком в височной доле головного мозга, включающему введение антитела к АВ человеческому индивиду. Другой аспект изобретения относится к способу лечения или предотвращения заболевания, характеризующегося отложениями бета-амилоида в головном мозге человеческого индивида, включающему определение того, имеет ли человеческий индивид нагрузку тау-белком в височной доле головного мозга и введение антитела к АВ человеческому индивиду. В некоторых вариантах осуществления у человеческого индивида присутствует нагрузка тау-белком в заднелатеральной височной доле. В некоторых вариантах осуществления человеческому индивиду вводят і) одну или более первых доз от примерно 100 мг до примерно 700 мг антитела к АВ, причем каждую первую дозу вводят один раз в примерно четыре недели; и іі) через примерно четыре недели после введения одной или более первых доз введение человеческому индивиду одной или более вторых доз от более 700 мг до примерно 1400 мг антитела к АВ, причем каждую из вторых доз вводят один раз в примерно 4 недели. В некоторых вариантах осуществления был определено, что человеческий индивид имеет один или два аллеля АРОЕ е4.

Другой аспект настоящего изобретения относится к способу лечения или предотвращения заболевания, характеризующегося отложениями бета-амилоида (Аβ) в головном мозге человеческого индивида, который, как определено, имеет нагрузку тау-белком в затылочной доле головного мозга, включающему введение антитела к Аβ человеческому индивиду. Другой аспект изобретения относится к способу лечения или предотвращения заболевания, характеризующегося отложениями бета-амилоида (Аβ) в головном мозге человеческого индивида, включающему определение того, имеет ли человеческий индивид нагрузку тау-белком в затылочной доле головного мозга и введение антитела к Аβ человеческому индивиду. В некоторых вариантах осуществления человеческому индивиду вводят і) одну или более первых доз от примерно 100 мг до примерно 700 мг антитела к Аβ, причем каждую первую дозу вводят один раз в примерно четыре недели; и іі) через примерно четыре недели после введения одной или более первых доз введение человеческому индивиду одной или более вторых доз от более 700 мг до примерно 1400 мг антитела к Аβ, причем каждую из вторых доз вводят один раз в примерно 4 недели. В некоторых вариантах осуществления был определено, что человеческий индивид имеет один или два аллеля АРОЕ е4.

Другой аспект настоящего изобретения относится к способу лечения или предотвращения заболевания, характеризующегося отложениями бета-амилоида (Аβ) в головном мозге человеческого индивида, который, как определено, имеет нагрузку тау-белком в теменной доле головного мозга, включающему введение антитела к Аβ человеческому индивиду. Другой аспект изобретения относится к способу лечения или предотвращения заболевания, характеризующегося отложениями бета-амилоида (Аβ) в головном мозге человеческого индивида, включающему определение того, имеет ли человеческий индивид нагрузку тау-белком в теменной доле головного мозга и введение антитела к Аβ человеческому индивиду. В некоторых вариантах осуществления человеческому индивиду вводят і) одну или более первых доз от примерно 100 мг до примерно 700 мг антитела к Аβ, причем каждую первую дозу вводят один раз в примерно четыре недели; и іі) через примерно четыре недели после введения одной или более первых доз введение человеческому индивиду одной или более вторых доз от более 700 мг до примерно 1400 мг антитела к Аβ, причем каждую индивиду одной или более вторых доз от более 700 мг до примерно 1400 мг антитела к Аβ, причем каждую

из вторых доз вводят один раз в примерно 4 недели. В некоторых вариантах осуществления был определено, что человеческий индивид имеет один или два аллеля APOE e4.

Другой аспект настоящего изобретения относится к способу лечения или предотвращения заболевания, характеризующегося отложениями бета-амилоида в головном мозге человеческого индивида, который, как определено, имеет нагрузку тау-белком в лобной доле головного мозга, включающему введение антитела к Аβ человеческому индивиду. Другой аспект изобретения относится к способу лечения или предотвращения заболевания, характеризующегося отложениями бета-амилоида в головном мозге человеческого индивида, включающему определение того, имеет ли человеческий индивид нагрузку тау-белком в лобной доле головного мозга и введение антитела к Аβ человеческому индивиду. В некоторых вариантах осуществления человеческому индивиду вводят і) одну или более первых доз от примерно 100 мг до примерно 700 мг антитела к Аβ, причем каждую первую дозу вводят один раз в примерно четыре недели; и іі) через примерно четыре недели после введения одной или более первых доз введение человеческому индивиду одной или более вторых доз от более 700 мг до примерно 1400 мг антитела к Аβ, причем каждую из вторых доз вводят один раз в примерно 4 недели. В некоторых вариантах осуществления был определено, что человеческий индивид имеет один или два аллеля АРОЕ е4.

Другой аспект настоящего изобретения относится к способу лечения или предотвращения заболевания, характеризующегося отложениями бета-амилоида (АВ) в головном мозге человеческого индивида, который, как определено, имеет нагрузку тау-белком в заднелатеральной височной (РLT) и/или затылочной доле головного мозга, включающему введение антитела к АВ человеческому индивиду. Другой аспект изобретения относится к способу лечения или предотвращения заболевания, характеризующегося отложениями бета-амилоида в головном мозге человеческого индивида, включающему определение того, имеет ли человеческий индивид нагрузку тау-белком в заднелатеральной височной (РLT) и/или затылочной доле головного мозга и введение антитела к АВ человеческому индивиду. В некоторых вариантах осуществления человеческому индивиду вводят і) одну или более первых доз от примерно 100 мг до примерно 700 мг антитела к АВ, причем каждую первую дозу вводят один раз в примерно четыре недели; и іі) через примерно четыре недели после введения одной или более первых доз введение человеческому индивиду одной или более вторых доз от более 700 мг до примерно 1400 мг антитела к АВ, причем каждую из вторых доз вводят один раз в примерно 4 недели. В некоторых вариантах осуществления был определено, что человеческий индивид имеет один или два аллеля АРОЕ е4.

Другой аспект настоящего изобретения относится к способу лечения или предотвращения заболевания, характеризующегося отложениями бета-амилоида (АВ) в головном мозге человеческого индивида, который, как определено, имеет нагрузку тау-белком в і) теменной области, или области предклинья, или іі) в лобной области в сочетании с нагрузкой тау-белком в РLТ или затылочной областях головного мозга, включающему введение антитела к АВ человеческому индивиду. Другой аспект изобретения относится к способу лечения или предотвращения заболевания, характеризующегося отложениями бета-амилоида, включающему определение того, имеет ли человеческий индивид нагрузку тау-белком в і) теменной области, или области предклинья, или іі) в лобной области в сочетании с нагрузкой тау-белком в РLТ или затылочной областих головного мозга, и введение антитела к АВ человеческому индивиду. В некоторых вариантах осуществления человеческому индивиду вводят і) одну или более первых доз от примерно 100 мг до примерно 700 мг антитела к АВ, причем каждую первую дозу вводят один раз в примерно четыре недели; и іі) через примерно четыре недели после введения одной или более первых доз введение человеческому индивиду одной или более вторых доз от более 700 мг до примерно 1400 мг антитела к АВ, причем каждую из вторых доз вводят

один раз в примерно 4 недели. В некоторых вариантах осуществления был определено, что человеческий индивид имеет один или два аллеля APOE e4.

5

10

15

20

25

30

35

40

Другой аспект настоящего изобретения относится к способу лечения или предотвращения заболевания, характеризующегося отложениями бета-амилоида в головном мозге человеческого индивида, который, как определено, имеет нагрузку тау-белком і) ограниченную лобной долей или іі) в областях височной доли, не включающих заднелатеральную височную область (PLT) головного мозга, включающему введение антитела к Аβ человеческому индивиду. Другой аспект настоящего изобретения относится к способу лечения или предотвращения заболевания, характеризующегося отложениями бета-амилоида, включающему определение того, имеет ли человеческий индивид нагрузку тау-белком і) ограниченную лобной долей или іі) в областях височной доли, не включающих заднелатеральную височную область (PLT) головного мозга, и введение антитела к Аβ человеческому индивиду. В некоторых вариантах осуществления человеческому индивиду вводят і) одну или более первых доз от примерно 100 мг до примерно 700 мг антитела к Аβ, причем каждую первую дозу вводят один раз в примерно четыре недели; и іі) через примерно четыре недели после введения одной или более первых доз введение человеческому индивиду одной или более вторых доз от более 700 мг до примерно 1400 мг антитела к Аβ, причем каждую из вторых доз вводят один раз в примерно 4 недели. В некоторых вариантах осуществления был определено, что человеческий индивид имеет один или два аллеля АРОЕ e4.

В некоторых аспектах настоящее изобретение относится к способу выбора человеческого индивида для лечения или предотвращения заболевания, характеризующегося отложениями бета-амилоида в головном мозге человеческого индивида. В некоторых вариантах осуществления человеческий индивид выбран на основании количества глобального (общего) тау-белка в головном мозге человеческого индивида. Например, человеческий индивид выбран для лечения или предотвращения заболевания, характеризующегося отложениями бета-амилоида в головном мозге, на основании того, что пациент имеет содержание тау-белка от очень низкого до умеренного в головном мозге. В другом варианте осуществления человеческий индивид выбран для лечения или предотвращения заболевания, характеризующегося отложениями бета-амилоида в головном мозге, на основании того, что пациент имеет содержание тау-белка от низкого до умеренного (или промежуточное содержание тау-белка) в головном мозге. В другом варианте осуществления человеческого индивида исключают из лечения или предотвращения заболевания, характеризующегося отложениями бетаамилоида в головном мозге, поскольку у пациента наблюдается высокое содержание тау-белка в головном мозге. В некоторых вариантах осуществления человеческий индивид выбран на основании прогрессирования БА в головном мозге человеческого индивида. Например, человеческий индивид выбран для лечения или предотвращения заболевания, характеризующегося отложениями бета-амилоида в головном мозге, на основании того, что пациент имеет нагрузку тау-белком в лобной доле головного мозга. В другом варианте осуществления человеческий индивид выбран для лечения или предотвращения заболевания, характеризующегося отложениями бета-амилоида в головном мозге, на основании того, что пациент имеет нагрузку тау-белком в теменной доле головного мозга. В другом варианте осуществления человеческий индивид выбран для лечения или предотвращения заболевания, характеризующегося отложениями бетаамилоида в головном мозге, на основании того, что пациент имеет нагрузку тау-белком в затылочной доле головного мозга. В другом варианте осуществления человеческий индивид выбран для лечения или предотвращения заболевания, характеризующегося отложениями бета-амилоида в головном мозге, на основании того, что пациент имеет нагрузку тау-белком в височной доле головного мозга. В некоторых вариантах осуществления человеческий индивид выбран для лечения или предотвращения заболевания,

характеризующегося отложениями бета-амилоида в головном мозге, на основании того, что пациент имеет нагрузку тау-белком в заднелатеральной височной (РLТ) и/или затылочной доле головного мозга. В некоторых вариантах осуществления человеческий индивид выбран для лечения или предотвращения заболевания, характеризующегося отложениями бета-амилоида в головном мозге, на основании того, что пациент имеет нагрузку тау-белком і) в теменной области, или области предклинья, или іі) в лобной области в сочетании с нагрузкой тау-белком в PLT или затылочной областях головного мозга. В некоторых вариантах осуществления человеческий индивид выбран для лечения или предотвращения заболевания, характеризующегося отложениями бета-амилоида в головном мозге, на основании того, что пациент имеет нагрузку тау-белком, і) ограниченную лобной долей, или іі) в областях височной доли, которые не включают в себя заднелатеральную височную область (РLТ) головного мозга. В некоторых вариантах осуществления человеческому индивиду вводят і) одну или более первых доз от примерно 100 мг до примерно 700 мг антитела к АВ, причем каждую первую дозу вводят один раз в примерно четыре недели; и іі) через примерно четыре недели после введения одной или более первых доз введение человеческому индивиду одной или более вторых доз от более 700 мг до примерно 1400 мг антитела к Аβ, причем каждую из вторых доз вводят один раз в примерно 4 недели. В некоторых вариантах осуществления был определено, что человеческий индивид имеет один или два аллеля АРОЕ е4.

5

10

15

20

25

30

35

40

В некоторых вариантах осуществления было определено, что субъект, описанный в различных аспектах настоящего изобретения, имеет нагрузку тау-белком в заднелатеральной височной области. В некоторых вариантах осуществления было определено, что субъект, описанный в различных аспектах настоящего изобретения, имеет нагрузку тау-белком в височной доле и затылочной доле. В некоторых вариантах осуществления было определено, что субъект, описанный в различных аспектах настоящего изобретения, имеет нагрузку тау-белком в заднелатеральной височной доле, нагрузку тау-белком в затылочной доле и/или нагрузку тау-белком в теменной доле. В некоторых вариантах осуществления было определено, что субъект, описанный в различных аспектах настоящего изобретения, имеет нагрузку тау-белком в заднелатеральной височной доле, нагрузку тау-белком в затылочной доле, нагрузку тау-белком в теменной доле и/или нагрузку тау-белком в лобной доле. В некоторых вариантах осуществления было определено, что субъект, описанный в различных аспектах настоящего изобретения, имеет нагрузку тау-белком в заднелатеральной височной доле. нагрузку тау-белком в затылочной доле, нагрузку тау-белком в теменной доле и/или нагрузку тау-белком в лобной доле. В некоторых вариантах осуществления было определено, что субъект, описанный в различных аспектах настоящего изобретения, имеет нагрузку тау-белком в заднелатеральной височной доле, нагрузку тау-белком в затылочной доле и/или нагрузку тау-белком в лобной доле, которая соответствует нагрузке таубелком более 1,46 SUVr на основании ПЭТ-визуализации. В некоторых вариантах осуществления был определено, что человеческий индивид имеет один или два аллеля АРОЕ е4.

В некоторых вариантах осуществления нагрузку тау-белком в участке головного мозга человека (например, в доле мозга) можно использовать для определения того, следует ли прекратить введение антитела к Аβ. Например, уменьшение, предотвращение дальнейшего увеличения или замедление скорости роста нагрузки тау-белком / накопления тау-белка в участке головного мозга можно использовать в качестве измеряемого показателя для определения продолжительности введения антитела к Аβ. В некоторых вариантах осуществления антитело к Аβ вводят субъекту до тех пор, пока не будет обнаружено снижение, предотвращение дальнейшего увеличения или замедление скорости роста нагрузки тау-белком / накопления тау-белка в височной доле, затылочной доле, теменной доле или лобной доле.

В некоторых вариантах осуществления нагрузку тау-белком, присутствующую в участке головного мозга человеческого индивида (например, в определенной доле головного мозга человеческого индивида), можно использовать для подбора оптимальных схем лечения или для применения терапевтических воздействий в комбинации с антителом к Ав. Например, присутствие нагрузки тау-белком в лобной доле головного мозга положительного по амилоиду человеческого индивида можно использовать в качестве показателя для определения того, принесет ли пользу человеческому индивиду введение антитела к Ав отдельно или в комбинации с антителом к тау-белку. В некоторых вариантах осуществления антитело к Ав в комбинации с антителом к тау-белку можно вводить субъекту в целях уменьшения, предотвращения дальнейшего увеличения или замедления скорости роста нагрузки тау-белком / накопления тау-белка в различных участках головного мозга человека, например в различных долях головного мозга человеческого индивида. В некоторых вариантах осуществления нагрузку тау-белком в различных участках головного мозга человека, например в различных долях головного мозга человеческого индивида, можно использовать для і) отслеживания ответа пациента на лечение или іі) определения того, когда может потребоваться повторная терапия.

5

10

15

20

25

30

35

40

В некоторых вариантах осуществления антитела, способы или схемы дозирования, описанные в различных аспектах настоящего изобретения, вызывают: i) снижение уровня отложений Аβ в головном мозге человеческого индивида и/или ii) замедление снижения когнитивных или связанных с жизнедеятельностью функций у человеческого индивида. В некоторых вариантах осуществления антитела, способы или схемы дозирования, описанные в настоящем документе, приводят к уменьшению амилоидных блящек.

В некоторых вариантах осуществления антитела к $A\beta$, описанные в различных аспектах настоящего изобретения, і) включают в себя, іі) могут быть заменены на ііі) могут применяться вместе с антителами к $N3pGlu\ A\beta$, такими как:

- антитело к N3pGlu Aβ, содержащее: определяющую комплементарность область 1 легкой цепи (LCDR1), имеющую аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 5, определяющую комплементарность область 2 легкой цепи (LCDR2), имеющую аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 6, и определяющую комплементарность область 3 легкой цепи (LCDR3), имеющую аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 7, или аминокислотную последовательность, которая на по меньшей мере 95% гомологична определяющей комплементарность области 1 легкой цепи (LCDR1) с SEQ ID NO: 5, аминокислотную последовательность, которая на по меньшей мере 95% гомологична определяющей комплементарность области 2 легкой цепи (LCDR2) с SEQ ID NO: 6, и аминокислотную последовательность, которая на по меньшей мере 95% гомологична определяющей комплементарность области 3 легкой цепи (LCDR3) с SEQ ID NO: 7;
- антитело к N3pGlu Aβ, содержащее: определяющую комплементарность область 1 тяжелой цепи (HCDR1), имеющую аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 8, определяющую комплементарность область 2 тяжелой цепи (HCDR2), имеющую аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 9, и определяющую комплементарность область 3 тяжелой цепи (HCDR3), имеющую аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 10, или аминокислотную последовательность, которая на по меньшей мере 95% гомологична определяющей комплементарность области 1 тяжелой цепи (HCDR1) с SEQ ID NO: 8, аминокислотную последовательность, которая на по меньшей мере 95% гомологична определяющей комплементарность области 2 тяжелой цепи (HCDR2) с SEQ ID NO: 9, и

5

10

15

20

25

30

35

40

- аминокислотную последовательность, которая на по меньшей мере 95% гомологична определяющей комплементарность области 3 тяжелой цепи (HCDR3) с SEQ ID NO: 10;
- антитело к N3pGlu Aβ, содержащее: определяющую комплементарность область 1 легкой цепи (LCDR1), имеющую аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 5, определяющую комплементарность область 2 легкой цепи (LCDR2), имеющую аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 6, и определяющую комплементарность область 3 легкой цепи (LCDR3), имеющую аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 7, определяющую комплементарность область 1 тяжелой цепи (HCDR1), имеющую аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 8, определяющую комплементарность область 2 тяжелой цепи (HCDR2), имеющую аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 9, и определяющую комплементарность область 3 тяжелой цепи (HCDR3), имеющую аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 10, или аминокислотную последовательность, которая на по меньшей мере 95% гомологична определяющей комплементарность области 1 легкой цепи (LCDR1) с SEQ ID NO: 5, аминокислотную последовательность, которая на по меньшей мере 95% гомологична определяющей комплементарность области 2 легкой цепи (LCDR2) с SEQ ID NO: 6, и аминокислотную последовательность, которая на по меньшей мере 95% гомологична определяющей комплементарность области 3 легкой цепи (LCDR3) с SEQ ID NO: 7; аминокислотную последовательность, которая на по меньшей мере 95% гомологична определяющей комплементарность области 1 тяжелой цепи (HCDR1) с SEQ ID NO: 8, аминокислотную последовательность, которая на по меньшей мере 95% гомологична определяющей комплементарность области 2 тяжелой цепи (HCDR2) с SEQ ID NO: 9, и аминокислотную последовательность, которая на по меньшей мере 95% гомологична определяющей комплементарность области 3 тяжелой цепи (HCDR3) с SEQ ID NO: 10;
 - антитело к N3pGlu Aβ, содержащее: LCVR и HCVR, причем указанная LCVR содержит: LCDR1, LCDR2 и LCDR3, а HCVR содержит HCDR1, HCDR2 и HCDR3, которые выбраны из группы, состоящей из LCDR1 с SEQ ID NO: 5, LCDR2 с SEQ ID NO: 6, LCDR3 с SEQ ID NO: 7, HCDR1 с SEQ ID NO: 8, HCDR2 с SEQ ID NO: 9 и HCDR3 с SEQ ID NO: 10, или содержащее LCVR и HCVR, причем указанная LCVR содержит LCDR1, LCDR2 и LCDR3, а HCVR содержит HCDR1, HCDR2 и HCDR3, которые выбраны из группы, состоящей из LCDR1, которая на по меньшей мере 95% гомологична SEQ ID NO: 5, LCDR2, которая на по меньшей мере 95% гомологична SEQ ID NO: 7, HCDR1, которая на по меньшей мере 95% гомологична SEQ ID NO: 8, HCDR2, которая на по меньшей мере 95% гомологична SEQ ID NO: 8, HCDR2, которая на по меньшей мере 95% гомологична SEQ ID NO: 9 и HCDR3, которая на по меньшей мере 95% гомологична SEQ ID NO: 10.
 - антитело к N3pGlu Aβ, содержащее легкую цепь (LC), содержащую: аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 3 или аминокислотную последовательность, которая на по меньшей мере 95% гомологична SEQ ID NO: 3;
 - антитело к N3pGlu Aβ, содержащее тяжелую цепь (HC), содержащую: аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 4 или аминокислотную последовательность, которая на по меньшей мере 95% гомологична SEQ ID NO: 4;
 - антитело к N3pGlu Aβ, содержащее LC и HC, причем LC содержит аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 3, и HC содержит аминокислотную последовательность SEQ

5

10

15

20

25

30

35

40

ID NO: 4, или причем LC содержит аминокислотную последовательность, имеющую на по меньшей мере 95% гомологичную SEQ ID NO: 3, и HC содержит аминокислотную последовательность, на по меньшей мере 95% гомологичную с SEQ ID NO: 4;

- антитело к N3pGlu Aβ, содержащее две легкие цепи и две тяжелые цепи, причем LC содержит аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 3 или аминокислотную последовательность, которая на по меньшей мере 95% гомологична SEQ ID NO: 3, и HC содержит аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 4 или аминокислотную последовательность, которая на по меньшей мере 95% гомологична с SEQ ID NO: 4.
- антитело к N3pGlu Aβ, содержащее LCVR, содержащую аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 1 или аминокислотную последовательность, которая на по меньшей мере 95% гомологична SEQ ID NO: 1;
- антитело к N3pGlu Aβ, содержащее HCVR, содержащую аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 2 или аминокислотную последовательность, которая на по меньшей мере 95% гомологична SEQ ID NO: 2.
- антитело к N3pGlu Aβ, содержащее LCVR и HCVR, причем LCVR содержит аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 1 или аминокислотную последовательность, которая на по меньшей мере 95% гомологична SEQ ID NO: 1; и HCVR содержит аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 2 или аминокислотную последовательность, которая на по меньшей мере 95% гомологична SEQ ID NO: 2.

Антитела к Аβ, описанные в различных аспектах настоящего изобретения, і) включают в себя, іі) могут быть заменены на или ііі) могут использоваться вместе с антителами к Аβ, описанными в данной области техники, такими как донанемаб, адуканумаб, бапинеузумаб, GSK933776, соланезумаб, кренезумаб, понезумаб, леканемаб (BAN2401) и гантенерумаб. В некоторых вариантах осуществления антитела к Аβ настоящего изобретения включают в себя каппа-LC и HC IgG. В конкретном варианте осуществления антитела к Аβ настоящего изобретения представляют собой человеческий изотип IgG1.

В некоторых вариантах осуществления описанных способов человеческому индивиду вводят одну или более первых доз от примерно 100 мг до примерно 700 мг антитела к Аβ, описанного в настоящем документе. В некоторых вариантах осуществления одну или более первых доз вводят человеческому индивиду таким образом, что каждую первую дозу вводят один раз в четыре недели. В некоторых вариантах осуществления первую дозу вводят субъекту однократно. В некоторых вариантах осуществления первую дозу вводят субъекту дважды, причем каждую первую дозу вводят один раз в четыре недели. В некоторых вариантах осуществления первую дозу вводят субъекту трижды, причем каждую первую дозу вводят один раз в четыре недели.

В некоторых вариантах осуществления субъекту вводят одну первую дозу, две первые дозы или три первые дозы от примерно 100 мг до примерно 700 мг, причем каждую первую дозу вводят один раз примерно в четыре недели. В одном конкретном варианте осуществления человеческому индивиду вводят три первые дозы примерно 700 мг, причем каждую первую дозу вводят один раз в примерно четыре недели. В некоторых вариантах осуществления человеческому индивиду вводят первую дозу один раз, два раза или три раза перед введением второй дозы.

В некоторых вариантах осуществления три первых дозы примерно 700 мг вводят субъекту один раз в 4 недели в течение 12 недель, а впоследствии вторые дозы примерно 1400 мг. В некоторых вариантах

осуществления субъекту вводят одну или более первых доз примерно 700 мг один раз в 4 недели в течение примерно 3 месяцев, а впоследствии вторые дозы примерно 1400 мг.

В некоторых вариантах осуществления первая доза составляет примерно 100 мг, примерно 200 мг, примерно 300 мг, примерно 400 мг, примерно 500 мг, примерно 600 мг, примерно 700 мг. В некоторых вариантах осуществления первая доза составляет от примерно 1 мг/кг до примерно 10 мг/кг антитела к Аβ. В конкретных вариантах осуществления субъекту вводят до трех первых доз от примерно 1 мг/кг до примерно 10 мг/кг. В некоторых вариантах осуществления субъекту вводят одну первую дозу, две первые дозы или три первых дозы от примерно 1 мг/кг до примерно 10 мг/кг. В одном конкретном варианте осуществления субъекту вводят три первых дозы примерно 10 мг/кг один раз в четыре недели. В некоторых вариантах осуществления первая доза составляет примерно 1 мг/кг, примерно 2 мг/кг, примерно 3 мг/кг, примерно 4 мг/кг, примерно 5 мг/кг, примерно 6 мг/кг, примерно 7 мг/кг, примерно 8 мг/кг, примерно 9 мг/кг или примерно 10 мг/кг.

5

10

15

20

25

30

35

40

В конкретном варианте осуществления первую дозу вводят один раз в 4 недели или один раз в месяц. В одном варианте осуществления субъекту вводят три первых дозы примерно 10 мг/кг один раз в 4 недели. В некоторых вариантах осуществления первую дозу антитела к Аβ вводят субъекту в течение примерно одного месяца, примерно двух месяцев или примерно трех месяцев.

В некоторых вариантах осуществления субъекту вводят одну или более вторых доз от более 700 мг до примерно 1400 мг антитела к Аβ. В некоторых вариантах осуществления субъекту вводят одну или более вторых доз от более 700 мг до примерно 1400 мг антитела к Аβ, причем каждую из вторых доз вводят один раз в примерно 4 недели. В некоторых вариантах осуществления вторую дозу вводят через 4 недели после одной или более первых доз.

В некоторых вариантах осуществления субъекту вводят одну или более вторых доз более 700 мг. В некоторых вариантах осуществления вторая доза составляет более 700 мг, примерно 800 мг, примерно 900 мг, примерно 1000 мг, примерно 1100 мг, примерно 1200 мг, примерно 1300 мг или примерно 1400. В конкретном варианте осуществления вторую дозу вводят один раз в 4 недели. В одном варианте осуществления субъекту вводят одну или более вторых доз более 700 мг один раз в 4 недели. В одном варианте осуществления субъекту субъекту вводят одну или более вторых доз примерно 1400 мг один раз в 4 недели.

МРТ-сканирование можно проводить человеческому индивиду для проверки/оценки любого (-ых) нежелательного (-ых) явления (-й), вызванного (-ых) введением антитела к Аβ. В некоторых вариантах осуществления человеческому индивиду проводят МРТ-сканирование между введением доз антитела к Аβ. В некоторых вариантах осуществления человеческому индивиду проводят МРТ-сканирование перед повышением дозы антитела к Аβ, например, от 700 мг до 1400 мг. В некоторых вариантах осуществления человеческому индивиду проводят МРТ-сканирование перед введением дозы 1400 мг. В некоторых вариантах осуществления человеческому индивиду проводят МРТ-сканирование перед введением дозы 20 мг/кг. В некоторых вариантах осуществления человеческому индивиду проводят МРТ-сканирование после введения дозы 700 мг. В некоторых вариантах осуществления человеческому индивиду проводят МРТ-сканирование после введения дозы последней дозы 10 мг/кг.

В некоторых вариантах осуществления субъекту вводят одну или более вторых доз от более 10 мг/кг до примерно 20 мг/кг антитела к Аβ. В некоторых вариантах осуществления вторая доза составляет более 10 мг/кг, примерно 11 мг/кг, примерно 12 мг/кг, примерно 13 мг/кг, примерно 14 мг/кг, примерно 15 мг/кг, примерно 16 мг/кг, примерно 17 мг/кг, примерно 18 мг/кг, примерно 19 мг/кг или примерно 20 мг/кг. В одном

варианте осуществления субъекту вводят одну или более вторых доз более 10 мг/кг. В одном варианте осуществления субъекту вводят одну или более вторых доз примерно 20 мг/кг. В одном варианте осуществления первую дозу вводят один раз в месяц. В одном варианте осуществления субъекту вводят одну или более вторых доз более 10 мг/кг, причем каждую из вторых доз вводят один раз в 4 недели или один раз в месяц. В одном варианте осуществления субъекту вводят одну или более вторых доз примерно 20 мг/кг, причем каждую из вторых доз вводят один раз в 4 недели или один раз в месяц.

5

10

15

20

25

30

35

40

В некоторых вариантах осуществления первую дозу антитела к Аβ вводят субъекту один раз, с последующим введением одной или более вторых доз, причем вторую дозу вводят через 4 недели после одной или более первых доз и один раз в 4 недели после этого. В некоторых вариантах осуществления первые дозы антитела к Аβ вводят субъекту два раза (один раз в четыре недели), после чего вводят одну или более вторых доз, которые вводят через 4 недели после первых доз и впоследствии один раз в 4 недели. В некоторых вариантах осуществления первые дозы антитела к Аβ вводят субъекту три раза (один раз в четыре недели), после чего вводят одну или более вторых доз, которые вводят через 4 недели после первых доз и впоследствии один раз в 4 недели.

В некоторых вариантах осуществления субъект получает одну или более первых доз, одну или более вторых доз примерно 1400 мг, а впоследствии одну или более вторых доз от более 700 мг до примерно 1300 мг. В одном варианте осуществления субъект получает одну или более первых доз примерно 700 мг, одну или более вторых доз примерно 1400 мг, а впоследствии одну или более доз примерно 700 мг.

В некоторых вариантах осуществления схема введения настоящего изобретения включает одну или более дополнительных доз (также называемых в настоящем документе третьей дозой (-ами) после одной или более первых доз от примерно 100 мг до примерно 700 мг и одной или более вторых доз от более 700 мг до примерно 1400 мг. В некоторых вариантах осуществления субъекту вводят третью дозу для уменьшения отложений АВ в головном мозге субъекта, предотвращения дальнейшего отложения Ав в головном мозге субъекта, предотвращения дальнейшего снижения когнитивных функций, предотвращения потери памяти или предотвращения снижения функциональных возможностей. Третья доза может составлять от примерно 100 мг до примерно 1400 мг. В некоторых вариантах осуществления для первой дозы, второй дозы и третьих доз используют разные или одинаковые антитела. В некоторых вариантах осуществления другое нацеленное на АВ антитело вводят в третьей дозе. Например, некоторые варианты осуществления настоящего изобретения включают і) введение человеческому индивиду одной или более первых доз от примерно 100 мг до примерно 700 мг антитела к Аβ, причем каждую первую дозу вводят один раз в примерно 4 недели; іі) через примерно четыре недели после введения одной или более первых доз введение человеческому индивиду одной или более вторых доз от более 700 мг до примерно 1400 мг антитела к АВ, причем каждую из вторых доз вводят один раз в примерно 4 недели, и ііі) последующее введение одной или более третьих доз от примерно 100 мг до примерно 1400 мг антитела к Ав. В некоторых вариантах осуществления одну или более третьих доз антител к АВ настоящего изобретения можно вводить субъекту раз в 2 или 4 недели, раз месяц, раз в год, раз в 2 года, раз в 3 года, раз в 4 года, раз в 5 лет или раз в 10 лет. В некоторых вариантах осуществления третью дозу вводят раз в 2 недели. В некоторых вариантах осуществления третью дозу вводят раз в 4 недели. В некоторых вариантах осуществления третью дозу вводят раз в год. В варианте осуществления третью дозу вводят раз в 2 года. В другом варианте осуществления третью дозу вводят раз в 3 года. В другом варианте осуществления третью дозу антитела вводят раз в 5 лет. В другом варианте осуществления третью дозу антитела вводят раз в 10 лет. В другом варианте осуществления третью дозу антитела вводят раз в 2-5 лет. В другом варианте осуществления третью дозу антитела вводят раз в 5–10 лет.

5

10

15

20

25

30

35

40

В некоторых вариантах осуществления антитело к АВ вводят субъекту в течение периода, достаточного для лечения или предотвращения заболевания. В некоторых вариантах осуществления антитело к АВ (включая первые дозы антитела и вторые дозы антитела) вводят субъекту в течение периода до примерно 72 недель, необязательно один раз в 4 недели или один раз в месяц. В некоторых вариантах осуществления антитело к АВ (включая первые дозы антитела и вторые дозы антитела) вводят субъекту в течение периода до примерно 98 недель, необязательно один раз в 4 недели или один раз в месяц. В некоторых вариантах осуществления антитело к Аβ (включая первые дозы антитела и вторые дозы антитела) вводят субъекту в течение периода до примерно 124 недель, необязательно один раз в 4 недели или один раз в месяц. В некоторых вариантах осуществления антитело к АВ (включая первые дозы антитела и вторые дозы антитела) вводят человеческому индивиду до достижения нормального уровня амилоида у субъекта. В некоторых вариантах осуществления антитело к Аβ (включая первые дозы антитела и вторые дозы антитела) вводят человеческому индивиду до тех пор, пока субъект не станет амилоид-негативным (субъект считается амилоид-негативным, когда уровень амилоидных бляшек в головном мозге у субъекта составляет менее 24,1 СL). В некоторых вариантах осуществления антитело к Аβ (включая первые дозы антитела и вторые дозы антитела) вводят человеческому индивиду до тех пор, пока уровень амилоида в головном мозге у субъекта не окажется в нормальном диапазоне или не исчезнет. Нормальный диапазон для амилоидных бляшек определяется как демонстрация уровня амилоидных бляшек 25 центилоидов или ниже при двух последовательных ПЭТ-сканированиях с интервалом по меньшей мере 6 месяцев, или демонстрация уровня амилоидных бляшек менее 11 центилоидов при однократном ПЭТ-сканировании. В настоящем описании термин «нормальный диапазон» амилоидных бляшек в головном мозге используется взаимозаменяемо с «очисткой» головного мозга от амилоидных бляшек.

В некоторых вариантах осуществления антитело к Аβ (включая первые дозы антитела и вторые дозы антитела) вводят субъекту в течение периода до примерно 18 месяцев, необязательно один раз в 4 недели или один раз в месяц. В некоторых вариантах осуществления антитело к Аβ (включая первые дозы антитела и вторые дозы антитела) вводят субъекту в течение периода до примерно 24 месяцев, необязательно один раз в 4 недели или один раз в месяц. В некоторых вариантах осуществления антитело к Аβ (включая первые дозы антитела и вторые дозы антитела) вводят субъекту в течение периода до примерно 30 месяцев, необязательно один раз в 4 недели или один раз в месяц.

В одном варианте осуществления субъекту вводят три первые дозы 700 мг один раз в четыре недели, а впоследствии вторые дозы 1400 мг один раз в четыре недели в течение периода до 72 недель. В некоторых вариантах осуществления антитело к Аβ (включая, например, первые дозы антитела и вторые дозы антитела) вводят субъекту в течение примерно 4 недель, примерно 8 недель, примерно 12 недель, примерно 16 недель, примерно 20 недель, примерно 24 недель, примерно 28 недель, примерно 32 недель, примерно 36 недель, примерно 40 недель, примерно 44 недель, примерно 48 недель, примерно 52 недель, примерно 56 недель, примерно 60 недель, примерно 64 недель, примерно 68 недель, примерно 72 недель или примерно 76 недель. В некоторых вариантах осуществления антитело к Аβ (включая, например, первые дозы антитела и вторые дозы антитела) вводят субъекту в течение примерно 76 недель, примерно 80 недель, примерно 84 недель, примерно 92 недель, примерно 96 недель, примерно 100 недель, примерно 104 недель, примерно 108 недель, примерно 112 недель, примерно 116 недель или примерно 120 недель.

В конкретном варианте осуществления антитело к Аβ вводят субъекту в течение примерно 24 недель. В конкретном варианте осуществления антитело вводят субъекту в течение примерно 28 недель. В конкретном

варианте осуществления антитело вводят субъекту в течение примерно 52 недель. В конкретном варианте осуществления антитело вводят субъекту в течение примерно 72 недель.

В некоторых вариантах осуществления антитело к Аβ (включая, например, первые дозы антитела и вторые дозы антитела) вводят субъекту в течение периода от примерно 1 месяца до примерно 18 месяцев. В некоторых вариантах осуществления антитело к Аβ вводят субъекту в течение примерно 1 месяца, примерно 2 месяцев, примерно 3 месяцев, примерно 4 месяцев, примерно 5 месяцев, примерно 6 месяцев, примерно 7 месяцев, примерно 8 месяцев, примерно 9 месяцев, примерно 10 месяцев, примерно 11 месяцев, примерно 12 месяцев, примерно 13 месяцев, примерно 14 месяцев, примерно 15 месяцев, примерно 16 месяцев, примерно 17 месяцев или примерно 18 месяцев. В некоторых вариантах осуществления антитело к Аβ вводят субъекту в течение периода примерно 19 месяцев, примерно 20 месяцев, примерно 21 месяца, примерно 22 месяцев, примерно 23 месяцев, примерно 24 месяцев, примерно 25 месяцев, примерно 26 месяцев, примерно 27 месяцев, примерно 28 месяцев, примерно 29 месяцев или примерно 30 месяцев.

5

10

15

20

25

30

35

40

В некоторых вариантах осуществления антитело вводят субъекту до достижения нормального диапазона содержания амилоидных бляшек в головном мозге или до очистки от амилоидных бляшек.

В конкретном варианте осуществления антитело вводят субъекту в течение примерно 3 месяцев. В конкретном варианте осуществления антитело вводят субъекту в течение примерно 6 месяцев. В конкретном варианте осуществления антитело вводят субъекту в течение примерно 12 месяцев. В конкретном варианте осуществления антитело вводят субъекту в течение примерно 18 месяцев.

В некоторых вариантах осуществления человеческому индивиду вводят антитело к Аβ в течение периода, достаточного для лечения или предотвращения заболевания, характеризующегося отложениями бета-амилоида (Аβ) в головном мозге человеческого индивида. В некоторых вариантах осуществления человеческому индивиду вводят антитело к Аβ (включая, например, первую дозу и/или вторую дозу) в течение периода, достаточного для доведения количества амилоидных бляшек в головном мозге субъекта до нормального диапазона. Нормальный диапазон для амилоидных бляшек определяется как демонстрация уровня амилоидных бляшек 25 центилоидов или ниже при двух последовательных ПЭТ-сканированиях с интервалом по меньшей мере 6 месяцев, или демонстрация уровня амилоидных бляшек менее 11 центилоидов при однократном ПЭТ-сканировании.

В некоторых вариантах осуществления антитело настоящего изобретения вводят субъекту до достижения уровня амилоидных бляшек у субъекта примерно 25 центилоидов или ниже. В некоторых вариантах осуществления амилоидные бляшки измеряют с помощью ПЭТ-сканирования. В других вариантах осуществления антитело настоящего изобретения вводят субъекту до тех пор, пока уровень амилоидных бляшек у субъекта не составит примерно 25 центилоидов или ниже по результатам двух последовательных ПЭТ-сканирований. В некоторых вариантах осуществления два последовательных ПЭТ-сканирования проводят с интервалом по меньшей мере 6 месяцев. В некоторых вариантах осуществления антитело настоящего изобретения вводят субъекту до тех пор, пока уровень амилоидных бляшек у субъекта не составит примерно 11 центилоидов или ниже по результатам одного ПЭТ-сканирования.

В конкретном варианте осуществления субъекту вводят три первых дозы 700 мг антитела настоящего изобретения, причем каждую первую дозу вводят один раз в четыре недели, а впоследствии вводят одну или более вторых доз 1400 мг антитела, причем каждую из вторых доз вводят один раз в четыре недели до тех пор, пока уровень амилоидных бляшек у пациента не составит примерно 25 центилоидов или ниже.

В других вариантах осуществления субъекту вводят три первых дозы 700 мг антитела настоящего изобретения, причем каждую первую дозу вводят один раз в четыре недели, а впоследствии вводят вторые

дозы 1400 мг антитела, причем каждую из вторых доз вводят один раз в четыре недели до тех пор, пока уровень амилоидных бляшек у пациента не составит примерно 25 центилоидов или ниже при двух последовательных ПЭТ-сканированиях или примерно 11 центилоидов или ниже при одном ПЭТ-сканировании. В некоторых вариантах осуществления два последовательных ПЭТ-сканирования проводят с интервалом по меньшей мере 6 месяцев.

5

10

15

20

25

30

35

40

В некоторых вариантах осуществления субъекту не вводят дозы антител к Аβ после достижения уровня амилоидных бляшек у пациента примерно 25 центилоидов или ниже при двух последовательных ПЭТ-сканированиях или примерно 11 центилоидов или ниже при одном ПЭТ-сканировании. В некоторых вариантах осуществления два последовательных ПЭТ-сканирования проводят с интервалом по меньшей мере 6 месяцев.

В некоторых вариантах осуществления субъекту может быть введена одна или более доз 700 мг антитела к Аβ после достижения уровня амилоидных бляшек у пациента примерно 25 центилоидов или ниже при двух последовательных ПЭТ-сканированиях или примерно 11 центилоидов или ниже при одном ПЭТ-сканировании.

В некоторых вариантах осуществления антитело настоящего изобретения вводят субъекту до тех пор, пока не будет обнаружено снижение содержания амилоидных бляшек в головном мозге субъекта на от примерно 25 до от примерно 150 центилоидов. См., например, Klunk et al., "The Centiloid Project: Standardizing Quantitative Amyloid Plaque Estimation by PET," *Alzheimer's & Dementia* 11.1: 1-15 (2015) и Navitsky et al., "Standardization of Amyloid Quantitation with Florbetapir Standardized Uptake Value Ratios to the Centiloid Scale," *Alzheimer's & Dementia* 14.12: 1565-1571 (2018), которые полностью включены в настоящий документ путем ссылки.

В некоторых вариантах осуществления антитело настоящего изобретения вводят субъекту до тех пор, пока не будет обнаружено снижение уровня отложений АВ в головном мозге субъекта на от примерно 50 до примерно 150 центилоидов. В некоторых вариантах осуществления антитело настоящего изобретения вводят субъекту до тех пор, пока не будет обнаружено снижение уровня отложений АВ в головном мозге субъекта на примерно 25, примерно 30, примерно 40, примерно 50, примерно 60, примерно 70, примерно 80, примерно 90, примерно 100, примерно 110, примерно 120, примерно 130, примерно 140 или примерно 150 центилоидов. В некоторых вариантах осуществления антитело настоящего изобретения вводят субъекту до тех пор, пока не будет обнаружено снижение уровня отложений Ав в головном мозге субъекта на примерно 50 центилоидов. В некоторых вариантах осуществления антитело настоящего изобретения вводят субъекту до тех пор, пока не будет обнаружено снижение уровня отложений Ав в головном мозге субъекта на примерно 60 центилоидов. В некоторых вариантах осуществления антитело настоящего изобретения вводят субъекту до тех пор, пока не будет обнаружено снижение уровня отложений Ав в головном мозге субъекта на примерно 70 центилоидов. В некоторых вариантах осуществления антитело настоящего изобретения вводят субъекту до тех пор, пока не будет обнаружено снижение уровня отложений Ав в головном мозге субъекта на примерно 80 центилоидов. В некоторых вариантах осуществления антитело настоящего изобретения вводят субъекту до тех пор, пока не будет обнаружено снижение уровня отложений АВ в головном мозге субъекта на примерно 84 центилоида. В некоторых вариантах осуществления антитело настоящего изобретения вводят субъекту до тех пор, пока не будет обнаружено снижение уровня отложений АВ в головном мозге субъекта на примерно 90 центилоидов. В некоторых вариантах осуществления антитело настоящего изобретения вводят субъекту до тех пор, пока не будет обнаружено снижение уровня отложений АВ в головном мозге субъекта на примерно 100 центилоидов. В некоторых вариантах осуществления антитело настоящего изобретения вводят субъекту до тех пор, пока не

будет обнаружено снижение уровня отложений $A\beta$ в головном мозге субъекта на примерно 110 центилоидов. В некоторых вариантах осуществления антитело настоящего изобретения вводят субъекту до тех пор, пока не будет обнаружено снижение уровня отложений $A\beta$ в головном мозге субъекта на примерно 120 центилоидов. В некоторых вариантах осуществления антитело настоящего изобретения вводят субъекту до тех пор, пока не будет обнаружено снижение уровня отложений $A\beta$ в головном мозге субъекта на примерно 130 центилоидов. В некоторых вариантах осуществления антитело настоящего изобретения вводят субъекту до тех пор, пока не будет обнаружено снижение уровня отложений $A\beta$ в головном мозге субъекта на примерно 140 центилоидов. В некоторых вариантах осуществления антитело настоящего изобретения вводят субъекту до тех пор, пока не будет обнаружено снижение уровня отложений $A\beta$ в головном мозге субъекта на примерно 150 центилоидов.

5

10

15

20

25

30

35

40

В некоторых вариантах осуществления антитело настоящего изобретения вводят субъекту до тех пор, пока не будет обнаружено снижение уровня отложений АВ в головном мозге субъекта в среднем на от примерно 25 до примерно 100 центилоидов. В некоторых вариантах осуществления антитело настоящего изобретения вводят субъекту до тех пор, пока не будет обнаружено снижение уровня отложений АВ в головном мозге субъекта в среднем на от примерно 50 до примерно 100 центилоидов. В некоторых вариантах осуществления антитело настоящего изобретения вводят субъекту до тех пор, пока не будет обнаружено снижение уровня отложений Аβ в головном мозге субъекта в среднем на примерно 10, примерно 20, примерно 30, примерно 40, примерно 50, примерно 60, примерно 70, примерно 80, примерно 84, примерно 90, примерно 100 центилоидов. В некоторых вариантах осуществления антитело настоящего изобретения вводят субъекту до тех пор, пока не будет обнаружено снижение уровня отложений Ав в головном мозге субъекта в среднем на примерно 50 центилоидов. В некоторых вариантах осуществления антитело настоящего изобретения вводят субъекту до тех пор, пока не будет обнаружено снижение уровня отложений Ав в головном мозге субъекта в среднем на примерно 60 центилоидов. В некоторых вариантах осуществления антитело настоящего изобретения вводят субъекту до тех пор, пока не будет обнаружено снижение уровня отложений АВ в головном мозге субъекта в среднем на примерно 70 центилоидов. В некоторых вариантах осуществления антитело настоящего изобретения вводят субъекту до тех пор, пока не будет обнаружено снижение уровня отложений Ав в головном мозге субъекта в среднем на примерно 80 центилоидов. В некоторых вариантах осуществления антитело настоящего изобретения вводят субъекту до тех пор. пока не будет обнаружено снижение уровня отложений АВ в головном мозге субъекта в среднем на примерно 84 центилоида. В некоторых вариантах осуществления антитело настоящего изобретения вводят субъекту до тех пор, пока не будет обнаружено снижение уровня отложений АВ в головном мозге субъекта в среднем на примерно 90 центилоидов. В некоторых вариантах осуществления антитело настоящего изобретения вводят субъекту до тех пор, пока не будет обнаружено снижение уровня отложений АВ в головном мозге субъекта в среднем на примерно 100 центилоидов.

В некоторых вариантах осуществления вторую дозу антитела настоящего изобретения вводят субъекту до тех пор, пока не будет обнаружено снижение уровня отложений Аβ в головном мозге субъекта на от примерно 25 до примерно 150 центилоидов. В некоторых вариантах осуществления вторую дозу антитела настоящего изобретения вводят субъекту до тех пор, пока не будет обнаружено снижение уровня отложений Аβ в головном мозге субъекта на от примерно 50 до примерно 150 центилоидов. В некоторых вариантах осуществления вторую дозу антитела настоящего изобретения вводят субъекту до тех пор, пока не будет обнаружено снижение уровня отложений Аβ в головном мозге субъекта на примерно 25, примерно 30, примерно 40, примерно 50, примерно 60, примерно 70, примерно 80, примерно 84, примерно 90, примерно 100, примерно 110, примерно 120, примерно 130, примерно 140 или примерно 150 центилоидов. В некоторых

5

10

15

20

25

30

35

40

вариантах осуществления вторую дозу антитела настоящего изобретения вводят субъекту до тех пор, пока не будет обнаружено снижение уровня отложений Ав в головном мозге субъекта на примерно 50 центилоидов. В некоторых вариантах осуществления вторую дозу антитела настоящего изобретения вводят субъекту до тех пор, пока не будет обнаружено снижение уровня отложений АВ в головном мозге субъекта на примерно 60 центилоидов. В некоторых вариантах осуществления вторую дозу антитела настоящего изобретения вводят субъекту до тех пор, пока не будет обнаружено снижение уровня отложений АВ в головном мозге субъекта на примерно 70 центилоидов. В некоторых вариантах осуществления вторую дозу антитела настоящего изобретения вводят субъекту до тех пор, пока не будет обнаружено снижение уровня отложений АВ в головном мозге субъекта на примерно 80 центилоидов. В некоторых вариантах осуществления вторую дозу антитела настоящего изобретения вводят субъекту до тех пор, пока не будет обнаружено снижение уровня отложений Аβ в головном мозге субъекта на примерно 84 центилоида. В некоторых вариантах осуществления вторую дозу антитела настоящего изобретения вводят субъекту до тех пор, пока не будет обнаружено снижение уровня отложений АВ в головном мозге субъекта на примерно 90 центилоидов. В некоторых вариантах осуществления вторую дозу антитела настоящего изобретения вводят субъекту до тех пор, пока не будет обнаружено снижение уровня отложений АВ в головном мозге субъекта на примерно 100 центилоидов. В некоторых вариантах осуществления вторую дозу антитела настоящего изобретения вводят субъекту до тех пор, пока не будет обнаружено снижение уровня отложений АВ в головном мозге субъекта на примерно 110 центилоидов. В некоторых вариантах осуществления вторую дозу антитела настоящего изобретения вводят субъекту до тех пор, пока не будет обнаружено снижение уровня отложений АВ в головном мозге субъекта на примерно 120 центилоидов. В некоторых вариантах осуществления вторую дозу антитела настоящего изобретения вводят субъекту до тех пор, пока не будет обнаружено снижение уровня отложений АВ в головном мозге субъекта на примерно 130 центилоидов. В некоторых вариантах осуществления вторую дозу антитела настоящего изобретения вводят субъекту до тех пор, пока не будет обнаружено снижение уровня отложений Ав в головном мозге субъекта на примерно 140 центилоидов. В некоторых вариантах осуществления вторую дозу антитела настоящего изобретения вводят субъекту до тех пор. пока не будет обнаружено снижение уровня отложений АВ в головном мозге субъекта на примерно 150 центилоидов.

В некоторых вариантах осуществления вторую дозу антитела настоящего изобретения вводят субъекту до тех пор, пока не будет обнаружено снижение уровня отложений Ав в головном мозге субъекта в среднем на от примерно 25 до примерно 100 центилоидов. В некоторых вариантах осуществления вторую дозу антитела настоящего изобретения вводят субъекту до тех пор, пока не будет обнаружено снижение уровня отложений Аβ в головном мозге субъекта на от примерно 50 до примерно 100 центилоидов. В некоторых вариантах осуществления вторую дозу антитела настоящего изобретения вводят субъекту до тех пор, пока не будет обнаружено снижение уровня отложений АВ в головном мозге субъекта в среднем на примерно 25, примерно 30, примерно 40, примерно 50, примерно 60, примерно 70, примерно 80, примерно 84, примерно 90, примерно 100 центилоидов. В некоторых вариантах осуществления вторую дозу антитела настоящего изобретения вводят субъекту до тех пор, пока не будет обнаружено снижение уровня отложений АВ в головном мозге субъекта в среднем на примерно 50 центилоидов. В некоторых вариантах осуществления вторую дозу антитела настоящего изобретения вводят субъекту до тех пор, пока не будет обнаружено снижение уровня отложений АВ в головном мозге субъекта в среднем на примерно 60 центилоидов. В некоторых вариантах осуществления вторую дозу антитела настоящего изобретения вводят субъекту до тех пор, пока не будет обнаружено снижение уровня отложений Ав в головном мозге субъекта в среднем на примерно 70 центилоидов. В некоторых вариантах осуществления вторую дозу антитела настоящего

изобретения вводят субъекту до тех пор, пока не будет обнаружено снижение уровня отложений Аβ в головном мозге субъекта в среднем на примерно 80 центилоидов. В некоторых вариантах осуществления вторую дозу антитела настоящего изобретения вводят субъекту до тех пор, пока не будет обнаружено снижение уровня отложений Аβ в головном мозге субъекта в среднем на примерно 84 центилоида. В некоторых вариантах осуществления вторую дозу антитела настоящего изобретения вводят субъекту до тех пор, пока не будет обнаружено снижение уровня отложений Аβ в головном мозге субъекта в среднем на примерно 90 центилоидов. В некоторых вариантах осуществления вторую дозу антитела настоящего изобретения вводят субъекту до тех пор, пока не будет обнаружено снижение уровня отложений Аβ в головном мозге субъекта в среднем на примерно 100 центилоидов.

5

10

15

20

25

30

35

40

В некоторых вариантах осуществления антитела, способы, схемы дозирования и/или варианты применения настоящего изобретения приводят к снижению содержания отложений АВ в головном мозге человеческого индивида. В конкретных вариантах осуществления отложения Ав после лечения устраняются или снижаются на примерно 20-100%. В некоторых вариантах осуществления антитело настоящего изобретения вводят субъекту до тех пор, пока не будет обнаружено снижение уровня отложений АВ в головном мозге субъекта на примерно 20–100%. В некоторых вариантах осуществления антитело настоящего изобретения вводят субъекту до тех пор, пока отложения Ав в головном мозге субъекта не уменьшатся на примерно 20%, примерно 25%, примерно 30%, примерно 35%, примерно 40%, примерно 45%, примерно 50%, примерно 75% или примерно 100%. В некоторых вариантах осуществления антитело настоящего изобретения вводят субъекту до тех пор, пока не будет обнаружено снижение уровня отложений Ав в головном мозге субъекта на примерно 20%. В некоторых вариантах осуществления антитело настоящего изобретения вводят субъекту до тех пор, пока не будет обнаружено снижение уровня отложений АВ в головном мозге субъекта на примерно 25%. В некоторых вариантах осуществления антитело настоящего изобретения вводят субъекту до тех пор, пока не будет обнаружено снижение уровня отложений Ав в головном мозге субъекта на примерно 30%. В некоторых вариантах осуществления антитело настоящего изобретения вводят субъекту до тех пор, пока не будет обнаружено снижение уровня отложений АВ в головном мозге субъекта на примерно 35%. В некоторых вариантах осуществления антитело настоящего изобретения вводят субъекту до тех пор, пока не будет обнаружено снижение уровня отложений АВ в головном мозге субъекта на примерно 40%. В некоторых вариантах осуществления антитело настоящего изобретения вводят субъекту до тех пор, пока не будет обнаружено снижение уровня отложений Ав в головном мозге субъекта на примерно 50%. В некоторых вариантах осуществления антитело настоящего изобретения вводят субъекту до тех пор, пока не будет обнаружено снижение уровня отложений Ав в головном мозге субъекта на примерно 75%. В некоторых вариантах осуществления антитело настоящего изобретения вводят субъекту до тех пор, пока не будет обнаружено снижение уровня отложений АВ в головном мозге субъекта на примерно 100%.

В некоторых вариантах осуществления первую дозу и/или вторую дозу антитела настоящего изобретения вводят субъекту до тех пор, пока отложения Аβ в головном мозге субъекта не снизятся на примерно 20–100%. В вариантах осуществления вторые дозы антитела настоящего изобретения вводят субъекту до тех пор, пока отложения Аβ в головном мозге субъекта не снизятся на примерно 20–100%. В некоторых вариантах осуществления вторые дозы антитела настоящего изобретения вводят субъекту до тех пор, пока отложения Аβ в головном мозге субъекта не уменьшатся на примерно 20%, примерно 25%, примерно 30%, примерно 35%, примерно 40%, примерно 45%, примерно 50%, примерно 75% или примерно 100%. В некоторых вариантах осуществления указанные вторые дозы вводят субъекту до тех пор, пока не будет обнаружено снижение уровня отложений Аβ в головном мозге субъекта на примерно 20%. В некоторых вариантах

осуществления вторые дозы вводят субъекту до тех пор, пока не будет обнаружено снижение уровня отложений Аβ в головном мозге субъекта на примерно 25%. В некоторых вариантах осуществления вторые субъекта на примерно 30%. В некоторых вариантах осуществления указанные вторые дозы вводят субъекту до тех пор, пока не будет обнаружено снижение уровня отложений Аβ в головном мозге субъекта на примерно 35%. В некоторых вариантах осуществления вторые дозы вводят субъекту до тех пор, пока не будет обнаружено снижение уровня отложений Аβ в головном мозге субъекта на примерно 40%. В некоторых вариантах осуществления вторые дозы вводят субъекту до тех пор, пока не будет обнаружено снижение уровня отложений Аβ в головном мозге субъекта на примерно 50%. В некоторых вариантах осуществления вторые дозы вводят субъекта на примерно 50%. В некоторых вариантах осуществления вторые дозы вводят субъекта на примерно 50%. В некоторых вариантах осуществления вторые дозы вводят субъекта на примерно 50%. В некоторых вариантах осуществления вторые дозы вводят субъекту до тех пор, пока не будет обнаружено снижение уровня отложений Аβ в головном мозге субъекта на примерно 75%. В некоторых вариантах осуществления вторые дозы вводят субъекту до тех пор, пока не будет обнаружено снижение уровня отложений Аβ в головном мозге субъекта на примерно 100%.

5

10

15

20

25

30

35

40

В некоторых вариантах осуществления процентное снижение уровня отложений Аβ в головном мозге субъекта измеряют через примерно 4 недель, примерно 8 недель, примерно 12 недель, примерно 16 недель, примерно 20 недель, примерно 24 недель, примерно 28 недель, примерно 32 недель, примерно 36 недель, примерно 40 недель, примерно 44 недель, примерно 48 недель, примерно 52 недель, примерно 56 недель, примерно 60 недель, примерно 64 недель, примерно 68 недель или примерно 72 недель.

В некоторых вариантах осуществления снижение выраженного в центилоидах уровня отложений Аβ в головном мозге субъекта измеряют через примерно 4 недель, примерно 8 недель, примерно 12 недель, примерно 16 недель, примерно 20 недель, примерно 24 недель, примерно 28 недель, примерно 32 недель, примерно 36 недель, примерно 40 недель, примерно 44 недель, примерно 48 недель, примерно 52 недель, примерно 56 недель, примерно 60 недель, примерно 64 недель, примерно 68 недель или примерно 72 недель.

В некоторых вариантах осуществления среднее снижение выраженного в центилоидах уровня отложений Аβ в головном мозге субъекта измеряют через примерно 4 недель, примерно 8 недель, примерно 12 недель, примерно 16 недель, примерно 20 недель, примерно 24 недель, примерно 28 недель, примерно 32 недель, примерно 36 недель, примерно 40 недель, примерно 44 недель, примерно 48 недель, примерно 52 недель, примерно 56 недель, примерно 60 недель, примерно 64 недель, примерно 68 недель или примерно 72 недель.

В некоторых вариантах осуществления настоящее изобретение обеспечивает замедление снижения композитных конечных показателей по когнитивным функциям на от примерно 15 до примерно 45 процентов относительно исходного уровня. В некоторых вариантах осуществления настоящее изобретение приводит к замедлению снижения композитных конечных показателей по когнитивным функциям на от примерно 15 до примерно 45 процентов относительно исходного уровня в течение периода примерно 4 недель, примерно 8 недель, примерно 12 недель, примерно 16 недель, примерно 20 недель, примерно 24 недель, примерно 28 недель, примерно 32 недель, примерно 36 недель, примерно 40 недель, примерно 44 недель, примерно 48 недель, примерно 52 недель, примерно 56 недель, примерно 60 недель, примерно 64 недель, примерно 68 недель, примерно 72 недель или 76 недель.

В некоторых вариантах осуществления настоящее изобретение обеспечивает замедление снижения композитных конечных показателей по когнитивным функциям на от примерно 15 до примерно 45 процентов относительно исходного уровня в течение периода 76 недель. В некоторых вариантах осуществления замедление снижения композитных конечных показателей по когнитивным функциям относительно исходного уровня оценивается по модели ММRМ или по Байесовской модели прогрессирования заболевания

(DPM). В некоторых вариантах осуществления антитело настоящего изобретения вводят субъекту до замедления снижения композитных конечных показателей по когнитивным функциям на от примерно 15 до примерно 45 процентов относительно исходного уровня. В некоторых вариантах осуществления первую или вторую доза настоящего изобретения вводят субъекту до достижения замедления снижения композитных конечных показателей по когнитивным функциям на примерно 15–45 процентов относительно исходного уровня.

5

10

15

20

25

30

35

40

В некоторых вариантах осуществления настоящее изобретение обеспечивает замедление снижения оценки по интегрированной рейтинговой шкале оценки болезни Альцгеймера (iADRS) на от примерно 15 до примерно 45 процентов относительно исходного уровня. В некоторых вариантах осуществления настоящее изобретение приводит к замедлению снижения оценки по интегрированной рейтинговой шкале оценки болезни Альцгеймера на от примерно 15 до примерно 45 процентов относительно исходного уровня в течение периода примерно 4 недель, примерно 8 недель, примерно 12 недель, примерно 16 недель, примерно 20 недель, примерно 24 недель, примерно 28 недель, примерно 32 недель, примерно 36 недель, примерно 40 недель, примерно 44 недель, примерно 48 недель, примерно 52 недель, примерно 56 недель, примерно 60 недель, примерно 64 недель, примерно 68 недель, примерно 72 недель или 76 недель.

В некоторых вариантах осуществления настоящее изобретение приводит к замедлению снижения оценки по интегрированной рейтинговой шкале оценки болезни Альцгеймера на примерно 20 процентов, примерно 25 процентов, примерно 32 процентов, примерно 35 процентов, примерно 40 процентов или примерно 45 процентов относительно исходного уровня.

В некоторых вариантах осуществления настоящее изобретение обеспечивает замедление снижения оценки по интегрированной рейтинговой шкале оценки болезни Альцгеймера от примерно 15 до примерно 45 процентов относительно исходного уровня в течение 76 недель. В конкретном варианте осуществления настоящее изобретение приводит к примерно 32-процентному замедлению снижения оценки по интегрированной рейтинговой шкале оценки болезни Альцгеймера относительно исходного уровня в течение 76 недель. В некоторых вариантах осуществления антитело настоящего изобретения вводят субъекту до достижения замедления снижения оценки по интегрированной рейтинговой шкале оценки болезни Альцгеймера на от примерно 15 до примерно 45 процентов относительно исходного уровня. В некоторых вариантах осуществления первую или вторую дозу настоящего изобретения вводят субъекту до достижения замедления снижения оценки по интегрированной рейтинговой шкале оценки болезни Альцгеймера на от примерно 45 процентов относительно исходного уровня.

В некоторых вариантах осуществления композитный конечный показатель по когнитивным функциям, включая iADRS, у субъекта измеряют через примерно 4 недель, примерно 8 недель, примерно 12 недель, примерно 16 недель, примерно 20 недель, примерно 24 недель, примерно 28 недель, примерно 32 недель, примерно 36 недель, примерно 40 недель, примерно 44 недель, примерно 48 недель, примерно 52 недель, примерно 56 недель, примерно 60 недель, примерно 64 недель, примерно 68 недель или примерно 72 недель.

В некоторых вариантах осуществления антитело настоящего изобретения можно вводить в одновременной, раздельной или последовательной комбинации с эффективным количеством симптоматического агента для лечения болезни Альцгеймера. Симптоматические агенты могут быть выбраны из ингибиторов холинэстеразы (ChEI) и/или антагонистов N-метил-D-аспартата (NMDA). В конкретном варианте осуществления агент представляет собой ChEI. В другом предпочтительном варианте осуществления агент представляет собой антагонист NMDA или комбинированный агент, содержащий ChEI и антагонист NMDA.

В некоторых вариантах осуществления заболевание, характеризующееся отложением Аβ в головном мозге субъекта, выбрано из доклинической болезни Альцгеймера, клинической БА, продромальной БА, легкой БА, умеренной БА, тяжелой БА, синдрома Дауна, клинической церебральной амилоидной ангиопатии или доклинической церебральной амилоидной ангиопатии. В некоторых вариантах осуществления субъект представляет собой пациента с ранними симптомами БА. В некоторых вариантах осуществления субъект имеет продромальную БА и легкую деменцию, обусловленную БА. В некоторых вариантах осуществления субъект имеет легкое когнитивное нарушение или легкую деменцию, обусловленные БА.

5

10

15

20

25

30

35

40

Настоящее изобретение включает применение биомаркеров заболевания, характеризующегося отложениями Аβ в головном мозге человеческого индивида, включая болезнь Альцгеймера. Такие биомаркеры включают, например, амилоидные отложения, амилоидные бляшки, Аβ в СМЖ, Аβ в плазме, отложение тау-белка в головном мозге, тау-белок в плазме или тау-белок в спинномозговой жидкости, а также их применение при скрининге, диагностике, лечении или предотвращении. Не имеющие ограничительного характера потенциальные варианты применения таких биомаркеров включают: 1) идентификация субъектов, у которых заболевание должно развиться или которые находятся на «доклинических» стадиях заболевания; 2) снижение гетерогенности заболевания в клинических или эпидемиологических исследованиях; 3) отражение естественной истории заболевания, включающего фазы индукции, латентности и обнаружения; и 4) выбор субъектов для клинического исследования или лечения/предотвращения заболевания.

В некоторых вариантах осуществления биомаркеры можно использовать для оценки того, можно ли вылечить субъекта с использованием антител, схемы введения или способов, описанных в настоящем документе. В некоторых вариантах осуществления биомаркеры можно использовать для оценки того, можно ли предотвратить заболевание (как описано в настоящем документе) у субъекта с использованием антител, схемы введения или способов, описанных в настоящем документе. В некоторых вариантах осуществления биомаркеры можно использовать для оценки того, может ли субъект ответить на лечение или предотвращение заболевания (как описано в настоящем документе) с использованием антител, схемы введения или способов, описанных в настоящем документе. В некоторых вариантах осуществления биомаркеры можно использовать для стратификации или классификации субъектов на группы и для определения того, какая группа субъектов может ответить на лечение/предотвращение заболеваний (как описано в настоящем документе) с использованием антител, схемы введения или способов, описанных в настоящем документе. В некоторых вариантах осуществления биомаркеры можно использовать для оценки состояния заболевания у субъекта и/или продолжительности введения антител или их доз, как описано в настоящем документе, субъекту.

В некоторых вариантах осуществления субъект имеет генетическую мутацию, которая вызывает аутосомно-доминантную болезнь Альцгеймера или более высокий риск развития БА вследствие носительства одного или двух аллелей АРОЕ e4. В вариантах осуществления субъект является носителем одного или двух аллелей АРОЕ e4, т. е. пациент является гетерозиготным или гомозиготным.

В некоторых вариантах осуществления субъект имеет нагрузку тау-белком от низкой до умеренной, или было определено, что он имеет нагрузка тау-белком от низкой до умеренной. Субъект может быть охарактеризован как имеющий нагрузку тау-белком от низкой до умеренной, если нагрузка тау-белком, измеренная с помощью ПЭТ-визуализации головного мозга (с использованием, например, 18 F флортауципира), соответствует соотношению стандартизованных значений накопления (SUVr) от $\leq 1,10$ до $\leq 1,46$ SUVr. В некоторых вариантах осуществления субъект имеет нагрузку тау-белком от низкой до умеренной, или было определено, что он имеет нагрузку тау-белком от низкой до умеренной и является носителем одного или двух аллелей АРОЕ e4.

В некоторых вариантах осуществления субъект имеет очень низкую нагрузку тау-белком или было определено, что он имеет очень низкую нагрузку тау-белком. Субъект может быть охарактеризован как имеющий очень низкую нагрузку тау-белком, если нагрузка тау-белком, измеренная с помощью ПЭТ-визуализации головного мозга (с использованием, например, ¹⁸F флортауципира), составляет менее 1,10 SUVr. В некоторых вариантах осуществления субъект имеет очень низкую нагрузку тау-белком, или было определено, что он имеет очень низкую нагрузку тау-белком и является носителем одного или двух аллелей APOE e4.

5

10

15

20

25

30

35

40

В некоторых вариантах осуществления субъект имеет нагрузку тау-белком от очень низкой до умеренной, или было определено, что он имеет нагрузку тау-белком от очень низкой до умеренной. Субъект может быть охарактеризован как имеющий нагрузку тау-белком от очень низкой до умеренной, если нагрузка тау-белком, измеренная с помощью ПЭТ-визуализации головного мозга (с использованием, например, 18 F флортауципира), составляет $\leq 1,46$ SUVr. В некоторых вариантах осуществления субъект имеет нагрузку тау-белком от очень низкой до умеренной, или было определено, что он имеет нагрузку тау-белком от очень низкой до умеренной и является носителем одного или двух аллелей АРОЕ e4.

В некоторых вариантах осуществления субъект не имеет высокой нагрузки тау-белком или было определено, что он не имеет высокой нагрузки тау-белком. В некоторых вариантах осуществления человеческий индивид может быть охарактеризован как имеющий высокую нагрузку тау-белком, если нагрузка тау-белком, измеренная с помощью ПЭТ-визуализации головного мозга (с использованием, например, ¹⁸F флортауципира), составляет более 1,46 SUVr. В некоторых вариантах осуществления субъекту с высоким уровнем тау-белка не вводят антитела настоящего изобретения. В некоторых вариантах осуществления субъект не имеет высокой нагрузки тау-белком или было определено, что он не имеет высокой нагрузки тау-белком, и несет один или два аллеля АРОЕ е4.

В некоторых вариантах осуществления изложенных способов у субъекта имеется высокая нагрузка таубелком. В некоторых вариантах осуществления человеческий индивид может быть охарактеризован как имеющий высокую нагрузку тау-белком, если нагрузка тау-белком, измеренная с помощью ПЭТвизуализации головного мозга (с использованием, например, ¹⁸F флортауципира), составляет более 1,46 SUVr. В некоторых вариантах осуществления субъект имеет высокую нагрузку тау-белком, или было определено, что он имеет высокую нагрузку тау-белком и является носителем одного или двух аллелей АРОЕ e4.

Субъект, имеющий высокую нагрузку тау-белком, может демонстрировать медленное снижение. Субъект, демонстрирующий медленное снижение, может быть охарактеризован как субъект, который не демонстрировал снижения оценки по интегрированной рейтинговой шкале оценки болезни Альцгеймера (iADRS) более чем примерно -20 за примерно последние 18 месяцев. Шкала iADRS известна в данной области в качестве композитного инструмента, который объединяет баллы по когнитивной подшкале шкалы оценки БА (ADAS-Cog) и по шкале «Кооперативное исследование БА — Инструментальная деятельность повседневной жизни» (ADCS-iADL). iADRS может демонстрировать приемлемые психометрические характеристики, и iADRS может как эффективно регистрировать прогрессирование заболевания, так и разделять эффект плацебо и эффект активного лекарственного средства. В некоторых вариантах осуществления антитела настоящего изобретения вводят субъекту с высоким уровнем тау-белка и медленным снижением. В других вариантах осуществления антитела настоящего изобретения не вводят субъекту с высоким уровнем тау-белка и быстрым снижением. Субъект, демонстрирующий быстрое снижение, может быть охарактеризован как субъект, который продемонстрировал снижение оценки по интегрированной

рейтинговой шкале оценки болезни Альцгеймера (iADRS) более чем примерно -20 за примерно последние 18 месяцев.

5

10

15

20

25

30

35

40

В соответствии с вариантами осуществления настоящего изобретения, предложенными в настоящем документе, человеческий индивид определяется как имеющий медленное снижение посредством одного или более из следующих: ADAS-Cog, iADL, CDR-SB, MMSE, генотипирование APOE-4 и/или iADRS. В некоторых вариантах осуществления человеческий индивид определяется как имеющий медленное снижение, с использованием iADRS. В некоторых вариантах осуществления iADRS снижается менее чем на 20. В некоторых вариантах осуществления iADRS снижается менее чем на 20 в течение 6-месячного периода. В некоторых вариантах осуществления iADRS снижается менее чем на 20 в течение 12-месячного периода. В некоторых вариантах осуществления iADRS снижается менее чем на 20 в течение 18-месячного периода. В некоторых вариантах осуществления iADRS снижается менее чем на 20 в течение 24-месячного периода. В некоторых вариантах осуществления человеческий индивид определяется как имеющий медленное снижение, с использованием генотипирования АРОЕ-4. В некоторых вариантах осуществления человеческий индивид определяется как гетерозиготный по АРОЕ-4. В некоторых вариантах осуществления человеческий индивид определяется как гомозиготно-негативный по АРОЕ-4. В некоторых вариантах осуществления человеческий индивид определяется как имеющий медленное снижение с использованием MMSE. В некоторых вариантах осуществления человеческий индивид определяется как имеющий MMSE выше 27. В некоторых вариантах осуществления MMSE снижается менее чем на 3. В некоторых вариантах осуществления MMSE снижается менее чем на 3 в течение 6-месячного периода. В некоторых вариантах осуществления iADRS снижается менее чем на 3 в течение 12-месячного периода. В некоторых вариантах осуществления ММSЕ снижается менее чем на 3 в течение 18-месячного периода. В некоторых вариантах осуществления ММSЕ снижается менее чем на 3 в течение 24-месячного периода.

В некоторых вариантах осуществления описанных способов лечения и предотвращения человеческий индивид имеет нагрузку тау-белком, измеренную с помощью ПЭТ-визуализации головного мозга (с использованием, например, ¹⁸F флортауципира), которая составляет менее примерно 1,46 SUVr, и субъекту можно вводить антитела настоящего изобретения. В некоторых вариантах осуществления описанных способов лечения и предотвращения человеческий индивид имеет нагрузку тау-белком, измеренную с помощью ПЭТ-визуализации головного мозга (с использованием, например, ¹⁸F флортауципира), которая составляет менее примерно 1,46 SUVr, и имеет один или два аллеля АРОЕ е4, и субъекту можно вводить антитела настоящего изобретения. В других вариантах осуществления описанных способов лечения и предотвращения человеческий индивид имеет нагрузку тау-белком, измеренную с помощью ПЭТ-визуализации головного мозга (с использованием, например, ¹⁸F флортауципира), которая составляет менее примерно 1,27 SUVr, и субъекту можно вводить антитела настоящего изобретения. В некоторых вариантах осуществления описанных способов лечения и предотвращения человеческий индивид имеет нагрузку тау-белком, измеренную с помощью ПЭТ-визуализации головного мозга (с использованием, например, ¹⁸F флортауципира), которая составляет менее чем примерно 1,27 SUVr, и один или два аллеля АРОЕ е4 и субъекту можно вводить антитела настоящего изобретения.

В некоторых вариантах осуществления антитело к Аβ, схема введения или способ, описанные в настоящем изобретении, эффективны у человеческих индивидов с нагрузкой тау-белком от очень низкой до умеренной. В некоторых вариантах осуществления антитело к Аβ, схема введения или способ, описанные в настоящем изобретении, эффективны у человеческих индивидов с нагрузкой тау-белком от низкой до умеренной. В некоторых вариантах осуществления антитело настоящего изобретения является наиболее

эффективным у человеческих индивидов, имеющих уровень тау-белка і) меньше или равный примерно 1,14 SUVr или іі) от примерно 1,14 SUVr до примерно 1,27 SUVr.

В некоторых вариантах осуществления антитело к Аβ, схема введения или способ, описанные в настоящем изобретении, эффективны у человеческих индивидов с нагрузкой тау-белком от очень низкой до умеренной и являющихся носителем одного или двух аллелей АРОЕ е4. В некоторых вариантах осуществления антитело к Аβ, схема введения или способ, описанные в настоящем изобретении, эффективны у человеческих индивидов с нагрузкой тау-белком от низкой до умеренной и являющихся носителем одного или двух аллелей АРОЕ е4. В некоторых вариантах осуществления антитело настоящего изобретения является наиболее эффективным у человеческих индивидов, и являющихся носителем одного или двух аллелей АРОЕ е4 и имеющих уровень тау-белка і) меньше или равный примерно 1,14 SUVr или іі) от примерно 1,14 SUVr до примерно 1,27 SUVr.

5

10

15

20

25

30

35

40

Уровень тау-белка человеческого индивида может быть определен с помощью методик и способов, известных врачу-диагносту или специалисту в данной области техники. В некоторых вариантах осуществления человеческий индивид, который страдает от заболевания, характеризующегося отложениями бета-амилоида (Аβ), определяется как имеющий уровень тау-белка от очень низкого до умеренного, уровень тау-белка от низкого до умеренного тау или не имеющий высокого уровня тау-белка с использованием методик и способов, известных врачу-диагносту или специалисту в данной области. В некоторых вариантах осуществления такие способы также можно применять для предварительного скрининга, скрининга, диагностики, оценки увеличения или уменьшения нагрузки тау-белком в головном мозге и/или для оценки прогресса, достигаемого при лечении или предотвращении заболеваний, описанных в настоящем документе. В некоторых вариантах осуществления способы также можно использовать для стратификации субъектов на группы и для определения того, какая группа субъектов может ответить на лечение/предотвращение заболевания (как описано в настоящем документе) с использованием антител, схемы введения или способов, описанных в настоящем документе. В некоторых вариантах осуществления способы или методики, используемые для определения/обнаружения уровня тау-белка у человеческого индивида, можно применять для предварительного скрининга или скрининга субъектов и определения того, какие субъекты могут ответить на лечение/предотвращение заболевания (как описано в настоящем документе) с использованием антител, схем введения или способов, описанных в настоящем документе.

Для целей настоящего изобретения уровень тау-белка у человеческого индивида можно определять с использованием методик или способов, которые, например, обнаруживают или количественно определяют і) отложение тау-белка в головном мозге, іі) тау-белок в плазме или ііі) тау-белок в спинномозговой жидкости. В некоторых вариантах осуществления нагрузку тау-белком в головном мозге, тау-белок в плазме или тау-белок в спинномозговой жидкости можно использовать для стратификации субъектов на группы и определения того, какая группа субъектов может ответить на лечение/предотвращение заболеваний (описанных в настоящем документе) с использованием антител, схемы введения или способов, описанных в настоящем документе.

Уровни тау-белка в головном мозге человеческого индивида можно определять с использованием таких способов, как визуализация тау-белка с использованием радиоактивно меченных соединений для ПЭТ (Leuzy et al., "Diagnostic Performance of RO948 F18 Tau Positron Emission Tomography in the Differentiation of Alzheimer Disease from Other Neurodegenerative Disorders," *JAMA Neurology* 77.8:955-965 (2020); Ossenkoppele et al., "Discriminative Accuracy of [18F]-flortaucipir Positron Emission Tomography for Alzheimer Disease vs Other

Neurodegenerative Disorders," *JAMA* 320, 1151-1162, doi:10.1001/jama.2018.12917 (2018), которые полностью включены в настоящий документ путем ссылки.

5

10

15

20

25

30

35

40

В некоторых вариантах осуществления биомаркер [18F]-флортауципир, который представляет собой лиганд ПЭТ, можно использовать для целей настоящего изобретения. ПЭТ-изображения тау-белка можно, например, количественно оценивать для определения SUVr (соотношения стандартизованных значений накопления) с помощью опубликованных способов (Pontecorvo et al., "A Multicentre Longitudinal Study of Flortaucipir (18F) in Normal Ageing, Mild Cognitive Impairment and Alzheimer's Disease Dementia," Brain 142:1723-35 (2019); Devous et al., "Test-Retest Reproducibility for the Tau PET Imaging Agent Flortaucipir F18," Journal of Nuclear Medicine 59:937-43 (2018); Southekal et al., "Flortaucipir F18 Quantitation Using Parametric Estimation of Reference Signal Intensity," J. Nucl. Med. 59:944-51 (2018), которые полностью включены в настоящий документ путем ссылки) и/или для визуальной оценки пациентов, например, в целях определения того, имеет ли пациент характерные для БА особенности (публикация Fleisher et al., "Positron Emission Tomography Imaging With [18F]-flortaucipir and Postmortem Assessment of Alzheimer Disease Neuropathologic Changes," JAMA Neurology 77:829-39 (2020), которая полностью включена в настоящий документ путем ссылки). Более низкие значения SUVr указывают на меньшую нагрузку тау-белком, тогда как более высокие значения SUVr указывают на более высокую нагрузку тау-белком. В одном варианте осуществления оценка при сканировании с флортауципиром осуществляется с количественная автоматизированного конвейера обработки изображений, как описано в публикации Southekal et al., "Flortaucipir F18 Quantitation Using Parametric Estimation of Reference Signal Intensity," J. Nucl. Med. 59:944— 951 (2018), полностью включено в настоящий документ путем ссылки. В некоторых вариантах осуществления подсчет в пределах конкретной представляющей интерес области головного мозга (например, мультиблочный барицентрический дискриминантный анализ или MUBADA, см. публикацию Devous et al, "Test-Retest Reproducibility for the Tau PET Imaging Agent Flortaucipir F18," J. Nucl. Med. 59:937-943 (2018), которая полностью включена в настоящий документ путем ссылки) сравнивают с референсной областью, причем референсная область представляет собой, например, весь мозжечок (wholeCere), серое вещество мозжечка (cereCrus), белое вещество на основе атласа (atlasWM), специфичное для субъекта белое вещество (ssWM, например, с использованием параметрической оценки интенсивности референсного сигнала (PERSI), см. публикацию Southekal et al., "Flortaucipir F18 Quantitation Using Parametric Estimation of Reference Signal Intensity," J. Nucl. Med. 59:944-951 (2018), которая полностью включена в настоящий документ путем ссылки). Предпочтительный способ определения нагрузки тау-белком представляет собой количественный анализ,

предпочтительный спосоо определения нагрузки тау-оелком представляет сооой количественный анализ, описанный как соотношение стандартизованных значений накопления (SUVr), который представляет собой количества в пределах конкретной представляющей интерес области в головном мозге (например, MUBADA) по сравнению с референсной областью (например, с использованием PERSI).

В некоторых вариантах осуществления фосфорилированный тау-белок (Р-тау; фосфорилированный либо по треонину 181, либо 217), можно использовать для измерения нагрузки тау-белком / содержания тау-белка для целей настоящего изобретения (Barthelemy et al., "Cerebrospinal Fluid Phospho-tau T217 Outperforms T181 as a Biomarker for the Differential Diagnosis of Alzheimer's Disease and PET Amyloid-positive Patient Identification," *Alzheimer's Res. Ther.* 12, 26, doi:10.1186/s13195-020-00596-4 (2020); Mattsson et al., "Ар Deposition is Associated with Increases in Soluble and Phosphorylated Tau that Precede a Positive Tau PET in Alzheimer's Disease," *Science Advances* 6, eaaz2387 (2020), которые включены в настоящий документ путем ссылки в полном объеме). В конкретном варианте осуществления антитела, направленные против тау-белка человека, фосфорилированного по треонину в положении 217, можно использовать для измерения нагрузки

тау-белком / содержания тау-белка у субъекта для целей настоящего изобретения (см. публикацию международной заявки на патент № WO 2020/242963, которая полностью включена в настоящий документ путем ссылки). Настоящее изобретение включает в некоторых вариантах осуществления применение антител к тау-белку, описанных в публикации WO 2020/242963, для измерения нагрузки тау-белком / содержания тау-белка у субъекта. Антитела к тау-белку, описанные в публикации WO 2020/242963, направлены против изоформ тау-белка человека, экспрессируемых в ЦНС (например, распознают изоформы, экспрессируемые в ЦНС, и не распознают изоформы тау-белка человека, экспрессируемые исключительно вне ЦНС). Такие антитела к изоформам тау-белка человека, экспрессируемым в ЦНС, могут быть использованы в способе идентификации/выбора пациентов, которые соответствуют одному или более из следующего: (i) имеют заболевание, описанное в настоящем документе; (ii) имеют риск возникновения заболевания, описанного в настоящем документе; или (iv) нуждаются неврологической визуализации.

Субъект является позитивным в отношении амилоидных отложений, когда амилоид обнаруживается в головном мозге способами, такими как визуализация амилоида с использованием радиоактивно меченных соединений для ПЭТ, или с использованием диагностического средства для обнаружения Аβ или биомаркера Аβ. Примеры способов, которые могут быть использованы в настоящем изобретении для измерения нагрузки/содержания амилоида в головном мозге, включают, например, флорбетапир (Carpenter, et al., "The Use of the Exploratory IND in the Evaluation and Development of ¹⁸F-PET Radiopharmaceuticals for Amyloid Imaging in the Brain: A Review of One Company's Experience," *The Quarterly Journal of Nuclear Medicine and Molecular Imaging* 53.4:387 (2009), которая полностью включена в настоящий документ путем ссылки); флорбетабен (публикация Syed et al., "[¹⁸F]Florbetaben: A Review in β-Amyloid PET Imaging in Cognitive Impairment," *CNS Drugs* 29, 605–613 (2015), которая полностью включена в настоящий документ путем ссылки); и флуметамол (Heurling et al., "Imaging β-amyloid Using [¹⁸F] Flutemetamol Positron Emission Тотодгарну: From Dosimetry to Clinical Diagnosis," *European Journal of Nuclear Medicine and Molecular Imaging* 43.2: 362-373 (2016), которая полностью включена в настоящий документ путем ссылки).

[18F]-флорбетапир может обеспечивать качественное и количественное измерение нагрузки бляшками в головном мозге у пациентов, включая пациентов с продромальной БА или легкой БА-деменцией. Например, отсутствие значимого сигнала [18F] флорбетапира на визуальных показаниях указывает на то, что пациенты, клинически проявляющие когнитивные нарушения, имеют редкие амилоидные бляшки или не имеют их вовсе. Таким образом, [18F]-флорбетапир также обеспечивает подтверждение амилоидной патологии. ПЭТ с [18F]-флорбетапиром также обеспечивает количественную оценку фибриллярных амилоидных бляшек в головном мозге, и в некоторых вариантах осуществления ее можно использовать для оценки снижения уровня амилоидных бляшек в головном мозге с помощью антител настоящего изобретения.

Визуализацию амилоида с использованием радиоактивно меченых соединений для ПЭТ также можно использовать для определения того, снижаются или увеличиваются отложения Аβ в головном мозге пациентачеловека (например, для вычисления процентного снижения уровня Аβ после лечения или для оценки прогрессирования БА). Специалист в данной области техники может сопоставить значения соотношения стандартизованных значений накопления (SUVr), полученные при визуализации амилоида (с использованием радиоактивно меченных соединений для ПЭТ) для расчета % снижения уровня отложений Аβ в головном мозге пациента до и после лечения. Значения SUVr могут быть преобразованы в стандартизированные значения в центилоидах, где 100 — среднее значение для БА и 0 — среднее значение для молодых контролей, что обеспечивает сопоставимость между ПЭТ-метками амилоида и расчетом снижения, выраженным в

центилоидных единицах (Klunk et al., "The Centiloid Project: Standardizing Quantitative Amyloid Plaque Estimation by PET," *Alzheimer's & Dementia* 11.1: 1-15 (2015) и Navitsky et al., "Standardization of Amyloid Quantitation with Florbetapir Standardized Uptake Value Ratios to the Centiloid Scale," *Alzheimer's & Dementia* 14.12: 1565-1571 (2018), которые полностью включены в настоящий документ путем ссылки). В некоторых вариантах осуществления изменение отложения амилоидных бляшек в головном мозге относительно исходного уровня измеряют путем ПЭТ-сканирования с [18F]-флорбетапиром.

5

10

15

Для измерения нагрузки/содержания амилоида для целей настоящего изобретения также можно использовать анализ β-амилоида в спинномозговой жидкости или плазме. Например, Аβ42 можно использовать для измерения амилоида головного мозга (Palmqvist, S. *et al.*, "Accuracy of Brain Amyloid Detection in Clinical Practice Using Cerebrospinal Fluid Beta-amyloid 42: a Cross-validation Study Against Amyloid Positron Emission Tomography. *JAMA Neurol* 71, 1282-1289 (2014), которая полностью включена в настоящий документ путем ссылки). В некоторых вариантах осуществления в качестве бномаркера бета-амилоида можно использовать соотношение Аβ42/Аβ40 или Аβ42/Аβ38 (Janelidze et al., "CSF Abeta42/Abeta40 and Abeta42/Abeta38 Ratios: Better Diagnostic Markers of Alzheimer Disease," *Ann Clin Transl Neurol* 3, 154-165 (2016), которая полностью включена в настоящий документ путем ссылки).

В некоторых вариантах осуществления отложения амилоидных бляшек в головном мозге или Аβ в СМЖ или плазме можно использовать для стратификации субъектов в группы и определения того, какая группа субъектов может ответить на лечение/предотвращение заболевания (как описано в настоящем документе) с использованием антител, схемы введения или способов, описанных в настоящем документе.

20 В настоящем документе термин «антитело к Ав» относится к антителу, которое связывается с эпитопом. присутствующим на Ав. В некоторых вариантах осуществления антитело к Ав связывается с растворимой формой Ав. В других вариантах осуществления антитело к Ав связывается с нерастворимой формой Ав, например, Аβ-бляшками. В некоторых вариантах осуществления антитело к Аβ связывается с эпитопом, присутствующим в А\$1-40 или А\$1-42. В других вариантах осуществления антитело к А\$ связывается с 25 эпитопом, присутствующим в усеченной форме АВ1-40 или АВ1-42, например усеченной форме, не содержащей 1–20 N-концевых аминокислот и/или не содержащей 1–20 C-концевых аминокислот и необязательно включающей N-концевой пироглутаматный остаток (например, N3pGlu Aβ). В других вариантах осуществления антитело к Ав связывается с эпитопом, присутствующим в фрагменте Ав 1-40 или Аβ1-42, и имеет длину примерно 5-20 аминокислот и необязательно содержит N-концевой пироглутамат. 30 Антитела к Аβ были описаны в данной области техники. См., например, патенты США № 10,851,156; 10,738,109; 10,662,239; 10,654,917; 10,647,759; 10,603,367; 10,519,223; 10,494,425; 10,464,976; 10,112,991; 10,112,987; 10,035,847; 9,944,696; 9,939,452; 9,895,429; 9,834,598; 9,738,712; 9,585,956; 9,573,994; 9,382,312; 9,329,189; 9,309,309; 9,309,307; 9,272,031; 9,181,332; 9,176,150; 9,175,094; 9,146,244; 9,133,267; 9,125,846; 9,062,102; 9,051,364; 9,051,363; 8,916,165; 8,906,370; 8,906,367; 8,889,138; 8,796,439; 8,795,664; 8,710,193; 35 8,636,981; 8,614,299; 8,591,894; 8,507,206; 8,491,903; 8,470,321; 8,425,905; 8,420,093; 8,414,893; 8,398,978; 8,383,113; 8,337,848; 8,333,967; 8,323,654; 8,303,954; 8,268,973; 8,268,593; 8,246,954; 8,227,576; 8,222,002; 8,221,750; 8,173,127; 8,128,930; 8,128,928; 8,124,353; 8,124,076; 8,106,164; 8,105,594; 8,105,593; 8,025,878; 7,955,812; 7,939,075; 7,932,048; 7,927,594; 7,906,625; 7,902,328; 7,893,214; 7,892,545; 7,892,544; 7,871,615; 7,811,563; 7,807,165; 7,807,157; 7,790,856; 7,780,963; 7,772,375; 7,763,250; 7,763,249; 7,741,448; 7,731,962; 40 7,700,751; 7,625,560; 7,582,733; 7,575,880; 7,339,035; 7,320,790; 7,318,923; 7,256,273; 7,195,761; 7,189,819; 7,179,892; 7,122,374; 7,060,270; 6,815,175; 6,787,637; и 6,750,324; которые полностью включены путем

ссылки). Антитела к $A\beta$ также могут включать донанемаб, адуканумаб, бапинеузумаб, GSK933776, соланезумаб, леканемаб, кренезумаб, понезумаб и гантенерумаб.

5

10

15

20

25

30

35

40

В некоторых вариантах осуществления описанные антитела нацелены на N3pGlu Аβ (т. е. антитело к N3pGlu Аβ). Описанные антитела могут избирательно связываться с пептидом N3pGlu Аβ по сравнению с другими пептидами Аβ, такими как пептиды, не содержащие N-концевого пироглутамата или пептид Аβ (1-40) или Аβ (1-42). Специалисту в данной области будет понятно, что «антитело к N3pGlu Аβ» и несколько конкретных антител, включая «hE8L», «B12L» и «R17L», идентифицированы и описаны (вместе со способами получения и применения таких антител) в патенте США № 8,679,498 В2 (который полностью включен в настоящий документ путем ссылки). См., например, таблицу 1 патента США № 8,679,498 В2. Каждое из антител, описанных в патенте США № 8,679,498 В2, включая антитела «hE8L», «B12L» и «R17L», можно использовать в качестве антитела к N3pGlu Аβ настоящего изобретения или вместо антител к N3pGlu Аβ, описанных в различных аспектах настоящего изобретения. Другие типичные виды антител к N3pGlu Аβ включают, без ограничений, антитела, описанные в патенте США № 8,961,972; патент США № 10,647,759; патент США № 9,944,696; WO 2010/009987A2; WO 2011/151076A2; WO 2012/136552A1, и их эквиваленты, например, указанные в статье 35 Свода законов США (35 U.S.C 112(f)).

Специалисту в данной области будет понятно, что «антитело к N3pGlu A β » и несколько конкретных антител идентифицированы и описаны (вместе со способами получения и применения таких антител) в патенте США № 8,961,972 (который полностью включен в настоящий документ путем ссылки). патент США № 10,647,759 (который полностью включен в настоящий документ путем ссылки); и патент США № 9,944,696 (который полностью включен в настоящий документ путем ссылки). Любое из антител к N3pGlu A β , описанных в патентах США №№ 8,961,972; 9,944,696; и 10,647,759, можно использовать в качестве антитела к N3pGlu A β настоящего изобретения или вместо антител к N3pGlu A β , описанных в различных аспектах настоящего изобретения.

Специалисту в данной области будет понятно, что «антитело к N3pGlu Aβ» и несколько конкретных антител, включая «Антитело VI», «Антитело VII», «Антитело VIII» и «Антитело IX», идентифицированы и описаны (вместе со способами получения и применения таких антител) в публикации WO2010/009987A2 (которая полностью включена в настоящий документ путем ссылки). Каждое из этих четырех антител (например, «Антитело VI», «Антитело VII», «Антитело VIII» и «Антитело IX») можно использовать в качестве антитела к N3pGlu Аβ настоящего изобретения или вместо антител к N3pGlu Аβ, описанных в различных аспектах настоящего изобретения.

Специалисту в данной области будет понятно, что «антитело к N3pGlu Aβ» и несколько конкретных антител, включая «Антитело X» и «Антитело XI», идентифицированы и описаны (вместе со способами получения и применения таких антител) в публикации WO 2011/151076A2 (которая полностью включена в настоящий документ путем ссылки). Каждое из этих двух антител (например, «Антитело X» и «Антитело XI») можно использовать в качестве антитела к N3pGlu Aβ настоящего изобретения или вместо антител к N3pGlu Aβ, описанных в различных аспектах настоящего изобретения.

Специалисту в данной области будет понятно, что «антитело к N3pGlu Aβ» и несколько конкретных антител, включая «Антитело XII» и «Антитело XIII», идентифицированы и описаны (вместе со способами получения и применения указанных антител) в публикации WO 2012/136552A1 (которая полностью включена в настоящий документ путем ссылки). Каждое из этих четырех антител (например, «Антитело XII» и «Антитело XIII») можно использовать в качестве антитела к N3pGlu Aβ настоящего изобретения или вместо антител к N3pGlu Aβ, описанных в различных аспектах настоящего изобретения.

В настоящем документе «антитело» представляет собой молекулу иммуноглобулина, содержащую две НС и две LC, связанные дисульфидными связями. Аминоконцевая часть каждой LC и НС включает вариабельный участок, ответственный за распознавание антигена через определяющие комплементарность участки (CDR), содержащиеся в них. CDR перемежаются с участками, которые являются более консервативными, называемыми каркасными участками. Назначение аминокислот доменам CDR в областях LCVR и HCVR антител настоящего изобретения основано на следующем: Нумерация по Кабату (Kabat, et al., Ann. NY Acad. Sci. 190:382-93 (1971); Kabat et al., Sequences of Proteins of Immunological Interest, Fifth Edition, U.S. Department of Health and Human Services, NIH Publication No. 91--3242 (1991)) и конвенции по нумерации по Норсу (North et al., A New Clustering of Antibody CDR Loop Conformations, Journal of Molecular Biology, 406:228--256 (2011)). В соответствии с указанным выше способом определяли CDR антител настоящего изобретения.

5

10

15

20

25

30

35

40

Антитела настоящего изобретения представляют собой моноклональные антитела («мАт»). Моноклональные антитела могут быть получены, например, с помощью гибридомных технологий, рекомбинантных технологий, технологий фагового дисплея, синтетических технологий, например, CDRтрансплантации, или комбинаций таких или других технологий, известных в данной области техники. изобретения Моноклональные антитела настоящего представляют собой человеческие или гуманизированные антитела. Гуманизированные антитела могут быть сконструированы так, чтобы содержать одну или более каркасных областей человека (или по существу человеческих каркасных областей), окружающих CDR, полученные из антитела, не являющегося человеческим. Каркасные последовательности зародышевой линии человека можно получить у компании ImunoGeneTics (INGT) через веб-сайт компании, http://imgt.cines.fr или из публикации The Immunoglobulin FactsBook by Marie-Paule Lefranc and Gerard Lefranc, Academic 25 Press, 2001, ISBN 012441351. Методики получения человеческих и гуманизированных антител хорошо известны в данной области. В другом варианте осуществления данного изобретения антитело или кодирующая его нуклеиновая кислота предоставлены в изолированной форме. Используемый в данном документе термин «выделенный» относится к белку, пептиду или нуклеиновой кислоте, которые не обнаружены в природе и не содержат или практически не содержат другие макромолекулярные вещества, обнаруженные в клеточной среде. Термин «по существу не содержат», как используется в данном документе, означает, что представляющие интерес белок, пептид или нуклеиновая кислота содержат более чем 80% (в мольном отношении) макромолекулярных компонентов, предпочтительно более чем 90% и более предпочтительно более чем 95%.

Антитело к Аβ настоящего изобретения вводят в виде фармацевтической композиции. Фармацевтическую композицию, содержащую антитело настоящего изобретения, можно вводить субъекту с риском или проявлением заболеваний или расстройств, как описано в настоящем документе, парентеральными путями (например, подкожным, внутривенным, внутрибрюшинным, внутримышечным). Подкожные и внутривенные пути являются предпочтительными. В некоторых вариантах осуществления антитело к N3pGlu Aβ вводят путем внутривенной инфузии.

Термины «лечение», «проведение лечение» или «лечить» и тому подобное включают в себя сдерживание, замедление или остановку прогрессирования или тяжести существующего симптома, состояния, заболевания или расстройства у субъекта. Термин «пациент» обозначает человека.

Термин «предотвращение» означает профилактическое введение антитела настоящего изобретения бессимптомному субъекту или субъекту с доклинической болезнью Альцгеймера для предотвращения возникновения или прогрессирования заболевания.

5

10

15

20

25

30

35

40

Термины «заболевание, характеризующееся отложением Аβ» или «заболевание, характеризующееся отложениями Ав» используются взаимозаменяемо и относятся к заболеванию, которое патологически характеризуется отложениями Аβ в головном мозге или в сосудистой системе головного мозга. Это включает в себя такие заболевания, как болезнь Альцгеймера, синдром Дауна и церебральная амилоидная ангиопатия. Клинический диагноз, стадия или прогрессирование болезни Альцгеймера может быть легко определен лечащим диагностом или медицинским работником, таким как специалист в данной области, с использованием известных методов и путем наблюдения результатов. Это по существу включает в себя визуализацию бляшек в головном мозге, оценку психического или когнитивного расстройства (например, по рейтинговой шкале клинической деменции — сумма ячеек (CDR-SB), по краткой шкале оценки психического статуса (MMSE) или шкале оценки болезни Альцгеймера — когнитивный статус (ADAS-Cog)) или функциональную оценку (например, кооперативное исследование болезни Альцгеймера — деятельность повседневной жизни (ADCS-ADL). Когнитивную и функциональную оценку можно использовать для определения изменений когнитивной функции пациента (например, снижения когнитивных функций) и функционального снижения (например, ухудшения функционального состояния). «Клиническая стадия болезни Альцгеймера», как используется в данном описании, представляет собой диагностированную стадию болезни Альцгеймера. Это включает в себя состояния, диагностированные как продромальная болезнь Альцгеймера, легкая болезнь Альцгеймера, умеренная болезнь Альцгеймера и тяжелая болезнь Альцгеймера. Термин «доклиническая стадия болезни Альцгеймера» представляет собой стадию, которая предшествует клинической стадии болезни Альцгеймера, где измеримые изменения в биомаркерах (таких как уровни Аβ42 в СМЖ или отложения бляшек в головном мозге по данным ПЭТ-сканирования на амилоид) указывают на самые ранние признаки у пациента с патологией Альцгеймера, прогрессирующие до клинической стадии болезни Альцгеймера. Обычно это происходит до того, как становятся заметны такие симптомы, как потеря памяти и спутанность сознания. Доклиническая болезнь Альцгеймера также включает досимптоматическое аутосомно-доминантное носительство, а также пациентов с более высоким риском развития БА из-за носительства одного или двух аллелей АРОЕ е4.

Уменьшение или замедление снижения когнитивных функций может быть измерено с помощью когнитивных оценок, например, по рейтинговой шкале клинической деменции — сумма ячеек (CDR-SB), по краткой шкале оценки психического статуса или шкале оценки болезни Альцгеймера — когнитивный статус. Уменьшение или замедление функционального снижения может быть измерено с помощью функциональных оценок, таких как ADCS-ADL.

Используемый в настоящем документе термин «мг/кг» означает количество в миллиграммах антитела или лекарственного средства, вводимого субъекту с учетом его или ее массы тела в килограммах. Дозу дают однократно. Например, доза антитела 10 мг/кг для субъекта с массой 70 кг будет представлять собой одну дозу 700 мг антитела, вводимую путем однократного введения. Аналогично, доза антитела 20 мг/кг для субъекта с массой 70 кг будет представлять собой дозу 1400 мг антитела, вводимую путем однократного введения.

В настоящем документе человеческий индивид имеет «очень низкую нагрузку тау-белком», если нагрузка тау-белком составляет менее 1,10 SUVr (< 1,10 SUVr) с использованием количественного анализа с ¹⁸ Г-флортауципиром, где количественный анализ относится к вычислениям SUVr, а SUVr представляет собой количество в пределах конкретной представляющей интерес области в головном мозге (мультиблочный барицентрический дискриминантный анализ или MUBADA, см. Devous et al, "Test-Retest Reproducibility for the Tau PET Imaging Agent Flortaucipir F18," *J. Nucl. Med.* 59:937–943 (2018)) по сравнению с референсной

областью (параметрическая оценка интенсивности референсного сигнала или PERSI, см. Southekal et al., "Flortaucipir F 18 Quantitation Using Parametric Estimation of Reference Signal Intensity," *J. Nucl. Med.* 59:944–951 (2018)).

В настоящем документе человеческий индивид имеет «нагрузку тау-белком от очень низкой до умеренной», если нагрузка тау-белком меньше или равна 1,46 SUVr (т. е. \leq 1,46 SUVr) с использованием количественного анализа с 18F-флортау ципиром, где количественный анализ относится к вычислениям SUVr, а SUVr представляет собой количество в пределах конкретной представляющей интерес области в головном мозге (MUBADA, см. Devous et al, "Test-Retest Reproducibility for the Tau PET Imaging Agent Flortaucipir F18," *J. Nucl. Med.* 59:937–943 (2018)) по сравнению с референсной областью (PERSI, см. Southekal et al., "Flortaucipir F 18 Quantitation Using Parametric Estimation of Reference Signal Intensity," *J. Nucl. Med.* 59:944–951 (2018)).

5

10

15

20

25

30

35

40

В настоящем документе человеческий индивид имеет «нагрузку тау-белком от низкой до умеренной», если нагрузка тау-белком составляет от величины, большей или равной 1,10 SUVr, до величины, меньшей или равной 1,46 (т. е. от $\leq 1,10$ SUVr до $\leq 1,46$ SUVr), с использованием количественного анализа с 18 Графлортауципиром, где количественный анализ относится к вычислениям SUVr, а SUVr представляет собой количество в пределах конкретной представляющей интерес области в головном мозге (MUBADA, см. Devous et al, "Test-Retest Reproducibility for the Tau PET Imaging Agent Flortaucipir F18," *J. Nucl. Med.* 59:937–943 (2018)) по сравнению с референсной областью (PERSI, см. Southekal et al., "Flortaucipir F 18 Quantitation Using Parametric Estimation of Reference Signal Intensity," *J. Nucl. Med.* 59:944–951 (2018)). Нагрузка тау-белком от низкой до умеренной также может называться «промежуточной» нагрузкой тау-белком.

В настоящем документе человеческий индивид имеет «высокую нагрузку тау-белком», если нагрузка тау-белком больше 1,46 SUVr (т. е. > 1,46 SUVr) с использованием количественного анализа с 18F-флортауципиром, где количественный анализ относится к вычислениям SUVr, а SUVr представляет собой количество в пределах конкретной представляющей интерес области в головном мозге (МUBADA, см. Devous et al, "Test-Retest Reproducibility for the Tau PET Imaging Agent Flortaucipir F18," *J. Nucl. Med.* 59:937–943 (2018)) по сравнению с референсной областью (PERSI, см. Southekal et al., "Flortaucipir F 18 Quantitation Using Parametric Estimation of Reference Signal Intensity," *J. Nucl. Med.* 59:944–951 (2018)).

В настоящем документе человеческий индивид демонстрирует медленное ухудшение, если человеческий индивид не демонстрирует снижение по интегрированной рейтинговой шкале оценки болезни Альцгеймера (iADRS) более чем примерно -20 за примерно последние 18 месяцев. Человеческий индивид демонстрирует быстрое ухудшение, если человеческий индивид демонстрирует снижение по iADRS на более чем примерно -20 за примерно последние 18 месяцев.

Используемый в настоящем документе термин «примерно» означает до $\pm 10\%$, если значение термина «примерно» не отличается от этого значения в контексте его применения.

В настоящем описании термины «человеческий индивид» и «пациент» применяются на взаимозаменяемой основе.

В настоящем документе термин «способы лечения» в равной степени применим к использованию композиции для лечения заболеваний или расстройств, описанных в настоящем документе, и/или к композициям, предназначенным для использования и/или способов использования в производстве лекарственных средств для лечения заболеваний или расстройств, описанных в настоящем документе.

Представленные ниже примеры дополнительно иллюстрируют настоящее изобретение. Следует, однако, понимать, что примеры приведены в качестве иллюстрации, но не ограничения, и что специалистом в данной области техники могут быть внесены различные модификации.

Примеры

5 Пример 1. Экспрессия и очистка сконструированных антител к N3pGlu Aβ

10

15

20

25

30

35

40

Антитела к N3pGlu Aβ были выбраны в качестве иллюстративных антител для этого примера. Антитела к N3pGlu Aβ известны в данной области. Например, в патенте США № 8,679,498 и патенте США № 8,961,972 (которые полностью включены в настоящий документ путем ссылки) описаны антитела к N3pGlu Aβ, способ получения антител, содержащие антитела составы и способы лечения заболеваний, таких как болезнь Альцгеймера при помощи антител.

Ниже представлен пример способа экспрессии и очистки антител к N3pGlu Aβ настоящего изобретения. Соответствующая клетка-хозяин, такая как HEK 293 EBNA или CHO, может быть временно или стабильно трансфицирована экспрессионной системой для секреции антител, с использованием оптимального предварительно определенного соотношения векторов НС:LС или единой векторной системы, кодирующей как HC, так и LC. Осветленную среду, в которую было секретировано антитело, очищают с использованием любой из многочисленных общепринятых методик. Например, среда может быть удобным образом нанесена на сефарозную колонку FF с белком А или G, уравновешенную совместимым буфером, таким как фосфатносолевой буфер (рН 7,4). Колонку промывают для удаления неспецифичных связывающихся компонентов. Связанное антитело элюируют, например, с помощью градиента рН (например, от 0,1 М фосфатно-натриевого буфера с рН 6,8 до 0,1 М цитратно-натриевого буфера (рН 2,5). Фракции антитела детектируют, например, с помощью электрофореза в ДСН-ПААГ, и объединяют. Дополнительная очистка является необязательной и проводится в зависимости от предполагаемого применения. Антитело может быть сконцентрировано и/или стерильно профильтровано с использованием общепринятых методик. Растворимые агрегаты и мультимеры могут быть эффективно удалены с помощью обычных методик, включая эксклюзионную хроматографию, хроматографию гидрофобного взаимодействия, ионообменную или гидроксиапатитную хроматографию. Чистота антитела после указанных этапов хроматографии составляет более 99%. Продукт может быть немедленно заморожен при -70 °C или может быть лиофилизирован.

Пример 2. Оценка безопасности, переносимости и эффективности антитела к N3pGlu Aβ

Донанемаб был выбран в качестве иллюстративного антитела для этого примера. Многоцентровое рандомизированное двойное слепое плацебо-контролируемое клиническое исследование фазы 2 (NCT03367403; clinicaltrials.gov) было разработано для проведения оценки безопасности и эффективности антитела к N3pGlu Aβ (также называемого в настоящем документе донанемабом) у субъектов с ранней симптоматической БА (продромальная БА и слабая деменция из-за БА). В данном исследовании фазы 2 оценивали, среди прочего, будет ли удаление имеющихся амилоидных бляшек замедлять прогрессирование заболевания, определяемое по клиническим показателям и биомаркерам патологии и нейродегенерации при заболевании в течение 72 недель лечения.

Это исследование представляло собой 133-недельное исследование и включало период скрининга до 9 недель, период лечения до 72 недель с итоговыми оценками, получаемыми еще через 4 недели, на 76-й неделе, а также 48-недельный период последующего наблюдения для оценки иммуногенности и безопасности.

На Фиг. 1 проиллюстрирована схема исследования для клинического протокола.

Группы лечения и продолжительность лечения: приблизительно 1497 субъектов прошли скрининг и приблизительно 266 были рандомизированы. Пациенты получали следующие виды лечения (доза) в течение периода до 72 недель:

- донанемаб: внутривенное введение донанемаба (700 мг 1 р/4 нед для первых 3 доз, впоследствии 1400 мг 1 р/4 нед) в течение периода до 72 недель; или
- плацебо: внутривенное введение плацебо 1 р/4 нед в течение периода до 72 недель.

Основные и вторичные конечные показатели:

5

10

15

20

25

30

35

40

Основной конечный показатель для данного исследования был следующим:

• Изменение когнитивной функции и функционального состояния, измеренное по интегрированной рейтинговой шкале оценки болезни Альцгеймера (iADRS) относительно исходного уровня через 18 месяцев.

Вторичные конечные показатели для этого исследования представляли собой:

- Изменение когнитивных функций относительно исходного уровня через 18 месяцев, измеряемое: по изменению ADAS-Cog₁₃, по изменению по шкале оценки клинических проявлений деменции по сумме ячеек (CDR-SB), по изменению по краткой шкале оценки психического статуса (MMSE), а также по изменению по шкале «Кооперативное исследование БА—Инструментальная деятельность повседневной жизни» (ADCS-iADL).
- Изменение отложений амилоидных бляшек в головном мозге относительно исходного уровня через 18 месяцев, измеренное с помощью ПЭТ-сканирования с [18F]-флорбетапиром.
- Изменение отложений тау-белка в головном мозге относительно исходного уровня через 18 месяцев, измеренное с помощью ПЭТ-сканирования с [18F]-флорбетапиром.
- Изменение показателей МРТ-волюметрии относительно исходного уровня через 18 месяцев.

Конечные показатели безопасности:

Конечными показателями безопасности для этого исследования являются:

- Стандартные оценки безопасности: спонтанно отмечаемые нежелательные явления (НЯ), клинические лабораторные анализы, показатели жизненно важных функций и измерения массы тела, электрокардиограммы в 12 отведениях (ЭКГ), физикальные и неврологические обследования
- MPT (связанные с амилоидом аномалии на визуализации [ARIA] и возникающие рентгенологические явления)
- Оценка степени тяжести суицидальных проявлений по шкале Колумбийского университета (C-SSRS)

Статистический анализ: все анализы эффективности будут соответствовать принципу «популяция с назначенным лечением» (ITT), если не указано иное. Анализ ITT представляет собой анализ данных в группах, в которые субъекты распределены случайным образом, даже если субъект не принимает назначенное лечение, не получает лечение надлежащим образом или иным образом не соблюдает протокол. Если не указано иное, все тесты с попарным сравнением эффектов лечения проводили с 2-сторонним альфа (а) уровнем 0,05; Показаны двухсторонние доверительные интервалы (ДИ) с уровнем доверия 95%.

Эффективность: основная цель этого исследования заключалась в проверке гипотезы о том, что внутривенная инфузия донанемаба будет замедлять когнитивное и/или функциональное снижение при БА, измеряемое композитным показателем iADRS, по сравнению с плацебо у пациентов с ранней симптоматической БА. Изменение iADRS относительно исходного уровня при каждом запланированном

визите после исходного уровня в течение периода лечения анализировали с применением модели ММRM, которая включает следующие условия: исходная оценка, объединение полученных исследователями данных, лечение, визит, взаимодействие лечение-визит, взаимодействие исходный уровень-визит, параллельное применение ингибитора ацетилхолинэстеразы (AChEI) и/или мемантина на исходном уровне (да/нет) и возраст на исходном уровне. Основной момент времени для сравнения лечений представлял собой конец двойного слепого периода лечения (неделя 76). Для сравнения донанемаба с плацебо вычисляли отличие среднеквадратичной средней величины прогрессирования в группах лечения и соответствующее значение р и 95% ДИ. Кроме того, рассчитывали Байесовскую вероятность того, что группа лечения активным препаратом превосходит плацебо по меньшей мере с интересующим запасом (25% замедление по сравнению с прогрессированием для плацебо).

5

10

15

20

25

30

35

40

Изменение относительно исходного уровня при каждом запланированном визите после исходного уровня в течение периода лечения по вторичным результатам эффективности, включая ADAS-Cog₁₃, ADCS-iADL, CDR-SB и MMSE, анализировали с использованием той же модели MMRM, что и для первичного анализа

Безопасность: безопасность оценивали путем обобщения и анализа НЯ, лабораторных аналитов, жизненно важных показателей, МРТ-сканирований, ЭКГ, иммуногенности, в ходе двойного слепого периода лечения. Фармакокинетика/фармакодинамика: соотношения фармакокинетики или фармакодинамики (ФК/ФД) между концентрацией донанемаба в плазме и SUVr, когнитивными конечными показателями, частотой случаев ARIA или другими маркерами ФД-активности исследовали графически. Взаимосвязь между присутствием антител к донанемабу и ФК, ФД, безопасностью и/или эффективностью можно оценивать графически. При необходимости можно изучить возможность дополнительного анализа для оценки потенциальных взаимодействий применительно к антителам к лекарственным средствам, ФД и других конечным показателям (сканирование ПЭТ, ARIA-E, и т. д.). Можно выполнить дополнительное моделирование на основе результатов графических анализов.

Дозы и обоснование доз: донанемаб (700 мг или 1400 мг) вводят каждые 4 недели в виде в/в инфузии приблизительно 140 мл в течение минимум 30 минут. Дозы донанемаба 700 мг и 1400 мг, вводимые внутривенно один раз в 4 недели, выбрали исходя из имеющихся доклинических фармакологических и токсикологических данных и клинической ФК, ФД и данных о безопасности. Предшествующие и текущие уровни воздействия включают 0,1 мг/кг, 0,3 мг/кг, 1 мг/кг, 3 мг/кг, 10 мг/кг, 20 мг/кг и 40 мг/кг при однократной и/или многократной схеме дозирования. Данные исследования AACC (NCT01837641, clinicaltrials.gov) свидетельствуют, что ФК донанемаба является линейной, если доза составляет не менее 10 мг/кг. Средний период полужизни составляет примерно 9–11 дней, если доза составляет ≥ 10 мг/кг. поэтому ФК минимального накопления в плазме крови в плазме крови прогнозируется для в/в введения 700 мг и 1400 мг 1 раз/4 недели. Наблюдали высокие уровни снижения [18F]-флорбетапир-ПЭТ-сигнала при однократной дозе 20 мг/кг, и сопоставимое снижение [18F]-флорбетапир-ПЭТ-сигнала наблюдали при схеме введения 10 мг/кг раз в 2 недели в течение 3 месяцев. На основании этого, а также снижения нагрузки на пациента при схеме введения раз в 4 недели по сравнению со схемой раз в 2 недели при сопоставимой безопасности была выбрана дозировка 1400 мг 1 раз в 4 недели как схема с самой высокой дозой для надежного снижения уровня амилоидных бляшек. Самая низкая частота ARIA-Е наблюдалась при введении дозы 10 мг/кг раз в месяц. По этой причине предложен график титрования (700 мг 1 р/4 нед для первых 3 доз, впоследствии 1400 мг 1 р/4 нед) для снижения частоты возникновения ARIA, что позволяет пациентам достичь высоких Φ Д-эффектов. Кроме того, были установлены правила снижения дозы при появлении ARIA-E.

Критерии включения: пациенты, включая как мужчин, так и женщин, в возрасте от 60 до 85 лет включительно на момент получения информированного согласия соответствовали критериям для включения в исследование. Пациенты могли демонстрировать постепенное и прогрессивное изменение функции памяти, отмечаемое самими пациентами или партнерами по исследованию (информаторами), в течение ≥ 6 месяцев. В некоторых случаях пациент может иметь оценку MMSE от 20 до 28 (включительно) на момент визита 1 или приемлемое предварительное [18 F]-флортауципир-ПЭТ-сканирование, выполненное в пределах 6 месяцев до визита 1, которое соответствует критерию центральной регистрации. Пациенты также должны соответствовать критерию сканирования с [18 F]-флортауципиром (центральная регистрация) и/или сканирования с [18 F]-флорбетапиром (центральная регистрация).

5

10

15

20

25

30

35

40

Критерии исключения: из исследования исключали пациентов, соответствующих любому из следующих критериев: оценка по модифицированной шкале ишемии Хачинского (MHIS; Hachinski et al. 1975), составляющая ≥ 4; отсутствие, по мнению исследователя, до появления заболевания адекватной грамотности, адекватного зрения или адекватного слуха для выполнения необходимых психометрических исследований; значительное неврологическое заболевание, поражающее центральную нервную систему (ЦНС), отличное от БА, которое может влиять на когнитивную функцию или способность пройти исследование, включая, без ограничений, другие деменции, серьезную инфекцию головного мозга, болезнь Паркинсона, множественные сотрясения мозга или эпилепсия или рецидивирующие судорожные припадки (за исключением судорожных припадков из-за высокой температуры в детстве); текущие серьезные или нестабильные заболевания, включая сердечно-сосудистые, печеночные, почечные, гастроэнтерологические, респираторные, эндокринные, неврологические (отличные от БА), психиатрические, иммунологические или гематологические заболевания и другие состояния, которые, по мнению исследователя, могут препятствовать анализам в данном исследовании; ожидаемая продолжительность жизни < 24 месяцев; наличие в анамнезе рака в течение последних 5 лет, за исключением неметастатической базальной и/или плоскоклеточной карциномы кожи, рака шейки матки in situ, непрогрессирующего рака предстательной железы или других видов рака с низким риском рецидива или распространения; пациенты с любым текущим первичным психиатрическим диагнозом. отличным от БА, если, по мнению исследователя, психическое расстройство или симптом, вероятно, будет искажать интерпретацию эффекта лекарственного средства, влиять на оценку когнитивных функций или влиять на способность пациента проходить исследование; пациенты с шизофренией или другим хроническим психозом в анамнезе; наличие в анамнезе синдрома удлиненного QT-интервала; пациенты, которые, по клинической оценке исследователя, подвержены серьезному риску самоубийства судя по анамнезу, обследованию или оценке C-SSRS; наличие в анамнезе расстройства, связанного с алкоголем или наркотиками (за исключением потребления табака), в пределах 2 лет до скринингового визита; наличие в анамнезе клинически значимых множественных или тяжелых аллергий на лекарственные средства или серьезные реакции гиперчувствительности после лечения (включая, без ограничений, серьезную мультиформную эритему, линейный дерматоз, вызванный иммуноглобулином А, токсический эпидермальный некроз и/или эксфолиативный дерматит); или наличие известных позитивных серологических анализов на антитела к вирусу иммунодефицита человека (ВИЧ). Необходимость анализов может определяться местным законодательством и нормами; наличие, по мнению исследователя, любой клинически значимой аномалии при скрининге, выявленной при физикальном или неврологическом осмотре, в жизненно важных показателях, ЭКГ или клинических лабораторных анализах, которая может оказывать негативное

5

10

15

20

25

30

35

воздействие на пациента, может нарушить проведение исследования или может демонстрировать деменцию других этиологий; наличие на проводимом при скрининге МРТ-сканировании признаков значительной аномалии, которые предполагают другую потенциальную этиологию для прогрессирующей деменции, или клинически значимое явление, которое может повлиять на способность пациента безопасно участвовать в исследовании; наличие любых противопоказаний для проведения МРТ, включая клаустрофобию или наличие противопоказанных металлических (ферромагнитных) имплантатов/кардиостимуляторов; выявление при централизованной регистрации MPT присутствия ARIA-E, > 4 церебральных микрокровоизлияний, более чем 1 области поверхностного сидероза, любого макрокровоизлияния или тяжелого заболевания белого вещества; средняя (для ЭКГ в трех повторностях) скорректированная величина интервала QT (QTcF) > 450 мс (мужчины) или > 470 мс (женщины) при скрининге (определяется в исследовательском центре; пациенты с наличием в анамнезе гепатита В должны пройти тестирование на HBsAg при скрининге и в случае положительного результата на HBsAg должны быть исключены из исследования; пациенты с наличием в анамнезе гепатита С должны пройти ПЦР-тестирование на РНК ВГС при скрининге и в случае положительного результата ПЦР на РНК ВГС должны быть исключены из исследования; вычисленный клиренс креатинина < 30 мл/мин (формула Кокрофта-Голта; Cockcroft and Gault 1976) при скрининге; уровень аланинтрансаминазы $(AЛT) \ge 2X$ верхнего предела нормы (ULN) проводящей анализ лаборатории, уровень аспартатаминотрансферазы (ACT) \geq 2X ULN, уровень общего билирубина (TBL) \geq 1,5X ULN или уровень щелочной фосфатазы (ALP) ≥ 1,5X ULN при скрининге; лечение стабильной дозой AChEI и/или мемантина в течение менее 2 месяцев перед рандомизацией; изменения в сопутствующих лекарственных препаратах, которые потенциально могут повлиять на когнитивные функции; их дозы должны быть стабильными в течение по меньшей мере 1 месяца до скрининга, а также между скринингом и рандомизацией (не распространяется на лекарственные препараты, прием которых прекращен из-за исключения, или препараты с ограниченной продолжительностью применения, такие как антибиотики); текущее применение лекарственных средств, по имеющимся данным значительно увеличивающих QT-интервал; ранее получаемое лечение пассивной противоамилоидной иммунотерапией за < 5 периодов полувыведения до рандомизации; получение активной иммунизации против АВ в любом другом исследовании; наличие известной аллергии на донанемаб, связанные с ним соединения или любые компоненты композиции; или наличие в анамнезе значимой атопической реакции; аллергии на моноклональные антитела, дифенгидрамин, эпинефрин или метилпреднизолон; чувствительность к $[^{18}F]$ -флорбетапиру или $[^{18}F]$ -флортауципиру; противопоказания к МРТ; противопоказания к ПЭТ; имеющееся или планируемое прохождение воздействия ионизирующего излучения, которое в комбинации с планируемым введением исследуемого лиганда для ПЭТ может привести к кумулятивному воздействию, превышающему местные рекомендованные пределы воздействия. Модификация дозировки в случае ARIA-E: модификации дозировки донанемаба корректируют на присутствие

Модификация дозировки в случае ARIA-E: модификации дозировки донанемаба корректируют на присутствие ARIA-E в следующих случаях, представленных в таблице А. Если требуется снижение дозы, дозу донанемаба снижают до следующей более низкой дозы (от 1400 мг до 700 мг или от 700 мг до плацебо).

Таблица А. Модификации дозировки донанемаба для первого эпизода ARIA-E

СИМПТОМЫ	ARIA-Е на МРТ Умеренные Тяжелые				
ARIA-E					
	1 ' '	1	Временное прекращение введения донанемаба		

Легкие	l t.	Временное прекращение введения донанемаба	Временное прекращение введения донанемаба
Умеренные	Временное прекращение введения донанемаба	Временное прекращение введения донанемаба	Временное прекращение введения донанемаба
Тяжелые	Временное прекращение введения донанемаба	Временное прекращение введения донанемаба	Временное прекращение введения донанемаба

^а Исследователь может выбрать вариант временного прекращения введения донанемаба после обсуждения с спонсором.

Все случаи ARIA-Е требуют проведения неплановых MPT-сканирований каждые 4–6 недель до тех пор, пока ARIA-Е не разрешится.

Прекращение исследуемого лечения: возможные причины, приводящие к полному прекращению исследуемого лечения: Решение субъекта (самого субъекта или уполномоченного представителя субъекта; например, законный опекун требует прекратить применение экспериментального препарата), или прекращение в связи с событием, связанным с печенью, или аномалиями в печеночных пробах. В случае субъектов, которые прекращают прием исследуемого препарата из-за явления со стороны печени или аномалии в печеночных пробах, должны быть собраны дополнительные данные о безопасности для печени, занесенные в индивидуальную регистрационную карту (ИРК)/запись электронной базы данных.

Возможность прекращения введения исследуемого препарата из-за аномальных печеночных проб субъект рассматривается, когда удовлетворяет одному из следующих условий: уровень аланинаминотрансферазы (АЛТ) или аспартатаминотрансферазы (АСТ) > 8х от верхнего предела нормы (ULN); АЛТ или ACT > 5x ULN в течение более 2 недель; АЛТ или ACT > 3x ULN и общий уровень билирубина (TBL) > 2x ULN или международное нормализованное соотношение (INR) > 1,5; АЛТ или АСТ >3x ULN с признаками усталости, тошноты, рвоты, боли в верхнем правом квадранте или бледность, лихорадка, сыпь и/или эозинофилия (> 5%); щелочная фосфатаза (ЩФ) > 3x ULN, ЩФ > 2,5x ULN и TBL > 2x ULN, или Щ $\Phi > 2,5x$ ULN с признаками усталости, тошноты, рвоты, боли в правом квадранте или бледность, лихорадка, сыпь и/или эозинофилия (> 5%);

Кроме того, субъекты прекращают прием исследуемого препарата в следующих случаях:

- Лечение донанемабом полностью прекращают у пациентов с:
 - вторым случаем ARIA-Е после предыдущего снижения дозы или временного прекращения введения донанемаба;
 - о любым увеличением ARIA-H, сопровождающимся клинически значимыми симптомами;
 - > 4 новыми микрокровоизлияниями, > 1 новой областью поверхностного сидероза или значительным ухудшением уже существующего поверхностного сидероза, или с любым макроизлиянием, независимо от симптомов; или
 - случаем ARIA-Е, зарегистрированным как серьезное нежелательное явление (СНЯ), независимо от тяжести симптомов или результатов МРТ.
- Лечение донанемабом также полностью прекращают у пациентов с:
 - пролонгированной острой инфузионной реакцией (т. е. отсутствием ответа на такие лекарственные средства, как антигистаминные, нестероидные противовоспалительные

5

10

15

25

20

30

^b Если пациент имеет второй случай ARIA-E и ранее ему снижали дозу или временно прекращали введение донанемаба, то донанемаб полностью отменяют.

лекарственные средства и/или наркотические средства и/или на кратковременное прерывание инфузии); или

 нежелательным явлением или клинически значимым лабораторным значением, результатом ЭКГ, результатом физикального обследования, анализом МРТ (например, симптоматический инсульт),

Временное прекращение введение донанемаба из-за ARIA-E

5

10

15

20

25

30

35

40

Временное прекращение лечения донанемабом разрешено для ARIA-E, если ARIA-E удовлетворяет критериям временного прекращения, показанным в таблице А. В случаях ARIA-E, в которых протокол предусматривает продолжение введения или уменьшение дозы, а не временное прекращение приема, введение донанемаба может быть временно прекращено.

Введение донанемаба может быть возобновлено после первого появления ARIA-E, если, например, введение временно прекращалось из-за ARIA-E, и произошло полное разрешение симптомов и рентгенологических явлений в течение 16 недель после временного прекращения введения лекарственного средства. Если симптомы ARIA-E и рентгенологические явления не полностью разрешились в течение 16 недель, полностью прекращают лечение пациента донанемабом.

Введение исследуемого лекарственного средства можно возобновить либо в дозе 700 мг, либо как плацебо, по двойному слепому протоколу, в зависимости от исходной группы исследования, в которую был рандомизирован пациент. Требуется провести неплановое МРТ-сканирование для определения безопасности через 4-6 недель после возобновления введения.

Оценки эффективности: когнитивные и функциональные исследования вводят с использованием планшета еСОА. Голосовые записи вопросов оценщика и ответы пациента и партнера по исследованию также будут регистрироваться с помощью планшета еСОА во время проведения когнитивных и функциональных испытаний для центрального мониторинга применения шкалы оценщиком. Когнитивные и функциональные исследования для каждого пациента должны выполняться приблизительно в одно и то же время в день, когда проводится тестирование, для снижения потенциальной вариабельности. Следует отметить, что ADAS-Cog и MMSE должны проводиться другим оценщиком, чем ADS-ADL и CDR. Эти 2 оценщика должны продолжать работать с одной и той же шкалой и одним и тем же пациентом в течение всего исследования. Если это возможно, каждую оценку у конкретного пациента должен проводить при каждом визите один и тот же оценщик. Главный исследователь (PI) несет ответственность за выбор оценщиков, которые будут работать с инструментами на местах, если все требования по обучению оценщиков будут выполнены.

В ходе работы когнитивные и функциональные тесты следует проводить первыми, до выполнения медицинских процедур, которые могут быть стрессовыми для пациента (например, забор крови). Следует отметить, что некоторые процедуры (МРТ, визуализация тау-белка методом [¹⁸F]-флортауципир-ПЭТ, визуализация амилоида методом [¹⁸F]-флорбетапир-ПЭТ) можно проводить в другие дни в пределах окна визита.

Основные оценки эффективности:

Интегрированная рейтинговая шкала оценки болезни Альцгеймера (iADRS; публикация Wessels et al., "A Combined Measure of Cognition and Function for Clinical Trials: The Integrated Alzheimer's Disease Rating Scale (iADRS)," J Prev Alzheimers Dis. 2(4):227-241 (2015), которая полностью включена в настоящий документ путем ссылки). iADRS представляет собой композитный показатель, который был разработан с использованием подхода, как основанного как на теории (включающий измерение как когнитивных способностей, так и функциональных возможностей), так и на глубинном анализе данных (идентификация

наиболее чувствительной комбинации шкал посредством анализа данных из проекта Alzheimer's Disease Neuroimaging Initiative). iADRS представляет собой простую линейную комбинацию оценок из 2 хорошо известных, терапевтически чувствительных, общепринятых измеряемых показателей БА, ADAS-Cog₁₃ и ADCS-iADL, измеряющих основные сферы БА. Все пункты этих 2 шкал включены без дополнительного взвешивания пунктов, что обеспечивает внешнюю валидность и простоту интерпретации композитного показателя относительно его компонентов. Оценка iADRS получена из ADAS-Cog₁₃ и ADCS-iADL и является основной мерой эффективности. ADAS-Cog₁₃ и ADCS-ADL представляют собой практические шкалы, предъявляемые пациентам.

Вторичные оценки эффективности: дополнительные показатели клинических результатов следует измерять в одном и том же порядке при каждом визите сразу после оценки ADAS-Cog₁₃. Для сведения к минимуму пропусков данных, оценщик должен в устной форме предлагать каждый показатель пациенту или партнеру по исследованию (как указано в инструкции), и регистрировать ответы надлежащим образом. При всех визитах роль информатора должен играть один и тот же партнер по исследованию.

Шкала оценки болезни Альцгеймера — подшкала когнитивного статуса: ADAS-Cog₁₃ представляет собой используемый оценщиком инструмент, предназначенный для оценки тяжести дисфункции когнитивного и некогнитивного поведения, характерной для людей с БА (публикация Rosen et al., "A New Rating Scale for Alzheimer's Disease," Am J Psychiatry. 141(11):1356-1364 (1984), которая полностью включена в настоящий документ путем ссылки). ADAS-Cog₁₃ при каждом визите должен применять один и тот же оценщик для снижения потенциальной вариабельности. Подшкала когнитивного статуса ADAS, ADAS-Cog₁₃, состоит из 13 пунктов, оценивающих области когнитивной функции, чаще всего нарушенных при БА: ориентация, словесная память, язык, праксис, отсроченное свободное припоминание, вычеркивание цифр и показатели прохождения лабиринтов (публикация Mohs et al., "Development of Cognitive Instruments for Use in Clinical Trials of Antidementia Drugs: Additions to the Alzheimer's Disease Assessment Scale that Broaden its Scope," The Alzheimer's Disease Cooperative Study. Alzheimer Dis Assoc Disord. 11(Suppl 2):S13-S21 (1997), которая полностью включена в настоящий документ путем ссылки). ADAS-Cog₁₃ позволяет лучше выделять различия среди легких пациентов, чем ADAS-Cog11, и включен в качестве вторичного результата. Шкала ADAS-Cog₁₃ имеет диапазон от 0 до 85, при этом более высокие показатели указывают на более высокую степень тяжести заболевания.

Кооперативное исследование БА - набор деятельности повседневной жизни: ADCS-ADL представляет собой набор из 23 пунктов, выполненных в виде предъявляемого оценщиком опросника, на который должен отвечать партнер пациента по исследованию (публикация Galasko et al., "An Inventory to Assess Activities of Daily Living for Clinical Trials in Alzheimer's Disease," The Alzheimer's Disease Cooperative Study. Alzheimer Dis Assoc Disord. 1997; 11(Suppl 2):S33-S39; Galasko et al., "Galantamine Maintains Ability to Perform Activities of Daily Living in Patients with Alzheimer's Disease," J Am Geriat Soc. 52(7):1070-1076 (2004), которая полностью включена в настоящий документ путем ссылки). ADCS-ADL при каждом визите должен применять один и тот же оценщик для снижения потенциальной вариабельности. Подгруппу пунктов ADCS-ADL (пункты 7–23) для оценки инструментальной деятельности повседневной жизни (ADCS-iADL) используют в качестве вторичного показателя эффективности. У популяции с ранними симптомами БА ориентация направлена на инструментальную деятельность повседневной жизни (iADL), а не на базовую деятельность повседневной жизни (bADL), которая, как считается, страдает на более тяжелых стадиях заболевания. Диапазон оценки iADL составляет от 0 до 56, при этом более низкие значения указывают на более высокую степень тяжести заболевания. Для каждого из конкретных пунктов у партнера по исследованию сначала спрашивают, делал ли

пациент попытки осуществить данное действие повседневной жизни (ADL) в течение последних 4 недель. Если пациент пытался осуществить ADL, то партнера по исследованию просят оценить уровень эффективности пациента на основании набора характеристик эффективности. Рассчитывают баллы по каждому пункту и общий балл. Диапазон общей оценки ADS-ADL составляет от 0 до 78, где более высокие значения указывают на более высокий уровень нарушения. Также вычисляют отдельные оценки для базовых ADL (bADL) (0–22).

5

10

15

20

25

оценки CDR Рейтинговая клинических проявлений демениии представляет собой шкала полуструктурированный опрос, проходимый с участием пациента и партнера по исследованию (информатора), который дает показатель глобальных функциональных возможностей (публикация Berg et al., "Mild Senile Dementia of the Alzheimer's Type. 4. Evaluation of Intervention," Ann Neurol. 31(3):242-249 (1992), которая полностью включена в настоящий документ путем ссылки). CDR при каждом визите должен применять один и тот же оценщик для снижения потенциальной вариабельности. Информатора опрашивают о памяти, ориентации, суждениях пациента и решении задач, общественной активности, домашней жизни, увлечениях и уходе за собой. Оценивают память, ориентацию, суждения и способность пациента к решению проблем. Более высокие баллы указывают на большую тяжесть заболевания. Путем присваивания оценки степени тяжести для каждой из 6 сфер получают общий балл, известный как сумма ячеек (отсюда аббревиатура CDR-SB). Диапазон для CDR-SB составляет от 0 до 18, более высокие значения указывают на большее нарушение

Краткая шкала оценки психического статуса (Mini-Mental State Examination, MMSE) представляет собой краткий инструмент, используемый для оценки когнитивной функции у пациентов (публикация Folstein et al., "Mini-Mental State". A Practical Method for Grading the Cognitive State of Patients for the Clinician," *J Psychiatr Res.* 12(13):189-198 (1975), которая полностью включена в настоящий документ путем ссылки). MMSE при каждом визите должен применять один и тот же оценщик для снижения потенциальной вариабельности. Инструмент разделен на 2 секции. Первая секция измеряет ориентацию, память и внимание. Максимальный балл для первой секции составляет 21. Вторая секция проверяет способность пациента называть объекты, выполнять словесные и письменные команды, написать предложение и скопировать рисунок. Максимальный балл для второй секции составляет 9. Диапазон всего показателя MMSE составляет от 0 до 30, при этом более низкие показатели указывают на более высокий уровень нарушения.

30 Биомаркерные показатели эффективности (двойной слепой период) ПЭТ-секвенирование с [18F]-флорбетапиром: изменение амилоидной нагрузки (по сигналу ПЭТ с [18F]-флорбетапиром) сравнивают у пациентов, получавших донанемаб, и пациентов, получавших плацебо, которые проходили ПЭТ-сканирование с [18F]-флорбетапиром на исходном уровне, на неделе 52 [визит 15] и на неделе 76 [визит 21] или при визите досрочного прекращения (ED).

35 ПЭТ-сканирование с [18F]-флортауципиром: Изменение нагрузки тау-белком (по сигналу ПЭТ с [¹⁸F]-флортауципиром) сравнивают у пациентов, получавших донанемаб, и пациентов, получавших плацебо, которые проходили сканирование с [¹⁸F]-флортауципиром как на исходном уровне, так и в конечной точке (визит 21 [неделя 76] или ED).

Волюметрическое MPT: магнитно-резонансную визуализацию головного мозга можно выполнять во время визитов 2-14. Влияние лечения донанемабом и плацебо на волюметрическую MPT оценивают и сравнивают в целях оценки потери объема головного мозга, происходящего у пациентов с БА.

Устранение амилоидных отложений: устранение амилоидных отложений (по сигналу ПЭТ с $[^{18}F]$ -флорбетапиром) сравнивают у пациентов, получавших донанемаб, и пациентов, получавших плацебо, которые проходили ПЭТ-сканирование с $[^{18}F]$ -флорбетапиром на исходном уровне, при визите 8 (неделя 24), визите 15 (неделя 52) и в конечной точке, визит 21 (неделя 76) или ED.

5 Накопление отложений тау-белка: степень накопления отложений тау-белка PHF (оценка по сигналу ПЭТ с [18F]-флортауципиром) сравнивают у пациентов, получавших донанемаб, и пациентов, получавших плацебо, которые проходили ПЭТ-сканирование с [18F]-флортауципиром как на исходном уровне, так и в конечной точке (визит 21 [неделя 76] или ED).

Биомаркеры: проводят исследование биомаркеров для решения вопросов, относящихся к распределению лекарственного средства, взаимодействию с мишенью, ФД, механизму действия, вариабельности ответа пациента (включая безопасность) и клиническому результату. Сбор образцов включают в клинические исследования для изучения этих вопросов путем измерения биомолекул, включая дезоксирибонуклеиновую кислоту (ДНК), рибонуклеиновую кислоту (РНК), белки, липиды и другие клеточные элементы. Образцы сыворотки, плазмы и РНК цельной крови для исследований биомаркеров собирают во время визитов 2-14, если это допускают местные нормы.

Пример 3. Результаты исследования безопасности, переносимости и эффективности

10

15

20

25

30

35

40

Донанемаб был выбран в качестве иллюстративного антитела для этого примера. В данном примере представлены результаты, полученные при исследовании, нежелательных явлений и эффективности донанемаба у участников с ранней симптоматической БА. Включение участников в исследование базировалось на сканировании методом позитронно-эмиссионной томографии (ПЭТ) с флорбетапиром и флортауципиром, демонстрирующими патологию тау-белка и амилоидных бляшек соответственно. Участники получали внутривенно либо плацебо, либо донанемаб (700 мг для доз 1-3 и 1400 мг после этого) раз в 4 недели в течение периода до 72 недель. Основным показателем результата было изменение относительно исходного уровня оценки по интегрированной рейтинговой шкале оценки БА (iADRS; диапазон 0 до 144, меньшее значение указывает на более высокий дефицит когнитивных функций и нарушения деятельности повседневной жизни) к 76 неделе. Вторичные показатели результата включали в себя оценку по шкале оценки клинических проявлений деменции по сумме ячеек (CDR-SB; диапазон от 0 до 18, большее значение указывает на большее нарушение), по шкале оценки БА - когнитивный статус (ADAS-Cog₁₃; диапазон от 0 до 85, большее значение указывает на более высокую тяжесть заболевания), по шкале «Кооперативное исследование БА — Инструментальная деятельность повседневной жизни» (ADCS-iADL; диапазон от 0 до 59, меньшее значение указывает на большее нарушение), по краткой шкале оценки психического статуса (MMSE; диапазон от 0 до 30, меньшее значение указывает на большее нарушение), по нагрузке амилоидом и тау-белком, оцениваемой ПЭТ-сканированием с флорбетапиром и $[^{18}F]$ флортауципиром соответственно, и по волюметрической магнитно-резонансной томографии (вМРТ).

Популяция пациентов и схема исследования: данное исследование представляет собой многоцентровое рандомизированное двойное слепое плацебо-контролируемое исследование, оценивающее безопасность, нежелательные явления и эффективность донанемаба у участников с ранней симптоматической БА (комбинация продромальной БА, симптоматической додеменционной фазы БА, где МСІ является очевидной [МСІ-БА], и легкой БА-деменции [симптомы, достаточно тяжелые, чтобы соответствовать деменции и диагностическим критериям БА]) в возрасте 60–85 лет (публикация Dubois et al., "Research Criteria for the Diagnosis of Alzheimer's Disease: Revising the NINCDS–ADRDA Criteria," *The Lancet Neurology* 6:734-46 (2007),

которая полностью включена в настоящий документ путем ссылки). Процедуры скрининга включали в себя краткую шкалу оценки психического статуса: (MMSE; диапазон от 0 до 30, меньшее значение указывает на большее нарушение, публикация Folstein et al., "Mini-mental state. A Practical Method for Grading the Cognitive State of Patients for the Clinician," J. Psychiatr. Res. 12:189-98 (1975), которая полностью включена в настоящий документ путем ссылки); ПЭТ-сканирование с [18F]-флортауципиром, магнитная резонансную томографию (MPT) и ПЭТ-сканирование с [18F]-флорбетапиром. ПЭТ-сканирования с флортауципиром и [18F]флорбетапиром изучались централизованным учреждением ПЭТ-визуализации для оценки пригодности пациента для участия. Все подходящие пациенты должны были иметь признаки патологии тау-белка на ПЭТсканирование и количественный уровень тау-белка должен был быть ниже определенного верхнего порогового значения. Последний критерий решает проблему, заключающуюся в том, что лечение антиамилоидами препаратами может иметь ограниченную эффективность при запущенном заболевании, на которое указывает наличие обширной патологии тау-белка. Изображения тау-белка количественно оценивали для определения SUVr (соотношения стандартизованных значений накопления) с помощью опубликованных способов (Pontecorvo et al., "A Multicentre Longitudinal Study of Flortaucipir (18F) in Normal Ageing, Mild Cognitive Impairment and Alzheimer's Disease Dementia," Brain 142:1723-35 (2019); Devous et al., "Test-Retest Reproducibility for the Tau PET Imaging Agent Flortaucipir F18," Journal of Nuclear Medicine 59:937-43 (2018); Southekal et al., "Flortaucipir F18 Quantitation Using Parametric Estimation of Reference Signal Intensity," J. Nucl. Med. 59:944-51 (2018), которые полностью включены в настоящий документ путем ссылки) и визуально оценивали на характерные для БА особенности (Fleisher et al., "Positron Emission Tomography Imaging With [18F]-flortaucipir and Postmortem Assessment of Alzheimer Disease Neuropathologic Changes," JAMA Neurology 77:829-39 (2020), которая полностью включена в настоящий документ путем ссылки).

5

10

15

20

25

30

35

40

Любое изображение с SUVr > 1,46 исключали как имеющее высокий тау-белок. Если изображения не были исключены как имеющие высокий тау-белок, то изображения со значениями SUVr < 1,10 или изображения, которые визуально читались как имеющие негативный по FA характер, исключали из-за наличия неадекватных уровней тау-белка, за исключением случая, когда изображение визуально читалось как имеющее FA-характер с усиленным тау-белком, но значение FA-характер с усиленным тау-белком, но значение FA-характер с усиленным тау-белком, но значение FA-характер с усиленным FA-характер с

Участников, которые соответствовали критериям включения, рандомизировали в соотношении 1:1 в группу внутривенного (в/в) введения донанемаба раз в 4 недели (700 мг для первых 3 доз, 1400 мг после этого) или в группу в/в плацебо раз в 4 недели, в течение периода до 72 недель. Для межгрупповой сопоставимости по фактору исследовательского центра, рандомизацию участника стратифицировали по исследовательским центрам. Стратификацию по критериям вхождения в исследование не проводили. У участников, получавших донанемаб, дозу снижали до 700 мг, если удаление амилоида, измеряемое в центилоидах (СL) по данным сканирования с флорбетапиром (через 24 и 52 недели), составило ≥ 11 и < 25, или переводили участников на плацебо при значении < 11 при любом одном измерении или ≥ 11 и < 25 при двух последовательных сканированиях. Если возникали связанные с амилоидом аномалии на визуализации — отек/выпоты (ARIA-E; гиперинтенсивный сигнал на МРТ в последовательностях с режимом подавления сигнала свободной воды, обусловленный накоплением жидкости в паренхиме или сулькулярным выпотом жидкости; публикация Sperling et al., "Amyloid-related Imaging Abnormalities in Amyloid-Modifying Therapeutic Trials: Recommendations from the Alzheimer's Association Research Roundtable Workgroup," *Alzheimer's & Dementia* 7:367-85 (2011), которая полностью включена в настоящий документ путем ссылки) во время повышающего

титрования с первыми тремя дозами 700 мг, то дозу не увеличивали. Итоговые показатели конечных критериев и оценки безопасности получали на неделе 76 через 4 недели после последней инфузии.

5

10

15

20

25

30

35

40

Показатели результата по клинической картине и биомаркерам: первичный показатель результата представлял собой изменение относительно исходного уровня на 76 неделе по шкале iADRS (диапазон от 0 до 144, более низкое значение указывает на более высокий когнитивный дефицит и нарушение повседневной жизни; публикация Wessels et al., "A Combined Measure of Cognition and Function for Clinical Trials: The Integrated Alzheimer's Disease Rating Scale (iADRS)," J. Prev. Alzheimer's Dis. 2:227-41 (2015), которая полностью включена в настоящий документ путем ссылки). iADRS является линейной комбинацией его отдельных компонентов, шкалы оценки БА - подшкала когнитивного статуса (ADAS-Cog₁₃; диапазон от 0 до 85, более высокие значения указывают на более высокую тяжесть заболевания; публикация Mohs et al., "Development of Cognitive Instruments for use in Clinical Trials of Antidementia Drugs: Additions to the Alzheimer's Disease Assessment Scale that Broaden its Scope. The Alzheimer's Disease Cooperative Study," Alzheimer Dis Assoc Disord 11 Suppl 2:S13-21 (1997), которая полностью включена в настоящий документ путем ссылки) и шкалы «Кооперативное исследование БА — Инструментальная деятельность повседневной жизни» (ADCS-iADL; диапазон от 0 до 59, более низкие значения указывают на более сильное нарушение; публикации Galasko et al., "An Inventory to Assess Activities of Daily Living for Clinical Trials in Alzheimer's disease," Alzheimer Disease and Associated Disorders 11:S33-S9 (1997) u Galasko et al., "Galantamine Maintains Ability to Perform Activities of Daily Living in Patients with Alzheimer's Disease," Journal of the American Geriatrics Society 52:1070-6 (2004), которые полностью включены в настоящий документ путем ссылки).

iADRS разрабатывали с использованием теоретической схемы, направленной на измерение базовых процессов заболевания, и с применением данных клинических исследований для идентификации пунктов/шкал, которые лучше всего работают для данной схемы. Все пункты, входящие в общий балл ADAS-Cog₁₃ и балл ADCS-iADL используются без взвешивания пунктов, что дает внешнюю валидность и простоту интерпретации как композитного показателя, так и его компонентов. iADRS обеспечивает общую меру связанного с БА нарушения (общий балл), а также индивидуальные подшкалы (когнитивные функции и функциональные возможности). Установлена валидация iADRS, и описаны статистические свойства композитной характеристики.

Методологии для оценки вторичных результатов, шкала оценки клинических проявлений деменции по сумме ячеек (CDR-SB; диапазон от 0 до 18, более высокие значения указывают на более сильное нарушение; публикация Morris, "The Clinical Dementia Rating (CDR)," Current Version and Scoring Rules 43:2412—а (1993), которая полностью включена в настоящий документ путем ссылки), ADAS-Cog₁₃, ADCS-iADL, MMSE, нагрузка амилоидом и тау-белком, оцененные с помощью ПЭТ-сканирования с флорбетапиром и [18F]-флортауципиром соответственно, и волюметрическая МРТ подробно описаны в протоколе. Оценка общей нагрузки тау-белком проводилась с использованием алгоритма Tau^{IQ} (публикация Whittington et al., "TauIQ-A Canonical Image Based Algorithm to Quantify Tau PET Scans," J. of Nuclear Medicine (2021), которая полностью включена в настоящий документ путем ссылки), с учетом пространственно-временного распределения тау-белка.

Определение размера выборки и статистический анализ: было определено, что включение в исследование 250 участников, рандомизированных в соотношении 1:1 в две экспериментальные группы, при условии, что ожидается, что 200 участников завершат лечение, обеспечит приблизительно 84% мощность при демонстрации того, что группа с лечением активным препаратом имела апостериорную вероятность ≥ 0.6 замедлить прогрессирование по шкале iADRS по сравнению с плацебо на по меньшей мере 25%.

Допущениями для расчета мощности были средние уровни прогрессирования в группах плацебо и донанемаба приблизительно 12 и 6 пунктов (50% замедление) в течение 18 месяцев соответственно при общем стандартном отклонении 17. Анализы эффективности проводили на основе принципа «модифицированная популяция с назначенным лечением» (если не указано иное), где участники имели измерение iADRS на исходном уровне и по меньшей мере одно измерение iADRS после исходного уровня. Если не указано иное, все тесты с попарным сравнением эффектов лечения проводили с 2-сторонним альфа-уровнем 0,05.

5

10

15

20

25

30

35

40

Исходные характеристики обобщали по экспериментальным группам и в целом, с описательной статистикой для непрерывных и категориальных показателей. Основной результат анализировали с использованием смешанной модели с повторными измерениями (MMRM), где зависимой переменной было изменение показателя iADRS относительно исходного уровня в каждой запланированной временной точке после исходного уровня. Модель для фиксированных эффектов включала следующие параметры: исходная оценка, исследователь, лечение, визит, взаимодействие лечение-визит, взаимодействие исходный уровеньвизит, исходный прием сопутствующих ингибиторов ацетилхолинэстеразы и/или мемантина (да/нет) и возраст на исходном уровне. Визит считали категориальной переменной. Вторичные результаты по эффективности оценивали с использованием анализа ММRМ. Использовали графический метод Бретца (публикация Bretz, et. al., "A Graphical Approach to Sequentially Rejective Multiple Test Procedures," Statistics in Medicine, 28(4):586-604 (2009), которая полностью включена в настоящий документ путем ссылки) для обеспечения контроля частоты ошибок I типа в отношении исследования для основной и ключевых вторичных гипотез с уровнем альфа 0,05. Предполагая, что основной анализ был значимым, анализы MMRM, описанные для основного анализа, проводили на баллах CDR-SB, ADAS-Cog₁₃, ADCS-iADL и MMSE, и определяли значимость на основе множественного графа гипотез. Представлены долгосрочные клинические результаты с точечными оценками и планками погрешностей. Для категориальных данных после исходного уровня для сравнения групп лечения использовали точный критерий Фишера. Для непрерывных данных, собранных в конечной точке после исходного уровня, применяли ковариационный анализ (ANCOVA) с независимыми факторами: лечением и возрастом. Каждый главный исследователь исследовательского центра нес ответственность за подбор оценщиков, удовлетворяющих требованиям к обучению, для работы с инструментами в этом исследовательском центре. Оценщики не имели информации о назначенном лечении.

Байесовскую модель прогрессирования заболевания (DPM) применяли для оценки скорости снижения iADRS в группах донанемаба и плацебо в течение 76 недель исследования, как предварительно указано в протоколе. Модель предполагает пропорциональный эффект лечения по сравнению с плацебо и включает диффузные априорные вероятности. Ранее применяли сходную модель, за исключением того, что в текущей модели распределения априорных вероятностей по параметрам, представляющим снижение при приеме плацебо, не были принудительно сделаны монотонными. Анализ генерировал распределение апостериорных вероятностей отношений прогрессирования заболевания (DPR), определяемое как пропорциональное снижение в группе донанемаба по сравнению с плацебо. DPR менее 1 говорит в пользу донанемаба. Представлены 95% доверительные интервалы и апостериорное среднее для отношений прогрессирования заболевания. Апостериорная вероятность того, что в группе лечения активным препаратом прогрессирование заболевания замедлится на по меньшей мере 25% относительно плацебо была предварительно заданной и рассчитывалась из DPM. Модель DPM использовали для оценки скорости снижения по CDR-SB, ADAS-Cog₁₃, ADCS-iADL и MMSE. Модели DPM не были включены в нашу предварительно определенную стратегию множественного тестирования для вторичных конечных показателей.

Параметры безопасности (НЯ, лабораторные аналиты, показатели жизненно важных функций, электрокардиограммы и МРТ) обобщали с использованием описательной статистики для непрерывных переменных и частот, а также процентных значений для категориальных переменных в течение периода лечения.

Для обработки недостающих данных для модели ММRM использовали модель смешанных эффектов на основе правдоподобия для повторных измерений. Параметры модели оценивали одновременно с использованием ограниченной оценки правдоподобия, включающей все наблюдаемые данные. Было показано отсутствие систематической ошибки в оценках при случайном характере недостающих данных, и при наличии пренебрежимо малых неслучайных недостающих данных. В анализах с повторяющимися измерениями использовали только данные визитов, в которые данные планировалось собирать. Если участники досрочно прекращали участие в исследовании, могли присутствовать данные по эффективности или безопасности при визитах, при которых сбор переменных не был запланирован. Эти данные использовали во всех других анализах.

Популяция и исходные характеристики: исходные демографические данные для групп плацебо и донанемаба соответственно для среднего возраста составляли 75,4 и 75,0 лет, для женского пола составляли 51,6% и 51,9%, для белой расы составляли 96,0% и 93,1% и для носителей APOE4 составляли 74,2% и 72,5% (таблица B).

Таблица В. Исходные характеристики участников исследования

5

10

15

	Плацебо (N = 126)	Монотерапия донанемабом (N = 131)	Bcero† (N = 272)
Демографические характеристики			
Женский пол, n (%)	65 (51,6)	68 (51,9)	145 (53,3)
Средний возраст, лет (ст. откл.)	75,4 (5,4)	75,0 (5,6)	75,2 (5,5)
Расовая принадлежность, n (%)			
Азиаты	2 (1,6)	1 (0,8)	3 (1,1)
Темнокожие или афроамериканцы	3 (2,4)	5 (3,8)	8 (2,9)
Белые	121 (96,0)	122 (93,1)	258 (94,9)
Другое*	0 (0)	3 (2,3)	3 (1,1)
Этническая принадлежность, испаноговорящие/латиноамериканцы [#] , n (%)	3 (2,4)	5 (3,8)	9 (3,3)
Образование ≥ 13 лет, п (%)	102 (81,0)	97 (74,0)	209 (76,8)

92/124 (74,2)	95/131 (72,5)	197/270 (73,0)
1 (0,8)	1 (0,8)	2 (0,7)
2 (1,6)	2 (1,5)	4 (1,5)
31 (25,0)	35 (26,7)	71 (26,3)
62 (50,0)	68 (51,9)	137 (50,7)
28 (22,6)	25 (19,1)	56 (20,7)
74 (58,7)	78 (59,5)	162 (59,6)
105,9 (13,2), 67,0–139,0	106,2 (13,0) ^a , 60,0–130,0	106,2 (13,0) ^b , 60,0–139,0
3,4 (1,7), 0,5–8,0	3,6 (2,1) 0,5–11,0	3,5 (1,9), 0,5–11,0
27,5 (7,6) 5,0–47,0	27,6 (7,7) 10,0–51,0	27,6 (7,6) 5,0–51,0
67,0 (8,1) 40,0–78,0	67,4 (8,6) ^a , 28,0–78,0	67,3 (8,2) ^b , 28,0–78,0
48,4 (7,5) 24,0–59,0	48,9 (7,6) ^a , 21,0–59,0	48,8 (7,5) ^b , 21,0–59,0
23,7 (2,9)°, 16,0–29,0	23,6 (3,1) ^d , 14,0–29,0	23,5 (3,1)°, 13,0–30,0
101,1 (33,3), 38,7–225,2	107,6 (36,0), 41,0–251,4	104,2 (34,8), 38,7–251,4
0,46 (0,15) ^f , 0,2–0,9	0,47 (0,19) ^g , 0,1–1,2	0,46 (0,17) ^h , 0,1–1,2
	1 (0,8) 2 (1,6) 31 (25,0) 62 (50,0) 28 (22,6) 74 (58,7) 105,9 (13,2), 67,0-139,0 3,4 (1,7), 0,5-8,0 27,5 (7,6) 5,0-47,0 48,4 (7,5) 24,0-59,0 101,1 (33,3), 38,7-225,2 0,46 (0,15) ^f ,	1 (0,8) 1 (0,8) 2 (1,6) 2 (1,5) 31 (25,0) 35 (26,7) 62 (50,0) 68 (51,9) 28 (22,6) 25 (19,1) 74 (58,7) 78 (59,5) 105,9 (13,2), 67,0-139,0 60,0-130,0 3,4 (1,7), 0,5-8,0 0,5-11,0 27,5 (7,6) 27,6 (7,7) 10,0-51,0 67,0 (8,1) 67,4 (8,6) ^a , 28,0-78,0 48,4 (7,5) 28,0-78,0 48,4 (7,5) 28,0-78,0 48,4 (7,5) 21,0-59,0 23,7 (2,9) ^c , 13,0,0-59,0 101,1 (33,3), 38,7-225,2 107,6 (36,0), 41,0-251,4

^{*} Примечание: включает представителей нескольких рас, американских индейцев или аборигенов Аляски. \dagger Включает участников в комбинированной группе. \sharp Число участников без недостающих данных в знаменателе, a Монотерапия донанемабом N = 130, b Всего N = 271, c Плацебо N = 121, d Монотерапия донанемабом N = 126, c Всего N = 261, f Плацебо N = 124, g Монотерапия донанемабом N = 130, h Всего N = 269. АРОЕ4 = Аполипопротеин E аллель 4; AChEI = ингибитор ацетилхолинэстеразы; ADAS-Cog₁₃ = Шкала оценки БА — подшкала когнитивного статуса из 13 пунктов; ADCS-ADL = Кооперативное исследование БА — деятельность повседневной жизни; ADCS-iADL = шкала «Кооперативное исследование БА — Инструментальная деятельность повседневной жизни»; iADRS = Интегрированная рейтинговая шкала оценки

болезни Альцгеймера; MMSE = Краткая шкала оценки психического статуса:; CDR-SB = шкала оценки клинических проявлений деменции по сумме ячеек; Π ЭТ = позитронно-эмиссионная томография; N/n = число участников; Ст. откл. = стандартное отклонение;

5

10

15

20

25

30

35

В момент начала исследования исследование состояло из трех групп, включая комбинацию донанемаба с ингибитором ВАСЕ 1. Эта группа прекратила участие досрочно, и в нее были рандомизированы 15 участников. В модифицированной популяции с назначенным лечением из 1955 прошедших скрининг участников 126 были рандомизированы в группу плацебо, 131 в группу донанемаба. Средние исходные показатели iADRS составляли 105,9 для плацебо и 106,2 для донанемаба; соответственно, показатели ММSЕ составили 23,7 и 23,6; показатели CDR-SB составляли 3,4 и 3,6; величины общей нагрузки тау-белком по данным ПЭТ с [18F]-флортауципиром составляли 0,46 и 0,47; значения ПЭТ для амилоида составляли 101,1 и 107,6 (таблица В).

Основной результат: донанемаб продемонстрировал значимое замедление снижения композитного показателя когнитивной функции и функции повседневной жизни у пациентов с ранней симптоматической болезнью Альцгеймера по сравнению с плацебо. Донанемаб удовлетворял основному конечному показателю, изменению относительно исходного уровня через 76 недель по интегрированной рейтинговой шкале оценки болезни Альцгеймера (iADRS), замедляя снижение на 32% относительно плацебо (Фиг. 2A), что было статистически значимым. iADRS представляет собой клинический композитный инструмент, объединяющий показатель когнитивной функции ADAS-Cog 13 и показатель функциональных возможностей ADCS-iADL, два обычно применяемых показателя болезни Альцгеймера. Изменение iADRS относительно исходного уровня через 76 недель составляло -10,06 для плацебо и -6,86 для пациентов, получавших донанемаб (разница лечений: 3,20, 95% доверительный интервал [ДИ]: 0,12, 6,27; р = 0,04) (Фиг. 2A и таблица C).

Фиг. 2A–F иллюстрируют клинические результаты для основного показателя iADRS и вторичных показателей CDR-SB, ADAS-Cog₁₃, ADCS-iADL и MMSE. На Фиг. 2A показаны итоги для основного результата, среднего изменения по MHK относительно исходного уровня через 76 недель показателя iADRS, проанализированного с помощью MMRM. На Фиг. 2B показана процентная оценка замедления по модели MMRM на 18-месячной конечной точке и Байесовская DPM-модель на протяжении всего 18-месячного исследования. Показаны 95% доверительные интервалы. На Фиг. 2C–F показаны итоги для вторичных результатов, среднего изменения по MHK относительно исходного уровня через 76 недель для баллов CDR-SB (Фиг. 2C), ADAS-Cog₁₃ (Фиг. 2D), ADCS-iADL (Фиг. 2E) и MMSE (Фиг. 2F), проанализированных с помощью MMRM. На Фиг. 2A–F Δ = разница; Н = неделя; iADRS = Интегрированная рейтинговая шкала оценки болезни Альцгеймера — подшкала когнитивного статуса; ADCS-iADL = шкала «Кооперативное исследование БА — Инструментальная деятельность повседневной жизни»; CDR-SB = шкала оценки клинических проявлений деменции по сумме ячеек; ММSE = Краткая шкала оценки психического статуса; MMRM = смешанные модели для повторных измерений; DPM = модель прогрессирования заболевания; МНК = метод наименьших квадратов; ДИ = доверительный интервал п = число участников; ст. ош. — стандартная ошибка.

Таблица С. Основной iADRS и вторичные CDR-SB, ADAS-Cog $_{13}$, ADCS-iADL и MMSE клинические результаты

	iADRS	CDR-SB	ADAS-Cog ₁₃	ADCS-iADL	MMSE
Неделя 12		l .		1	
Плацебо, среднее изменение	-0,07 (0,684)	0,26 (0,126)	-0,00 (0,438)	-0,08 (0,455)	-0,68 (0,272)
по МНК (ст. ош.)					
Донанемаб, среднее	0,42 (0,673)	0,21 (0,124)	-0,40 (0,433)	-0,02 (0,448)	-0,58 (0,267)
изменение по МНК (ст. ош.)					
Разница в значении средних	0,49 (-1,24,	-0,05 (-0,37,	-0,40 (-1,51,	0,06 (-1,07,	0,10 (-0,58,
изменений по МНК (95%	2,22)	0,27)	0,71)	1,20)	0,78)
ДИ)					
Неделя 24					
Плацебо, среднее изменение	-1,18 (0,666)	0,39 (0,123)	0,18 (0,451)	-0,91 (0,481)	-0,70 (0,295)
по МНК (ст. ош.)					
Донанемаб, среднее	0,12 (0,663)	0,26 (0,123)	-0,33 (0,450)	-0,21 (0,478)	-0,71 (0,292)
изменение по МНК (ст. ош.)					
Разница в значении средних	1,30 (-0,38,	-0,13 (-0,44,	-0,51 (-1,66,	0,69 (-0,52,	-0,01 (-0,77,
изменений по МНК (95% ДИ)	2,99)	0,18)	0,65)	1,91)	0,74)
Неделя 36					
Плацебо, среднее изменение	-3,17 (0,730)	0,83 (0,139)	1,36 (0,445)	-1,73 (0,556)	-1,19 (0,314)
по МНК (ст. ош.)					
Донанемаб, среднее	-0,73 (0,732)	0,26 (0,140)	0,53 (0,446)	-0,19 (0,558)	-0,89 (0,312)
изменение по МНК (ст. ош.)					
Разница в значении средних	2,44 (0,55,	-0,56 (-0,92,	-0,84 (-1,98,	1,54 (0,09,	0,30 (-0,51,
изменений по МНК (95% ДИ)	4,33)	-0,20)	0,30)	2,99)	1,11)
Неделя 52					
Плацебо, среднее изменение	-6,70 (0,929)	1,21 (0,160)	2,37 (0,536)	-4,28 (0,635)	-1,56 (0,321)
по МНК (ст. ош.)					
Донанемаб, среднее	-3,03 (0,933)	0,62 (0,160)	1,53 (0,540)	-1,64 (0,637)	-1,17 (0,321)
изменение по МНК (ст. ош.)					
Разница в значении средних	3,67 (1,19,	-0,59 (-1,01,	-0,84 (-2,25,	2,64 (0,96,	0,40 (-0,44,
изменений по МНК (95% ДИ)	6,15)	-0,16)	0,58)	4,33)	1,23)
Неделя 64	1	1	1	1	1
Плацебо, среднее изменение	-8,34 (1,038)	1,33 (0,171)	3,30 (0,621)	-4,91 (0,689)	-2,25 (0,339)
по МНК (ст. ош.)					
Донанемаб, среднее	-4,92 (1,038)	1,06 (0,170)	1,87 (0,619)	-3,07 (0,687)	-1,34 (0,335)
изменение по МНК (ст. ош.)					
Разница в значении средних	3,42 (0,63,	-0,27 (-0,72,	-1,43 (-3,09,	1,85 (0,01,	0,91 (0,02,
изменений по МНК (95% ДИ)	6.21)	0,18)	0,23)	3,69)	1,79)
	' '	0,10)	1-,/	1-,,	1 ′ ′

Плацебо, среднее изменени	e -10,06 (1,141)	1,58 (0,178)	4,77 (0,660)	-5,20 (0,743)	-2,98 (0,390)
по МНК (ст. ош.)					
Донанемаб, средне	e -6,86 (1,135)	1,22 (0,176)	2,91 (0,659)	-3,98 (0,738)	-2,35 (0,386)
изменение по МНК (ст. ош.)					
Разница в значении средни	x 3,20 (0,12,	-0,36 (-0,83,	-1,86 (-3,63, -	1,21 (-0,77,	0,64 (-0,40,
изменений по МНК (95% ДИ	(6,27)	0,12)	0,09)	3,20)	1,67)

Итоги по среднему изменению относительно исходного уровня для основного iADRS и вторичных ADAS- Cog_{13} , ADCS-iADL, CDR-SB и MMSE клинических результатов, проанализированных с помощью MMRM. iADRS = рейтинговая шкала оценки болезни Альцгеймера; ADAS- Cog_{13} = Шкала оценки болезни Альцгеймера — подшкала когнитивного статуса; ADCS-iADL = шкала «Кооперативное исследование БА — Инструментальная деятельность повседневной жизни»; CDR-SB = шкала оценки клинических проявлений деменции по сумме ячеек; MMSE = Краткая шкала оценки психического статуса; MMRM = смешанные модели для повторных измерений; МНК = метод наименьших квадратов; ДИ = доверительный интервал; ст. ош. = стандартная ошибка

Процентная оценка замедления прогрессирования заболевания по сравнению с плацебо по модели MMRM к 18-месячной конечной точке и Байесовская DPM за весь период 18 месяцев, показал замедление снижения iADRS в обоим способах (Фиг. 2В). Апостериорная вероятность по меньшей мере 25% замедления прогрессирования заболевания по сравнению с плацебо по iADRS по расчету с использованием Байесовской DPM составила 0,78.

10

15

20

Вторичный результат: донанемаб также продемонстрировал устойчивые улучшения во всех предварительно заданных вторичных конечных показателях, измеряющих когнитивную функцию и функциональные возможности по сравнению с плацебо, но не достиг номинальной статистической значимости для каждого вторичного конечного показателя. В группе донанемаба наблюдаемое отличие от плацебо в изменении относительно исходного уровня через 76 недель для CDR-SB составляло -0,36 (95% ДИ: от -0,83 до 0,12), для ADAS-Cog₁₃ составляло -1,86 (95% ДИ: от -3,63 до -0,09), для ADCS-iADL составляло 1,21 (95% ДИ: от -0,77 до 3,20) и для MMSE составляло 0,64 (95% ДИ: от -0,40 до 1,67) (Фиг. 2C–F и таблица D).

25 **Таблица D.** Основной iADRS и вторичные CDR-SB, ADAS-Cog₁₃, ADCS-iADL и MMSE клинические результаты

	iADRS	CDR-SB	ADAS-Cog ₁₃	ADCS-iADL	MMSE
Неделя 12	l	1	•	•	1
Плацебо, среднее изменение	-0,07 (0,684)	0,26 (0,126)	-0,00 (0,438)	-0,08 (0,455)	-0,68 (0,272)
по МНК (ст. ош.)					
Донанемаб, среднее	0,42 (0,673)	0,21 (0,124)	-0,40 (0,433)	-0,02 (0,448)	-0,58 (0,267)
изменение по МНК (ст. ош.)					
Разница в значении средних	0,49 (-1,24,	-0,05 (-0,37,	-0,40 (-1,51,	0,06 (-1,07,	0,10 (-0,58,
изменений по МНК (95% ДИ)	2,22)	0,27)	0,71)	1,20)	0,78)
Неделя 24		1	•	•	1
Плацебо, среднее изменение	-1,18 (0,666)	0,39 (0,123)	0,18 (0,451)	-0,91 (0,481)	-0,70 (0,295)
по МНК (ст. ош.)					

Донанемаб, среднее	0,12 (0,663)	0,26 (0,123)	-0,33 (0,450)	-0,21 (0,478)	-0,71 (0,292)
изменение по МНК (ст. ош.)					
Разница в значении средних	1,30 (-0,38,	-0,13 (-0,44,	-0,51 (-1,66,	0,69 (-0,52,	-0,01 (-0,77,
изменений по МНК (95% ДИ)	2,99)	0,18)	0,65)	1,91)	0,74)
Неделя 36					
Плацебо, среднее изменение	-3,17 (0,730)	0,83 (0,139)	1,36 (0,445)	-1,73 (0,556)	-1,19 (0,314)
по МНК (ст. ош.)					
Донанемаб, среднее	-0,73 (0,732)	0,26 (0,140)	0,53 (0,446)	-0,19 (0,558)	-0,89 (0,312)
изменение по МНК (ст. ош.)					
Разница в значении средних	2,44 (0,55,	-0,56 (-0,92,	-0,84 (-1,98,	1,54 (0,09,	0,30 (-0,51,
изменений по МНК (95% ДИ)	4,33)	-0,20)	0,30)	2,99)	1,11)
Неделя 52				1	1
Плацебо, среднее изменение	-6,70 (0,929)	1,21 (0,160)	2,37 (0,536)	-4,28 (0,635)	-1,56 (0,321)
по МНК (ст. ош.)					
Донанемаб, среднее	-3,03 (0,933)	0,62 (0,160)	1,53 (0,540)	-1,64 (0,637)	-1,17 (0,321)
изменение по МНК (ст. ош.)					
Разница в значении средних	3,67 (1,19,	-0,59 (-1,01,	-0,84 (-2,25,	2,64 (0,96,	0,40 (-0,44,
изменений по МНК (95% ДИ)	6,15)	-0,16)	0,58)	4,33)	1,23)
Неделя 64				l	1
Плацебо, среднее изменение	-8,34 (1,038)	1,33 (0,171)	3,30 (0,621)	-4,91 (0,689)	-2,25 (0,339)
по МНК (ст. ош.)					
Донанемаб, среднее	-4,92 (1,038)	1,06 (0,170)	1,87 (0,619)	-3,07 (0,687)	-1,34 (0,335)
изменение по МНК (ст. ош.)					
Разница в значении средних	3,42 (0,63,	-0,27 (-0,72,	-1,43 (-3,09,	1,85 (0,01,	0,91 (0,02,
изменений по МНК (95% ДИ)	6,21)	0,18)	0,23)	3,69)	1,79)
Неделя 76			<u> </u>	I.	1
Плацебо, среднее изменение	-10,06 (1,141)	1,58 (0,178)	4,77 (0,660)	-5,20 (0,743)	-2,98 (0,390)
по МНК (ст. ош.)					
Донанемаб, среднее	-6,86 (1,135)	1,22 (0,176)	2,91 (0,659)	-3,98 (0,738)	-2,35 (0,386)
изменение по МНК (ст. ош.)					
Разница в значении средних	3,20 (0,12,	-0,36 (-0,83,	-1,86 (-3,63, -	1,21 (-0,77,	0,64 (-0,40,
изменений по МНК (95% ДИ)	6,27)	0,12)	0,09)	3,20)	1,67)
			I.	I .	1

Итоги по среднему изменению относительно исходного уровня для основного iADRS и вторичных ADAS-Cog₁₃, ADCS-iADL, CDR-SB и MMSE клинических результатов, проанализированных с помощью MMRM. iADRS = рейтинговая шкала оценки болезни Альцгеймера; ADAS-Cog₁₃ = Шкала оценки болезни Альцгеймера — подшкала когнитивного статуса; ADCS-iADL = шкала «Кооперативное исследование БА — Инструментальная деятельность повседневной жизни»; CDR-SB = шкала оценки клинических проявлений деменции по сумме ячеек; MMSE = Краткая шкала оценки психического статуса; MMRM = смешанные модели для повторных измерений; МНК = метод наименьших квадратов; ДИ = доверительный интервал; ст. ош. = стандартная ошибка

Биомаркеры: было показано, что за счет нацеливания на N3pGlu Aβ лечение донанемабом быстро приводит к высоким уровням элиминации амилоидных бляшек, измеренным с помощью визуализации амилоида. По данным ПЭТ на амилоид участники, получавшие донанемаб, демонстрировали уменьшение

количества амилоидных бляшек на 85 CL через 76 недель по сравнению с плацебо (плацебо = 0,93, донанемаб = -84,13) (Фиг. 3А). Разница в уменьшении 68 CL была очевидной в группе донанемаба через 24 недели по сравнению с плацебо (плацебо -1,82, донанемаб = -69,64; 65% уменьшение относительно исходного уровня в группе донанемаба). Процентная доля участников, которые были «амилоид-негативными», что определяется как содержание амилоидных бляшек < 24,1 CL, в группе донанемаба через 24, 52 и 76 недель составляла 40,0%, 59,8% и 67,8% соответственно (Фиг. 3А). Приблизительно 27% и 55% участников в группе, получавшей донанемаб, на 28-й неделе и 56-й неделе соответственно достигли надлежащего снижения амилоида для перехода на инфузию плацебо. В этом исследовании пациентам прекращали вводить донанемаб и переводили на плацебо после того, как уровень амилоидных бляшек оказывался ниже 25 центилоидов в течение двух последовательных измерений или ниже 11 центилоидов при любом одном измерении.

5

10

15

20

25

30

35

40

Анализ общей нагрузки тау-белком, оцениваемой по ПЭТ с [18 F]-флортауципиром, не выявил различий между группами относительно исходного уровня через 76 недель (Фиг. 3B(i)). Однако на Фиг. 3B (ii) показано значительное замедление накопления тау-белка для глобального показателя MUBADA / референсной области ножек мозжечка. На фигуре показано влияние донанемаба на прогрессирование накопления общего тау-белка (нейрофибриллярные клубки, измеренные по ПЭТ с флортауципиром) по всему мозгу, в отличие от других анализов, которые сосредоточены на отдельных долях или областях. Область MUBADA представляет собой общую область по всему мозгу, которая соответствует типичным областям с накоплением нейрофибриллярных клубков, соответствующим болезни Альцгеймера. Лечение донанемабом оказывает статистически значимое влияние на замедление прогрессирования нейрофибриллярных клубков во всем мозге. На Фиг. 3B (ii) «*» обозначает р < 0,05, BL = исходный уровень; МНК = метод наименьших квадратов; МUBADA = мультиблочный барицентрический дискриминатный анализ; N = количество участников; станд. ош. = стандартная ошибка; SUVr = соотношение стандартизованных значений накопления.

Оцененное с помощью вМРТ изменение объема гиппокампа не имело различий между группами (Фиг. 3E). Наблюдали большее снижение объема головного мозга и большее увеличение объема желудочков у участников, получавших донанемаб, через 52 недели по сравнению с плацебо (Фиг. 3C и D).

На Фиг. 3A—Е показаны результаты по вторичным биомаркерам. На Фиг. 3A показаны итоги для вторичных результатов, изменения относительно исходного уровня через 76 недель отложения амилоидных бляшек в головном мозге, измеренных ПЭТ-сканированием с [18 F]-флорбетапиром, в центилоидах (CL). «Амилоид-негативный» / < 24,1 CL = средний уровень CL для в остальном здоровых людей того же возраста. На Фиг. 3B показана общая нагрузка тау-белком, измеренная с помощью ПЭТ-сканирования с [18 F]-флортауципиром. Фиг. 3C—Е демонстрирует результаты вМРТ цельного мозга (Фиг. 3C), желудочков (Фиг. 3D) и гиппокампа (Фиг. 3E). На Фиг. 3A—Е Δ =разница; Н = неделя; МНК = метод наименьших квадратов; ДИ = доверительный интервал CL = центилоиды; n = число участников; ст. ош. — стандартная ошибка.

Нежелательные явления: не отмечено какой-либо разницы в частоте летальных исходов или серьезных нежелательных явлений (СНЯ) между группами донанемаба и плацебо. В общей сложности 113 из 125 участников (90,4%) в группе плацебо и 119 из 131 (90,8%) в группе донанемаба имели по меньшей мере одно возникшее в ходе лечения нежелательное явление (ВЛНЯ) в течение двойного слепого периода в популяции анализа безопасности. Частота возникновения ARIA-Е была значительно выше в группе донанемаба (27%) по сравнению с плацебо (0,8%). Симптоматические ARIA-Е отмечены у 6,1% всех участников в группе донанемаба (22% участников с ARIA-Е) по сравнению с 0,8% в группе плацебо. Большинство случаев ARIA-Е возникали к неделе 12 от начала введения. Серьезные симптоматические ARIA-Е, требующие

госпитализации, возникли у 2 участников, получавших донанемаб (1,5%). Оба участника имели симптомы спутанности сознания, и один сообщил о сложности с выражением мыслей, и все эти случаи полностью разрешились. ARIA-E полностью разрешились в обоих случаях со средним временем разрешения ARIA-E 18 недель. Частота случаев поверхностного сидероза (тип ARIA с кровоизлиянием (ARIA-H)) в центральной нервной системе, тошноты и связанных с инфузией реакций (IRR) были значительно выше в группе донанемаба по сравнению с плацебо. Прекращение лечения из-за ARIA-E произошло у 7 участников (5,3%) в группе донанемаба; 2 (1,5%) прекратили исследование из-за ARIA-E. Ни в одной группе не наблюдалось макрокровоизлияний головного мозга. IRR регистрировали у 7,6% участников в группе донанемаба и 0% в группе плацебо. Серьезную IRR или гиперчувствительность наблюдали у 3 участников (2,3%), получавших донанемаб. Частота появления возникших в ходе лечения антител к лекарственному средству (TE-ADA) у участников, получавших донанемаб, составляла приблизительно 90%.

5

10

15

20

25

30

35

40

Эти результаты показывают, что в группе со специфическим к амилоидным бляшкам вмешательством среди пациентов с ранней симптоматической БА элиминация амилоида в группе донанемаба сопровождалась замедлением прогрессирования заболевания по сравнению с плацебо. Эту разница между лечениями в 3,20 раза через 76 недель по шкале iADRS следует интерпретировать в контексте не только диапазона оценки по всему спектру заболевания (от 0 до 144), но и, что важно, динамического диапазона iADRS в популяции участников (26 пунктов) и снижения в группе плацебо (-10,06).

Представленные в настоящем документе результаты являются неожиданными и удивительными в нескольких аспектах. Схема дозирования донанемаба обеспечивает высокие величины удаления амилоида на ранних этапах исследования, причем почти 60% участников имели «амилоид-негативные» результаты сканирования через 52 недели. Это первое исследование, в котором проводился скрининг всех участников с использованием ПЭТ-сканирования с [18F]-флортауципиром, вероятно, сужающий диапазон базовой патологии, что, в свою очередь, вероятно, уменьшает разброс клинического снижения.

ПЭТ-скрининг пациентов на тау-белок исключал субъектов с высоким уровнем тау-белка. Пациенты с высоким уровнем тау-белка менее чувствительны к антиамилоидному лечению или имеют заболевание, которое более резистентно к антиамилоидному лечению.

В соответствии с рекомендациями Европейского проекта профилактики деменции Альцгеймеровского типа анализ различий между лечениями по баллам iADRS, ADAS-Cog₁₃, ADS-iADL, cDR-SB и MMSE проводили с использованием относительно новой модели прогрессирования заболевания. С учетом более высокой чувствительности обнаружения эффектов лечения (публикация Solomon et al., "European Prevention of Alzheimer's Dementia Longitudinal Cohort Study (EPAD LCS): Study Protocol," BMJ Open 8:e021017 (2018), которая включен в настоящий документ путем ссылки в полном объеме), эта модель может обеспечивать существенный прирост статистической мощности (публикация Wang et al., "A Novel Cognitive Disease Progression Model for Clinical Trials in Autosomal-dominant Alzheimer's disease," Statistics in Medicine 37:3047-55 (2018), которая полностью включена в настоящий документ путем ссылки) и в этом исследовании выявлены оценки замедления заболевания, сходные с одноточечной оценкой модели MMRM.

Что касается наблюдаемого отсутствия эффекта лечения на общую нагрузку тау-белком, можно предположить, что изменения тау-белка на ПЭТ по существу будут идти с запаздыванием относительно изменений амилоида, и что 18-месячный период слишком короткий для обнаружения изменений на визуализации. Моделирование на аутосомно-доминантных субъектах предполагает период запаздывания 10—20 лет от первых обнаруживаемых на ПЭТ изменений амилоида до первых обнаруживаемых на ПЭТ изменений тау-белка (публикация Barthélemy et al., "A Soluble Phosphorylated Tau Signature Links Tau, Amyloid

and the Evolution of Stages of Dominantly Inherited Alzheimer's Disease," *Nat. Med.* 26:398-407 (2020), которая полностью включена в настоящий документ путем ссылки). Отсутствие влияния на общий тау-белок может вызвать вопросы о том, влияет ли нацеливание на β-амилоид на биологическое прогрессирование заболевания. Однако дополнительные предварительно заданные анализы областей головного мозга позволяют предположить уменьшение накопления тау-белка в лобных и височных областях в группе донанемаба по сравнению с плацебо (Фиг. 4А–Е).

5

10

15

20

25

30

35

40

Надежное снижение или предотвращение дальнейшего увеличения накопления тау-белка наблюдается, например, в лобных долях головного мозга. Важно отметить, что в затылочной доле головного мозга статистическая значимость не наблюдалась. Эта доля имеет один из наиболее сильных фоновых сигналов и, следовательно, может создавать эффект потолка в отношении возможности продемонстрировать снижение увеличения нагрузки тау-белком.

На Фиг. 4А–Е показаны анализы SUVr накопления тау-белка по регионам, с референсной зоной — серым веществом мозжечка. Нагрузка тау-белком в лобной доле, измеренная с применением флортауципира, с использованием мозжечковой референсной области, коррелировала с изменением оценок iADRS и CDR-SB в течение следующих 76 недель у субъектов с ранней симптоматической БА. На Фиг. 4А–Е МНК = метод наименьших квадратов; ст. ош.= стандартная ошибка; ААL Области с использованием референсных областей заднего серого вещества мозжечка. В лобной доле продемонстрировано замедление накопления тау-белка на 59,1% (Р-значение: 0,0020); в теменной доле продемонстрировано замедление накопления тау-белка на 44,6% (Р-значение: 0,0024); в затылочной доле продемонстрировано замедление накопления тау-белка на 21,0% (Р-значение: 0,2036); и в латеральной височной доле продемонстрировано замедление накопления тау-белка на 31,8% (Р-значение: 0,0328).

На Фиг. 5A—В показано изменение SUVR тау-белка в лобной доле в группе плацебо через 76 недель относительно исходного уровня и что более низкая нагрузка тау-белком в лобной доле связана с меньшим ухудшением показателей у пациентов. Высокая нагрузка тау-белком в лобной доле связана с быстрым ухудшением у пациентов. Другими словами, пациенты с низкой нагрузкой тау-белком в лобной доле испытывают более медленное ухудшение (измеренное с помощью iADRS или CDR-SB) по сравнению с пациентами с высокой нагрузкой тау-белком в лобной доле.

Это измерение отражает глобальные изменения в нагрузке тау-белком, и дальнейшее изучение может выявить подобласти, которые могут быть более чувствительными к изменению. Оптимальные способы выбора областей и анализа для количественной оценки изменений тау-белка и ответа на терапию еще только появляются.

Не наблюдали значительного изменения объема гиппокампа, в отличие от недавних исследований ингибиторов ВАСЕ, в которых было показано значительное изменение объема (публикация Wessels et al., "Efficacy and Safety of Lanabecestat for Treatment of Early and Mild Alzheimer Disease: The AMARANTH and DAYBREAK-ALZ Randomized Clinical Trials," *JAMA Neurology* 77:199-209 (2020), которая полностью включена в настоящий документ путем ссылки). Наблюдаемое большее увеличение объема всего мозга и большего увеличения объема желудочков по сравнению с плацебо можно интерпретировать в контексте элиминации белка, а не атрофии. Общие изменения на волюметрическом МРТ в истории изучения БА, как правило, связывают с атрофией, но остается неясным, представляют ли они собой истинную атрофию в контексте быстрого структурного удаления белковых агрегатов, что видно в данном исследовании и в другом исследовании антиамилоидной терапии (публикация Sur et al., "BACE Inhibition Causes Rapid, Regional, and

Non-progressive Volume Reduction in Alzheimer's Disease Brain," *Brain* 143:3816-26 (2020), которая полностью включена в настоящий документ путем ссылки).

ARIA-Е и ARIA-Н ассоциировались с терапией по удалению амилоидных бляшек (публикации Sperling et al., "Amyloid-related imaging abnormalities in amyloid-modifying therapeutic trials: Recommendations from the Alzheimer's Association Research Roundtable Workgroup," *Alzheimer's & Dementia* 7:367-85 (2011); Sevigny et al., "The Antibody Aducanumab Reduces Aβ Plaques in Alzheimer's Disease," *Nature* 537:50-6 (2016); Ostrowitzki et al., "Mechanism of Amyloid Removal in Patients With Alzheimer Disease Treated With Gantenerumab," *Archives of Neurology* 69:198-207 (2012); Salloway et al., "Two Phase 3 Trials of Bapineuzumab in Mild-to-Moderate Alzheimer's Disease," *New England Journal of Medicine* 370:322-33 (2014); Salloway et al., "A Phase 2 Multiple Ascending Dose Trial of Bapineuzumab in Mild to Moderate Alzheimer Disease," Neurology 73:2061-70 (2009); и Sperling et al., "Amyloid-related Imaging Abnormalities in Patients with Alzheimer's Disease Treated with Варіпеиzumab: A Retrospective Analysis," *Lancet Neurol.* 11:241-9 (2012), которые полностью включены в настоящий документ путем ссылки).

5

10

15

20

25

30

35

40

В исследовании фазы 1b частота возникновения ARIA-E составила 26,1% среди участников, получавших донанемаб, при этом 2 участника сообщили о симптоматическом ARIA-E (4,3%). В этом исследовании сходная частота возникновения ARIA-E наблюдалась в группе донанемаба (27%), при этом 6,1% отмечали симптоматическое ARIA-E. Частота возникновения ARIA-E была более распространенной у носителей АроE4, как видно в других исследованиях антител, нацеленных на бляшки (публикации Sevigny et al., "The Antibody Aducanumab Reduces Aβ Plaques in Alzheimer's Disease," *Nature* 2016;537:50-6; Ostrowitzki et al., "Mechanism of Amyloid Removal in Patients With Alzheimer Disease Treated With Gantenerumab," *Archives of Neurology* 69:198-207; Salloway et al., "Two Phase 3 Trials of Bapineuzumab in Mild-to-Moderate Alzheimer's Disease," *NEJM* 2014;370:322-33 (2014); и Sperling et al., "Amyloid-related Imaging Abnormalities in Patients with Alzheimer's Disease Treated with Варіпеиzumab: A Retrospective Analysis," *Lancet Neurol*. 11:241-9 (2012), которые полностью включены в настоящий документ путем ссылки). Частота возникновения TE-ADA у участников, получавших донанемаб (приблизительно 90%), была аналогична результатам исследования фазы 1 (> 85%).

В совокупности эти результаты демонстрируют, что у участников с ранней симптоматической БА лечение с помощью донанемаба приводило к элиминации амилоидных бляшек и замедлению когнитивного и функционального снижения, измеренного по шкале iADRS.

Пример 4. Эффективность, ассоциированная со стратификацией пациентов по исходному уровню таубелка на ПЭТ

Донанемаб был выбран в качестве иллюстративного антитела для этого примера. Обнаружено, что антитело к N3pGlu Aβ, донанемаб, является наиболее эффективным у субъектов с наименьшим исходным уровнем флортауципира. Антитело может быть менее эффективным у субъектов с высоким уровнем тау-белка (> 1,46 SUVr). Другими словами, субъекты, имеющие высокий уровень тау-белка (> 1,46 SUVr), могут быть менее чувствительными к терапии Аβ.

Уровни тау-белка (например, для целей стратификации человеческого индивида, страдающего БА) определяют на основе начальной визуальной оценки сканирования с флортауципиром с последующим количественным анализом. При визуальной оценке используют 3-уровневую регистрацию (tAD-, tAD+, tAD++) на основе присутствия поглощения вещества-метки в конкретных областях неокортекса. Количественный анализ относится к вычислению SUVr, который представляет собой количество в пределах

конкретной представляющей интерес области в головном мозге (например, мультиблочный барицентрический дискриминантный анализ или MUBADA) по сравнению с референсной областью (параметрической оценкой интенсивности референсного сигнала или PERSI). Более низкие значения SUVr указывают на меньшую нагрузку тау-белком, тогда как более высокие значения SUVr указывают на более высокую нагрузку тау-белком.

Группа с уровнем тау-белка при сканировании от низкого до умеренного (например, SUVr от $\leq 1,10$ до $\leq 1,46$), как показано в таблице E, соответствует критериям для введения антител к N3pGlu A β

5

10

15

20

25

30

35

40

Визуальная оценка: способы визуальной оценки человеческих индивидов описаны в публикации Fleisher et al., "Positron Emission Tomography Imaging With [18F]flortaucipir and Postmortem Assessment of Alzheimer Disease Neuropathologic Changes," *JAMA Neurol.* 77(7):829-839 (2020), которая полностью включена в настоящий документ путем ссылки. Если коротко, сканирование с флортауципиром является негативным (tAD-), если не отмечается повышенная активность неокортикального вещества-метки в любой области головного мозга, или активность ограничивается лобной долей или областями височной доли, которые не включают в себя заднелатеральную височную область (PLT). Позитивные результаты сканирования подразделяются на две категории на основании областей повышенной активности неокортикального вещества-метки. Результат сканирования с флортауципиром, при котором имеет активность неокортикального вещества-метки ограничивается заднелатеральной височной (PLT) или затылочной областями, классифицируется как tAD+.

Наконец, если сканирование с флортауципиром демонстрирует повышенную активность вещества-метки в теменной области или области предклинья, или имеется активность в лобной области наряду с активностью в PLT или затылочных областях, то результат классифицируют как tAD++. Количественный анализ проводят на всех результатах сканирования tAD+ и tAD++.

Количественный анализ: количественный анализ осуществляют с помощью автоматизированного конвейера для обработки изображений. К каждому сканированию применяют ранее разработанные целевые неокортикальные интересующие объемы (VOI) (MUBADA, см. публикацию Devous et al., "Test-Retest Reproducibility for the Tau PET Imaging Agent Flortaucipir F18," J. Nucl. Med. 2018; 59:937–943 (2018), которая полностью включена в настоящий документ путем ссылки), и полученные количества нормализуют к специфической для пациента референсной области (PERSI). Другие целевые и референсные области также получают через конвейер. Референсная область PERSI представляет собой специфичную для субъекта, направляемую данными методику, которая идентифицирует вокселы с неспецифическим поглощением флортау ципира в пределах заданной в атласе области белого вещества (см., например, публикацию Southekal et al. "Flortaucipir F18 Quantitation Using Parametric Estimation of Reference Signal Intensity," J. Nucl. Med. 59:944-951 (2018), которая полностью включена в настоящий документ путем ссылки). Целевая область MUBADA была разработана с использованием статистического метода для максимального разделения диагностических групп на основании характеристик изображения (см. публикацию Devous et al, "Test-Retest Reproducibility for the Tau PET Imaging Agent Flortaucipir F18," J. Nucl. Med. 59:937-943 (2018), которая полностью включена в настоящий документ путем ссылки). При применении к изображениям флортауципира из большого набора данных по 202 субъектам (55 пожилых, Аβ-, когнитивно нормальных, 43 Аβ- МСІ, 54 Аβ+ МСІ, 16 АВ- БА и 34 АВ+ БА) анализ дал 2 измерения (также именуемых компонентами). Первое измерение (которое объясняет 95% дисперсии) обеспечило максимальное разделение групп по диагнозу и амилоидному статусу и было преобразовано в VOI, который теперь называется MUBADA VOI (см., например, публикацию

Devous et al., "Test-Retest Reproducibility for the Tau PET Imaging Agent Flortaucipir F18," *J. Nucl. Med.* 2018; 59:937-943 (2018), которая полностью включена в настоящий документ путем ссылки).

Это MUBADA VOI, в отношении к референсной области PERSI, впоследствии применили к 204 субъектам и полученные значения разделили на 4 квартиля нагрузки тау-белком: 1) очень низкая; 2) низкая; 3) умеренная; и 4) высокая. Пороговое значение SUVr, разделяющее очень низкий и низкий уровни, составляло 1,10; низкий и умеренный уровни — 1,23; умеренный и высокий уровни — 1,46. Эти значения используются для скрининга субъектов в соответствии с описанным выше алгоритмом.

Субъектам со сканированием tAD+ и tAD++ с SUVr > 1,46 не вводили антитела к N3pGlu $A\beta$ на основании гипотезы о том, что снижение когнитивных функций у пациентов с высоким уровнем тау-белка обусловлено главным образом получаемой ими таупатией и, следовательно, не будет отвечать на антиамилоидную терапию.

Таблица Е. Критерии оценки тау-белка

5

10

15

20

Критерии визуальной классификации	Критерии количественной классификации (PERSI)
tAD- отсутствие повышенной неокортикальной активности, или активность, ограниченная MLT, АЛТ или лобными областями	Не измеряли
tAD+ повышенная неокортикальная активность в PLT или затылочной	Очень низкий тау-белок SUVr < 1,10
областях	Уровень тау-белка от низкого до умеренного $1,10 \le {\rm SUVr} \le 1,46$
	Высокий тау-белок SUVr > 1,46
tAD++ повышенная неокортикальная активность в теменной (клиновой)	Очень низкий тау-белок SUVr < 1,10
области или в лобной области в комбинации с PLT/затылочной/теменной области	Уровень тау-белка от низкого до умеренного $1,10 \le \mathrm{SUVr} \le 1,46$
	Высокий тау-белок SUVr > 1,46

Как показано на Фиг. 6A–C, антитело к N3pGlu A β , донанемаб оказалось наиболее эффективным в подгруппе лечения с наименьшим исходным уровнем флортауципира. На основании этой тенденции можно выдвинуть гипотезу, что пациенты с высоким уровнем тау-белка (> 1,46 SUVr) вряд ли будут отвечать на терапию.

Данные демонстрируют, что антитело к N3pGlu Aβ, донанемаб является наиболее эффективным у человеческих индивидов, имеющих уровень тау-белка меньший или равный примерно 1,14 SUVr или меньший или равный примерно 1,27 SUVr (Фиг. 6A и 6B). Изменение оценок по шкале не было статистически значимым в группе лечения донанемабом по сравнению с плацебо на графиках в крайней правой части при исходных значениях SUVr, полученных по ПЭТ-сканированию на тау-белок, более 1,274 SUVr (Фиг. 6C).

На Фиг. 6A-С показан анализ подгрупп, выделенных по исходному уровню тау-белка, на основе iADRS (FTP = флортауципир).

Пример 5. Сравнение неврологической нагрузки тау-белком с изменением когнитивной функции

5

10

15

20

25

30

35

40

Оценка неврологической нагрузки тау-белком, как общей, так и в лобной доле, по сравнению с изменением когнитивных функций измеряют по существу так, как описано ниже. Субъектов оценивали по исходной неврологической нагрузке тау-белком, как общей, так и в лобной доле, с использованием флортауципира, как описано в настоящем документе. Кроме того, на исходном уровне у субъектов оценивали когнитивную функцию с использованием одного из iADRS и CDR-SB, как известно в данной области техники. Субъекты могли проходить повторную оценку когнитивной функции, например, при помощи одного из iADRS или CDR-SB, в заданной временной точке, например, через 26 недель, 52 недели, 78 недель или 104 недели. Изменение когнитивной оценки в сравнении с неврологической нагрузкой тау-белком можно нанести на график, как показано на Фиг. 5, 7 и 8. На Фиг. 7 показана общая нагрузка тау-белком на исходном уровне в зависимости от изменения iADRS через 18 месяцев. На Фиг. 8 показана нагрузка тау-белком в лобной доле на исходном уровне в зависимости от изменения iADRS через 18 месяцев.

На Фиг. 5, 7 и 8 показано более низкое снижение когнитивных функций, связанное с более низкой нагрузкой тау-белком на исходном уровне. Кроме того, на Фиг. 5, 7 и 8 продемонстрирована гетерогенность снижения когнитивных функций у пациентов, у которых была определена более высокая нагрузка тау-белком (например, больше, чем SUVR примерно 1,4) на исходном уровне.

Пример 6. Лечение субъекта, который был идентифицирован как имеющий высокую нагрузку таубелком

Субъекты на исходном уровне могут быть отнесены к имеющим высокую нагрузку тау-белком в соответствии со способами, описанными в настоящем документе, включая ПЭТ-визуализацию, в том числе с применением флортауципира, а также оценку на человеческий рТаи217. Нагрузку тау-белком можно оценивать глобально или на основе региональной нагрузки, в долях (по долям головного мозга), например, в заднелатеральной височной доле, затылочной доле, теменной и/или лобной доле. Пациенты, у которых определена высокая нагрузка тау-белком, могут получать лечение антителом к Аβ, описанным в настоящем документе, и в соответствии со схемами дозирования, описанными в настоящем документе.

Кроме того, у субъектов на исходном уровне можно оценить когнитивную функцию способом, описанным в настоящем документе, включая один из более из ADAS-Cog, iADL, CDR-SB, MMSE, генотипирование APOE-4 и/или iADRS. После лечения антителом к Аβ, описанным в настоящем документе, и в соответствии со схемами введения, описанными в настоящем документе, у субъектов может быть проведена повторная оценка когнитивной функции, например, через 26 недель, 52 недели, 78 недель или 104 недели. Пациенты, демонстрирующие медленное или не быстрое снижение когнитивных функций, включая пациентов, отнесенных к имеющим высокую нагрузку тау-белком, могут продолжать лечение антителом к Аβ, описанным в настоящем документе.

Пример 7. Эффективность и безопасность, связанные с носительством аллеля аполипопротеина e4 (APOE e4)

Клиническое исследование фазы II (NCT03367403; clinicaltrials.gov), описанное выше в примерах 2, 3, 4 и 5, также включало исследование эффективности и безопасности антитела к N3pGlu Aβ (донанемаба) в подгруппе участников, имеющих один или два аллеля APOE e4.

5

10

15

20

25

Это клиническое исследование фазы II представляет собой рандомизированное, плацебо-контролируемое, двойное слепое, многоцентровое исследование фазы 2, оценивающее безопасность, переносимость и эффективность донанемаба у пациентов с ранней симптоматической БА. Клинические изменения относительно исходного уровня через 76 недель оценивали для всех включенных в исследование пациентов с промежуточными уровнями патологии тау-белка с использованием интегрированной рейтинговой шкалы оценки БА (iADRS; основной конечный показатель), композитного инструмента, измеряющего когнитивную функцию и повседневные функциональные возможности, а также шкалы оценки клинических проявлений деменции по сумме ячеек (CDR-SB; вторичный конечный показатель). Исходные характеристики показали, что 72,5% и 74,2% пациентов, получавших соответственно донанемаб или плацебо, были носителями АроЕ4. Дополнительный анализ iADRS и ключевых вторичных конечных показателей был проведен с акцентом на популяции, входящей в эту подгруппу.

Результаты: по сравнению с плацебо лечение донанемабом приводило к 49% замедлению снижения когнитивных функций, что измерено с помощью iADRS (p = 0.004) (Фиг. 9A), и 36% замедлению снижения когнитивных функций в CDR-SB (p = 0.038) у носителей АроE4 через 76 недель (Фиг. 9C).

Различия в лечении донанемабом между носителями и не-носителями были значимо выше для носителей (iADRS: p = 0,001, Фиг. 9A-B; CDR-SB: p = 0,046, Фиг. 9C-D). Дополнительные ключевые вторичные конечные показатели продемонстрировали стабильную и сильную эффективность донанемаба по сравнению с плацебо у носителей АроE4. См. таблицы F и G ниже.

Таблица F. Вторичные конечные показатели для носителей АРОЕ е4

Носители АРОЕ е4						
Масштаб	Различие между лечениями	% замедления	Р-значение			
iADRS	5,49	49,0	0,004			
CDR-SB	-0,59	36,0	0,038			
ADAS-Cog13	-2,76	53,8	0,011			
ADCS-iADL	2,61	44,1	0,030			
MMSE	0,75	25,3	0,230			

Таблица G. Вторичные конечные показатели для не-носителей АРОЕ е4

Не-носители АРОЕ е4							
Масштаб	Различие между лечениями	% замедления	Р-значение				
iADRS	-3,92	-38,8	0,203				
CDR-SB	0,52	-28,9	0,270				
ADAS-Cog13	0,73	-16,9	0,679				
ADCS-iADL	-3,11	-53,9	0,116				
MMSE	0,04	1,4	0,968				

Профиль безопасности для носителей ApoE4 согласуется с общей популяцией лечения донанемабом. Замедление донанемабом увеличения тау-белка на ПЭТ было численно больше у носителей ApoE4, которым вводили донанемаб, чем у не-носителей.

5

10

15

20

25

Связанные с амилоидом аномалии на визуализации (ARIA) с отеком или выпотами, преимущественно бессимптомными, были более распространены у носителей ApoE4 (33,7%), чем у не-носителей (8,3%). ARIA с отложениями гемосидерина, такие как микрокровоизлияния, происходили у 34,5% носителей ApoE4, получавших донанемаб. Цензурирование субъектов-носителей с ARIA не изменило значимости отличия от лечения плацебо по iADRS (p = 0,020) и CDR-SB (p = 0,050).

Анализы исследуемой популяции продемонстрировали более высокую эффективность донанемаба у носителей ApoE4, чем у не-носителей, при значимом замедлении прогрессирования заболевания, измеренном как по iADRS, так и по CDR-SB.

На Фиг. 9А-В показано, что донанемаб демонстрирует более высокую эффективность у носителей АРОЕ е4, чем у не-носителей. На Фиг. 9А показано, что донанемаб демонстрирует более высокую эффективность у носителей APOE e4, чем у не-носителей, по шкале iADRS. На Фиг. 9В показано, что донанемаб демонстрирует более высокую эффективность у носителей APOE e4, чем у не-носителей, по шкале CDR-SB. На Фиг. 9E показаны изменения амилоидной нагрузки (в центилоидах) в зависимости от статуса APOE e4 пациентов в получавших дозу и получавших плацебо группах. На Фиг. 9F показано изменение SUVR по ПЭТ в зависимости от статуса АРОЕ е4 пациента. На левом графике показаны данные по лобной доле головного мозга для носителей (обозначены на Фиг. 9F как носители Е4) и не-носителей (обозначены на Фиг. 9F как неносители Е4) АРОЕ е4. На правом графике показаны данные по латеральной височной доле головного мозга для носителей (обозначены на фигуре как носители Е4) и не-носителей (обозначены на фигуре как неносители Е4) APOE e4. На Фиг. 9G-I показан исходный анализ подгрупп тау-белка на основе iADRS для носителей АРОЕ е4 в группе, получавшей дозу донанемаба, и в группе, получавшей плацебо. В нижней трети показаны пациенты с исходным SUVR флортауципира (FTP) ≤ 1,144 как для группы плацебо, так и для группы донанемаба. В средней трети показаны пациенты с исходным SUVR FTP от 1,144 до 1,268 как для группы плацебо, так и для группы донанемаба. В верхней трети показаны пациенты с исходным SUVR FTP > 1,268 как для группы плацебо, так и для группы донанемаба.

Последовательности (подчеркнутые участки указывают CDR)

SEQ ID NO: 1; Вариабельная область легкой цепи (LCVR) DIVMTOTPLSLSVTPGOPASISCKSSOSLLYSRGKTYLNWLLQKPGOSPQLLIYAVSKLDSGVPDRFSGSGSG TDFTLKISRVEAEDVGVYY<u>CVQGTHYPFTF</u>GQGTKLEIK

SEQ ID NO: 2; Вариабельная область тяжелой цепи (HCVR) OVOLVOSGAEVKKPGSSVKVSCKASGYDFTRYYINWVROAPGOGLEWMGWINPGSGNTKYNEKFKGRV TITADESTSTAYMELSSLRSEDTAVYYCAREGITVYWGQGTTVTVSS

10 SEQ IS NO: 3; Легкая цепь (LC)

DIVMTQTPLSLSVTPGQPASISC<u>KSSQSLLYSRGKTYLN</u>WLLQKPGQSPQLLIY<u>AVSKLDS</u>GVPDRFSGSGSG TDFTLKISRVEAEDVGVYY<u>CVQGTHYPFTF</u>GQGTKLEIKRTVAAPSVFIFPPSDEQLKSGTASVVCLLNNFY PREAKVQWKVDNALQSGNSQESVTEQDSKDSTYSLSSTLTLSKADYEKHKVYACEVTHQGLSSPVTKSFN

15 **RGEC**

5

SEQ IS NO: 4; Тяжелая цепь (HC)

OVOLVOSGAEVKKPGSSVKVSCKASGYDFTRYYINWVROAPGOGLEWMGWINPGSGNTKYNEKFKGRV TITADESTSTAYMELSSLRSEDTAVYYCAREGITVYWGOGTTVTVSSASTKGPSVFPLAPSSKSTSGGTAAL GCLVKDYFPEPVTVSWNSGALTSGVHTFPAVLOSSGLYSLSSVVTVPSSSLGTOTYICNVNHKPSNTKVDK KVEPKSCDKTHTCPPCPAPELLGGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVVDVSHEDPEVKFNWYVDGVEV HNAKTKPREEOYNSTYRVVSVLTVLHODWLNGKEYKCKVSNKALPAPIEKTISKAKGOPREPOVYTLPPSR DELTKNQVSLTCLVKGFYPSDIAVEWESNGQPENNYKTTPPVLDSDGSFFLYSKLTVDKSRWQQGNVFSCS VMHEALHNHYTQKSLSLSPG

25

20

SEQ ID NO: 5; Определяющая комплементарность область 1 легкой цепи (LCDR1) KSSQSLLYSRGKTYLN

SEQ ID NO: 6; Определяющая комплементарность область 2 легкой цепи (LCDR2)

30 **AVSKLDS**

> SEQ ID NO:7: Определяющая комплементарность область 3 легкой цепи (LCDR3) **VQGTHYPFT**

35 SEQ ID NO: 8; Определяющая комплементарность область 1 тяжелой цепи (HCDR1). **GYDFTRYYIN**

SEO ID NO: 9: Определяющая комплементарность область 2 тяжелой цепи (HCDR2) WINPGSGNTKYNEKFKG

40

SEO ID NO: 10: Определяющая комплементарность область 3 тяжелой цепи (HCDR3) **EGITVY**

SEQ ID NO: 11: Нуклеотидная последовательность для SEQ ID NO: 1; Вариабельная область легкой цепи

45 (LCVR)

> GATATTGTGATGACTCAGACTCCACTCTCCCTGTCCGTCACCCCTGGACAGCCGGCCTCCATCTCCTGC AAGTCAAGTCAGAGCCTCTTATATAGTCGCGGAAAAACCTATTTGAATTGGCTCCTGCAGAAGCCAGG ${\tt CCAATCTCCACAGCTCCTAATTTAT} \underline{{\tt GCGGTGTCTAAACTGGACTCT}} \underline{{\tt GGGTCCCAGACAGATTCAGCG}}$ GCAGTGGGTCAGGCACAGATTTCACACTGAAAATCAGCAGGGTGGAGGCCGAAGATGTTGGGGTTTA $TTACTGCGTGCAAGGTACACATTA\underline{CCCATTCACG}TTTGGCCAAGGGACCAAGCTGGAGATCAAA$

50

SEQ ID NO. 12; Нуклеотидная последовательность для SEQ ID NO: 2; Вариабельная область тяжелой цепи (HCVR)

CAGGTGCAGCTGGTGCAGTCTGGGGCTGAGGTGAAGAAGCCTGGGTCCTCAGTGAAGGTTTCCTGCAA 55 GGCATCT<u>GGTTACGACTTCACTAGATACTATATAAAC</u>TGGGTGCGACAGGCCCCTGGACAAGGGCTTG AGTGGATGGATGGATTAATCCTGGAAGCGGTAATACTAAGTACAATGAGAAATTCAAGGGCAGAGT ACGGCCGTGTATTACTGTGCGAGAGAGGCATCACGGTCTACTGGGGCCAAGGGACCACGGTCACCGT**CTCCTCA**

SEQ ID NO. 13; Нуклеотидная последовательность для SEQ ID NO: 3; Легкая цепь (LC)

SEQ ID NO. 14; Нуклеотидная последовательность для SEQ ID NO: 4; Тяжелая цепь (НС)

15 CAGGTGCAGCTGGTGCAGTCTGGGGCTGAGGTGAAGAAGCCTGGGTCCTCAGTGAAGGTTTCCTGCAA GGCATCTGGTTACGACTTCACTAGATACTATATAAACTGGGTGCGACAGGCCCCTGGACAAGGGCTTGAGTGGATGGATGGATTAATCCTGGAAGCGGTAATACTAAGTACAATGAGAAATTCAAGGGCAGAGT ACGGCCGTGTATTACTGTGCGAGAGAAGGCATCACGGTCTACTGGGGCCAAGGGACCACGGTCACCGT 20 CACAGCGGCCCTGGGCTGCCTGGTCAAGGACTACTTCCCCGAACCGGTGACGGTGTCGTGGAACTCAG GCGCCTGACCAGCGCGTGCACACCTTCCCGGCTGTCCTACAGTCCTCAGGACTCTACTCCCTCAGCA GCGTGGTGACCGTGCCCTCCAGCAGCTTGGGCACCCAGACCTACATCTGCAACGTGAATCACAAGCCC AGCAACACCAAGGTGGACAAGAAAGTTGAGCCCAAATCTTGTGACAAAACTCACACATGCCCACCGT 25 GCCCAGCACCTGAACTCCTGGGGGGACCGTCAGTCTTCCTCTTCCCCCCAAAACCCAAGGACACCCTC ATGATCTCCCGGACCCCTGAGGTCACATGCGTGGTGGTGGACGTGAGCCACGAAGACCCTGAGGTCAA GTTCAACTGGTACGTGGACGCGTGGAGGTGCATAATGCCAAGACAAAGCCGCGGGAGGAGCAGTAC AACAGCACGTACCGTGTGGTCAGCGTCCTCACCGTCCTGCACCAGGACTGGCTGAATGGCAAGGAGTA CAAGTGCAAGGTCTCCAACAAGCCCTCCCAGCCCCCATCGAGAAAACCATCTCCAAAGCCAAAGGG 30 CAGCCCGAGAACCACAGGTGTACACCCTGCCCCCATCCGGGACGAGCTGACCAAGAACCAGGTCA GCCTGACCTGCCTGGTCAAAGGCTTCTATCCCAGCGACATCGCCGTGGAGTGGGAGAGCAATGGGCAG CCGGAGAACAACTACAAGACCACGCCCCCGTGCTGGACTCCGACGGCTCCTTCTTCCTCTATAGCAA GCTCACCGTGGACAAGAGCAGGTGGCAGCAGGGGAACGTCTTCTCATGCTCCGTGATGCATGAGGCTC TGCACAACCACTACACGCAGAAGAGCCTCTCCCTGTCTCCGGGT

ФОРМУЛА ИЗОБРЕТЕНИЯ

Способ лечения или предотвращения заболевания, характеризующегося отложениями бета-амилоида
 (Аβ) в головном мозге человеческого индивида, включающий:

введение человеческому индивиду эффективного количества антитела к Аβ, причем человеческий индивид определен как имеющий нагрузку тау-белком от низкой до умеренной или нагрузку тау-белком от очень низкой до умеренной или как имеющий нагрузку тау-белком от низкой до умеренной или нагрузку тау-белком от очень низкой до умеренной и один или два аллеля АРОЕ е4.

5

15

20

25

30

35

Способ лечения или предотвращения заболевания, характеризующегося отложениями бета-амилоида
 (Аβ) в головном мозге человеческого индивида, включающий:

введение человеческому индивиду эффективного количества антитела к Аβ, причем человеческий индивид определен как имеющий і) высокую нагрузку тау-белком или іі) высокую нагрузку тау-белком и один или два аллеля APOE e4; и человеческий индивид был определен как демонстрирующий медленное ухудшение.

- 3. Способ лечения или предотвращения заболевания, характеризующегося отложениями бета-амилоида (Аβ) в головном мозге человеческого индивида, включающий:
- i) определение того, имеет ли человеческий индивид нагрузку тау-белком от низкой до умеренной или нагрузку тау-белком от очень низкой до умеренной; и имеет ли человеческий индивид нагрузку тау-белком от низкой до умеренной или нагрузку тау-белком от очень низкой до умеренной, или
- ii) определение того, имеет ли человеческий индивид один или два аллеля APOE e4 и нагрузку таубелком от низкой до умеренной или нагрузку тау-белком от очень низкой до умеренной; и если человеческий индивид имеет один или два аллеля APOE e4 и нагрузку тау-белком от низкой до умеренной или нагрузку тау-белком от очень низкой до умеренной, то:

введение человеческому индивиду эффективного количества антитела к Аβ.

- Способ лечения или предотвращения заболевания, характеризующегося отложениями бета-амилоида
 (Аβ) в головном мозге человеческого индивида, включающий:
- i) определение того, имеет ли человеческий индивид высокую нагрузку тау-белком; и если человеческий индивид имеет высокую нагрузку тау-белком, то дополнительное определение того, демонстрирует ли человеческий индивид медленное ухудшение; и демонстрирует ли человеческий индивид медленное ухудшение, или
- ii) определение того, имеет ли человеческий индивид высокую нагрузку тау-белком и один или два аллеля APOE e4; и если человеческий индивид имеет высокую нагрузку тау-белком и один или два аллеля APOE e4, то дополнительное определение того, демонстрирует ли человеческий индивид медленное ухудшение; и если человеческий индивид демонстрирует медленное ухудшение, то:

введение человеческому индивиду эффективного количества антитела к Аβ.

Способ лечения или предотвращения заболевания, характеризующегося отложениями бета-амилоида
 (Аβ) в головном мозге человеческого индивида, включающий:

введение человеческому индивиду эффективного количества антитела к Аβ, причем человеческий индивид определен как і) не имеющий высокой нагрузки тау-белком или іі) имеющий один или два аллеля АРОЕ е4 и не имеющий высокой нагрузки тау-белком.

 Способ лечения или предотвращения заболевания, характеризующегося отложениями бета-амилоида (Аβ) в головном мозге человеческого индивида, включающий:

введение человеческому индивиду эффективного количества антитела к Аβ, причем человеческий индивид определен как имеющий высокую нагрузку тау-белком; и человеческий индивид был определен как демонстрирующий медленное ухудшение, или

введение человеческому индивиду эффективного количества антитела к Аβ, причем человеческий индивид определен как имеющий высокую нагрузку тау-белком и один или два аллеля APOE e4; и человеческий индивид был определен как демонстрирующий медленное ухудшение.

10

20

- 7. Способ по любому из пп. 1–6, в котором человеческому индивиду вводят эффективное количество антитела к Аβ в течение периода, достаточного для лечения или предотвращения заболевания.
 - 8. Способ по любому из пп. 1-7, в котором лечение или предотвращение заболевания вызывает і) снижение уровня отложений $A\beta$ в головном мозге человеческого индивида и/или іі) замедление когнитивного или функционального ухудшения у человеческого индивида.
 - 9. Способ по п. 8, в котором снижение уровня отложений Аβ в головном мозге человеческого индивида определяют с помощью ПЭТ-визуализации амилоида в головном мозге или диагностики, которая определяет биомаркер Аβ.
- 25 10. Способ по п. 8 или 9, в котором эффективную дозу антитела к $A\beta$ вводят человеческому индивиду до тех пор, пока не будет обнаружено снижение уровня отложений $A\beta$ в головном мозге человеческого индивида на примерно 20–100%.
- Способ по п. 10, в котором отложения Аβ в головном мозге человеческого индивида снижаются на
 примерно 20%, примерно 25%, примерно 30%, примерно 35%, примерно 40%, примерно 45%, примерно 50%, примерно 75% или примерно 100%.
 - 12. Способ по любому из пп. 1–11, в котором эффективную дозу антитела к Аβ вводят человеческому индивиду до тех пор, пока отложения Аβ в головном мозге человеческого индивида не снизятся на і) в среднем от примерно 25 центилоидов до примерно 100 центилоидов, іі) в среднем от примерно 50 центилоидов до примерно 100 центилоидов или іv) примерно 84 центилоида.
- Способ по любому из пп. 1–12, в котором заболевание, характеризующееся отложениями Аβ в головном мозге человеческого индивида, выбрано из доклинической болезни Альцгеймера (БА), клинической БА, продромальной БА, легкой БА, умеренной БА, тяжелой БА, синдрома Дауна, клинической церебральной амилоидной ангиопатии или доклинической церебральной амилоидной ангиопатии.

- 14. Способ по любому из пп. 1–13, в котором человеческий индивид представляет собой пациента с ранней симптоматической БА.
- 15. Способ по п. 14, в котором человеческий индивид имеет продромальную БА и легкую деменцию из-5 за БА.
 - 16. Способ по п. 1 или 3, в котором: і) человеческий индивид имеет нагрузку тау-белком от очень низкой до умеренной, если нагрузка тау-белком при измерении с помощью ПЭТ-визуализации головного мозга составляет \leq 1,46 SUVr; и іі) человеческий индивид имеет нагрузку тау-белком от низкой до умеренной, если нагрузка тау-белком при измерении с помощью ПЭТ-визуализации головного мозга составляет от 1,10 SUVr до 1,46 SUVr.

10

15

25

- 17. Способ по п. 2, 4, 5 или 6, в котором человеческий индивид имеет высокую нагрузку тау-белком, если нагрузка тау-белком при измерении с помощью ПЭТ-визуализации головного мозга превышает 1,46 SUVr.
- 18. Способ по п. 2, 4 или 6, в котором человеческий индивид определяется как демонстрирующий медленное ухудшение, причем человеческий индивид не демонстрирует снижения iADRS на более чем примерно -20 за примерно последние 18 месяцев.
- 20 19. Способ по любому из пп. 1–6, в котором нагрузка тау-белком у человеческого индивида определяется с использованием ПЭТ-визуализации головного мозга или диагностики, которая определяет биомаркер таубелка.
 - 20. Способ по любому из пп. 1–19, в котором антитело к Аβ представляет собой антитело к N3pGlu Aβ.
 - 21. Способ по любому из пп. 1–20, в котором введение включает: (i) введение человеческому индивиду одной или более первых доз от примерно 100 мг до примерно 700 мг антитела к Аβ, причем каждую первую дозу вводят один раз в примерно четыре недели; и (ii) через примерно четыре недели после введения одной или более первых доз введение субъекту одной или более вторых доз от более чем примерно 700 мг до примерно 1400 мг антитела к Аβ, при этом каждую из вторых доз вводят один раз в примерно 4 недели.
 - 22. Способ проверки эффективности терапии антителом к Аβ для лечения или предотвращения заболевания, характеризующегося отложениями бета-амилоида (Аβ) в головном мозге человеческого индивида, включающий:
- 35 (a) введение человеческому индивиду эффективного количества антитела к Аβ, причем человеческий индивид определен как имеющий нагрузку тау-белком от низкой до умеренной или нагрузку тау-белком от очень низкой до умеренной; и
 - (b) определение того, было ли заболевание вылечено или предотвращено.
- 40 23. Способ по п. 22, в котором определение того, было ли заболевание вылечено или предотвращено, включает: i) определение снижения уровня отложений Аβ в головном мозге человеческого индивида и/или ii) определение замедления когнитивного или функционального ухудшения у человеческого индивида, причем

необязательно снижение уровня отложений $A\beta$ в головном мозге человеческого индивида определяют путем ПЭТ-визуализации амилоида в головном мозге или путем диагностики, которая определяет биомаркер $A\beta$.

- Способ по п. 22 или 23, включающий определение снижения уровня отложений Аβ в головном мозге
 человеческого индивида, составляющего 20–100%.
 - 25. Способ по п. 22 или 23, включающий определение снижения уровня отложений Аβ в головном мозге человеческого индивида, составляющего примерно 20%, примерно 25%, примерно 30%, примерно 35%, примерно 40%, примерно 45%, примерно 50%, примерно 75% или примерно 100%.

10

15

20

30

- 26. Способ по любому из пп. 22–25, включающий определение снижения уровня отложений Аβ в головном мозге человеческого индивида на і) в среднем от примерно 25 центилоидов до примерно 100 центилоидов, іі) в среднем от примерно 50 центилоидов до примерно 100 центилоидов, ііі) примерно 100 центилоидов или іv) примерно 84 центилоида.
- 27. Способ по любому из пп. 22–26, в котором заболевание, характеризующееся отложениями Аβ в головном мозге человеческого индивида, выбрано из доклинической болезни Альцгеймера (БА), клинической БА, продромальной БА, легкой БА, умеренной БА, тяжелой БА, синдрома Дауна, клинической церебральной амилоидной ангиопатии или доклинической церебральной амилоидной ангиопатии.
- 28. Способ по любому из пп. 22–27, в котором человеческий индивид представляет собой пациента с ранними симптомами БА.
- 29. Способ по п. 28, в котором человеческий индивид имеет продромальную БА и легкую деменцию из-25 за БА.
 - 30. Способ по любому из пп. 22–29, в котором: i) человеческий индивид имеет нагрузку тау-белком от очень низкой до умеренной, если нагрузка тау-белком при измерении с помощью ПЭТ-визуализации головного мозга составляет ≤ 1,46 SUVr; и ii) человеческий индивид имеет нагрузку тау-белком от низкой до умеренной, если нагрузка тау-белком при измерении с помощью ПЭТ-визуализации головного мозга составляет от 1,10 SUVr до 1,46 SUVr.
 - 31. Способ по любому из пп. 22–30, в котором антитело к Аβ представляет собой антитело к N3pGlu Aβ.
- 35 32. Способ уменьшения, предотвращения дальнейшего увеличения и/или замедления скорости роста нагрузки тау-белком / накопления тау-белка в одном или более участках головного мозга человеческого индивида, включающий введение субъекту эффективного количества антитела к Аβ.
 - 33. Способ по п. 32, в котором участок головного мозга человека представляет собой лобную долю.
 - 34. Способ по п. 32, в котором участок головного мозга человека представляет собой теменную долю.

- 35. Способ по п. 32, в котором участок головного мозга человека представляет собой затылочную долю.
- 36. Способ по п. 32, в котором участок головного мозга человека представляет собой височную долю.
- 5 37. Способ по п. 32, в котором участок головного мозга человека представляет собой заднелатеральную височную долю.
 - 38. Способ лечения или предотвращения заболевания, характеризующегося отложениями бета-амилоида (Аβ) в головном мозге человеческого индивида, который, как было установлено, имеет нагрузку тау-белком в височной доле головного мозга, включающий введение человеческому индивиду антитела к Аβ.
 - 39. Способ лечения или предотвращения заболевания, характеризующегося отложениями бета-амилоида (Аβ) в головном мозге человеческого индивида, включающий: (а) определение того, имеет ли человеческий индивид нагрузку тау-белком в височной доле головного мозга; и (b) введение человеческому индивиду антитела к Аβ.
 - 40. Способ лечения или предотвращения заболевания, характеризующегося отложениями бета-амилоида (Аβ) в головном мозге человеческого индивида, который, как было установлено, имеет нагрузку тау-белком в заднелатеральной височной доле головного мозга, включающий введение человеческому индивиду антитела к Аβ.
 - 41. Способ лечения или предотвращения заболевания, характеризующегося отложениями бета-амилоида (Аβ) в головном мозге человеческого индивида, включающий: (а) определение того, имеет ли человеческий индивид нагрузку тау-белком в заднелатеральной височной доле головного мозга; и (b) введение человеческому индивиду антитела к Аβ.
 - 42. Способ лечения или предотвращения заболевания, характеризующегося отложениями бета-амилоида
 (Аβ) в головном мозге человеческого индивида, который, как было установлено, имеет нагрузку тау-белком в затылочной доле головного мозга, включающий введение человеческому индивиду антитела к Аβ.
 - 43. Способ лечения или предотвращения заболевания, характеризующегося отложениями бета-амилоида (Аβ) в головном мозге человеческого индивида, включающий: (а) определение того, имеет ли человеческий индивид нагрузку тау-белком в затылочной доле головного мозга; и (b) введение человеческому индивиду антитела к Аβ.
 - 44. Способ лечения или предотвращения заболевания, характеризующегося отложениями бета-амилоида
 (Аβ) в головном мозге человеческого индивида, который, как было установлено, имеет нагрузку тау-белком в теменной доле головного мозга, включающий введение человеческому индивиду антитела к Аβ.
- 45. Способ лечения или предотвращения заболевания, характеризующегося отложениями бета-амилоида (Aβ) в головном мозге человеческого индивида, включающий: (a) определение того, имеет ли человеческий

30

35

10

15

20

индивид нагрузку тау-белком в теменной доле головного мозга; и (b) введение человеческому индивиду антитела к $A\beta$.

- 46. Способ лечения или предотвращения заболевания, характеризующегося отложениями бета-амилоида
 5 (Аβ) в головном мозге человеческого индивида, который, как было установлено, имеет нагрузку тау-белком в лобной доле головного мозга, включающий введение человеческому индивиду антитела к Аβ.
 - 47. Способ лечения или предотвращения заболевания, характеризующегося отложениями бета-амилоида (Аβ) в головном мозге человеческого индивида, включающий: (а) определение того, имеет ли человеческий индивид нагрузку тау-белком в лобной доле головного мозга; и (b) введение человеческому индивиду антитела к Аβ.

10

15

20

25

30

- 48. Способ лечения или предотвращения заболевания, характеризующегося отложениями бета-амилоида (Аβ) в головном мозге человеческого индивида, который, как было установлено, имеет нагрузку тау-белком в заднелатеральной височной и/или затылочной доле головного мозга, включающий введение человеческому индивиду антитела к Аβ.
- 49. Способ лечения или предотвращения заболевания, характеризующегося отложениями бета-амилоида (Аβ) в головном мозге человеческого индивида, включающий: (а) определение того, имеет ли человеческий индивид нагрузку тау-белком в заднелатеральной височной доле и/или затылочной доле головного мозга; и (b) введение человеческому индивиду антитела к Аβ.
- 50. Способ лечения или предотвращения заболевания, характеризующегося отложениями бета-амилоида (Аβ) в головном мозге человеческого индивида, который, как было установлено, имеет нагрузку тау-белком в (i) теменной доле или области предклинья; и/или (ii) лобной доле и заднелатеральной височной доле или затылочной доле головного мозга, включающий введение человеческому индивиду антитела к Аβ.
- 51. Способ лечения или предотвращения заболевания, характеризующегося отложениями бета-амилоида (Аβ) в головном мозге человеческого индивида, включающий: (а) определение того, имеет ли человеческий индивид нагрузку тау-белком в (i) теменной доле или области предклинья; и/или (ii) лобной доле и заднелатеральной височной доле или затылочной доле головного мозга; и (b) введение человеческому индивиду антитела к Аβ.
- 52. Способ лечения или предотвращения заболевания, характеризующегося отложениями бета-амилоида
 35 (Аβ) в головном мозге человеческого индивида, который, как было установлено, имеет нагрузку тау-белком,
 (i) ограничивающуюся лобной долей; и/или (ii) в областях височной доли, которые не включают в себя заднелатеральную височную долю головного мозга, включающий введение человеческому индивиду антитела к Аβ.
- 40 53. Способ лечения или предотвращения заболевания, характеризующегося отложениями бета-амилоида (Аβ) в головном мозге человеческого индивида, включающий: (а) определение того, имеет ли человеческий индивид нагрузку тау-белком, (i) ограничивающуюся лобной долей; и/или (ii) в областях височной доли,

которые не включают в себя заднелатеральную височную долю головного мозга; и (b) введение человеческому индивиду антитела к Аβ.

54. Способ по любому из пп. 22–53, в котором введение включает: (i) введение человеческому индивиду одной или более первых доз от примерно 100 мг до примерно 700 мг антитела к Аβ, причем каждую первую дозу вводят один раз в примерно четыре недели; и (ii) через примерно четыре недели после введения одной или более первых доз введение субъекту одной или более вторых доз от более чем примерно 700 мг до примерно 1400 мг антитела к Аβ, при этом каждую из вторых доз вводят один раз в примерно 4 недели.

5

35

- 10 55. Способ по любому из пп. 38–54, в котором заболевание, характеризующееся отложениями Аβ в головном мозге человеческого индивида, выбрано из доклинической болезни Альцгеймера (БА), клинической БА, продромальной БА, легкой БА, умеренной БА, тяжелой БА, синдрома Дауна, клинической церебральной амилоидной ангиопатии или доклинической церебральной амилоидной ангиопатии.
- 56. Способ выбора человеческого индивида для лечения или предотвращения заболевания, характеризующегося отложениями бета-амилоида в головном мозге человеческого индивида, включающий выбор человеческого индивида на основании количества глобального (общего) тау-белка в головном мозге человеческого индивида.
- 20 57. Способ по п. 56, в котором человеческий индивид выбран для лечения или предотвращения заболевания, характеризующегося отложениями бета-амилоида в головном мозге, на основании того, что человеческий индивид имеет содержание тау-белка в головном мозге от очень низкого до умеренного.
- 58. Способ по п. 56, в котором человеческий индивид выбран для лечения или предотвращения заболевания, характеризующегося отложениями бета-амилоида в головном мозге, на основании того, что человеческий индивид имеет содержание тау-белка от низкого до умеренного (или промежуточное содержание тау-белка) в головном мозге.
- 59. Способ по п. 56, в котором человеческого индивида исключают из лечения или предотвращения
 30 заболевания, характеризующегося отложениями бета-амилоида в головном мозге, на основании того, что человеческий индивид имеет высокое содержание тау-белка в головном мозге.
 - 60. Способ по п. 56, в котором человеческий индивид выбран на основании прогрессирования БА в головном мозге человеческого индивида и необязательно нагрузки тау-белком.
 - 61. Способ по п. 56, в котором человеческий индивид выбран на основании того, что человеческий индивид имеет нагрузку тау-белком, присутствующую в лобной доле головного мозга.
- 62. Способ по п. 56, в котором человеческий индивид выбран на основании того, что человеческий индивид имеет нагрузку тау-белком, присутствующую в теменной доле головного мозга.

- 63. Способ по п. 56, в котором человеческий индивид выбран на основании того, что человеческий индивид имеет нагрузку тау-белком, присутствующую в затылочной доле головного мозга.
- 64. Способ по п. 56, в котором человеческий индивид выбран на основании того, что человеческий индивид имеет нагрузку тау-белком, присутствующую в височной доле головного мозга.
 - 65. Способ по п. 56, в котором человеческий индивид выбран на основании того, что человеческий индивид имеет нагрузку тау-белком, присутствующую в заднелатеральной височной доле и/или затылочной доле головного мозга.

10

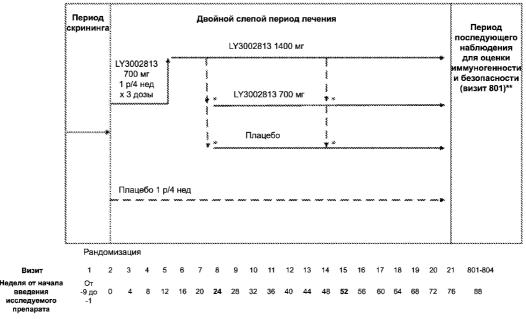
15

25

30

- 66. Способ по п. 56, в котором человеческий индивид выбран на основании того, что человеческий индивид имеет нагрузку тау-белком, присутствующую в і) теменной области, или области предклинья, или іі) лобной области, а также нагрузку тау-белком в заднелатеральной височной доле или затылочных областях головного мозга.
- 67. Способ по п. 56, в котором человеческий индивид выбран на основании того, что человеческий индивид имеет нагрузку тау-белком, і) ограниченную лобной долей, или іі) в областях височной доли, которые не включают в себя заднелатеральную височную область (PLT) головного мозга.
- 20 68. Способ по любому из пп. 34–67, в котором нагрузка тау-белком составляет более чем примерно 1,46 SUVr по данным ПЭТ-визуализации.
 - 69. Способ определения того, следует ли прекратить введение антитела к Аβ человеческому индивиду, проходящему терапию антителом к Аβ, включающий определение нагрузки тау-белком / накопления тау-белка в участке головного мозга человеческого индивида.
 - 70. Способ по п. 69, в котором определение нагрузки тау-белком / накопления тау-белка включает определение снижения, предотвращение дальнейшего увеличения или замедление скорости роста нагрузки тау-белком / накопления тау-белка в участке головного мозга.
 - 71. Способ по п. 69 или 70, в котором участок головного мозга выбран из височной доли, затылочной доли, теменной доли, лобной доли или любой их комбинации.
- 72. Способ по любому из пп. 22–71, в котором человеческий индивид имеет один или два аллеля APOE 35 e4.

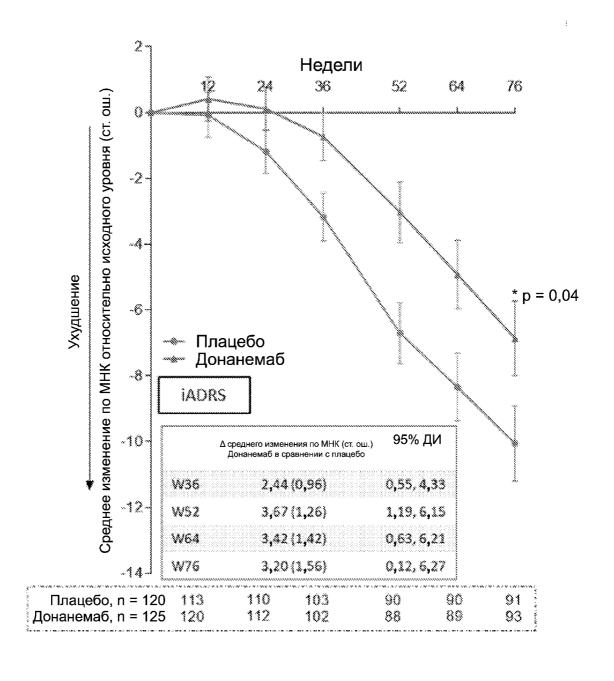
Фиг. 1



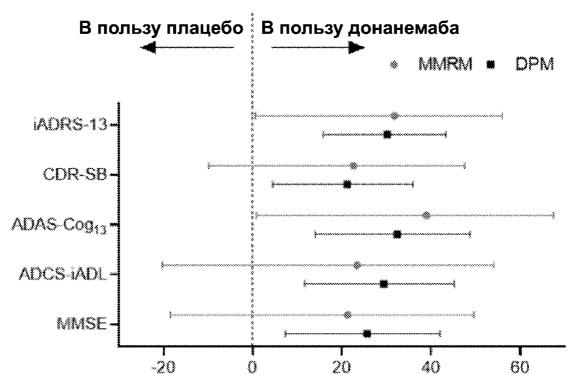
^{*} Через 6 и 12 месяцев ПЭТ-сканирования с [¹8F]-флорбетапиром принятие решения о введении: продолжать дозу донанемаба 1400 мг 1 р/4 нед (один раз в четыре недели) или сократить до дозы донанемаба 700 мг 1 р/4 нед или плацебо.

^{**} Могут потребоваться дополнительные визиты в рамках исследования после V801.

Фиг. 2А

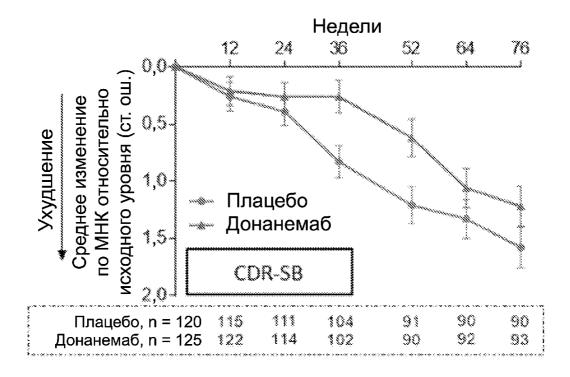


Фиг. 2В

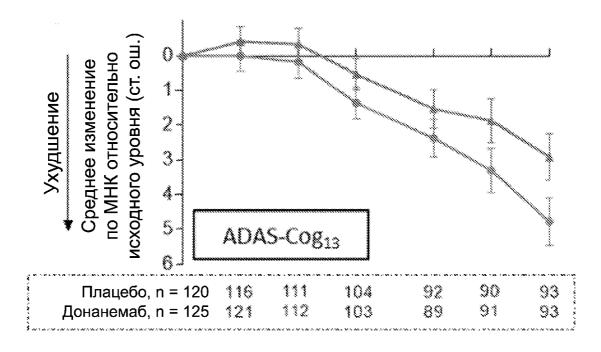


Процент замедления прогрессирования заболевания по сравнению с плацебо

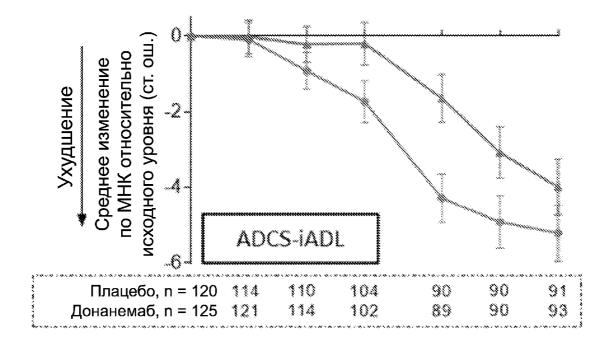
Фиг. 2С



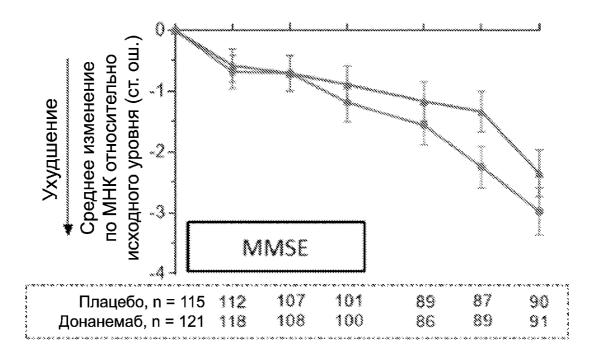
Фиг. 2D

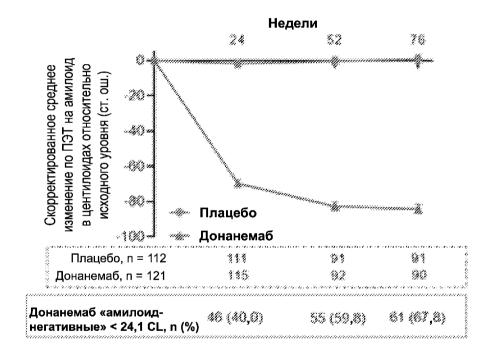


Фиг. 2Е



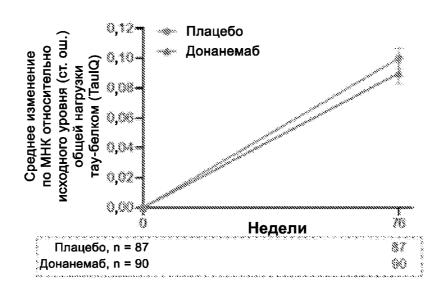
Фиг. 2F

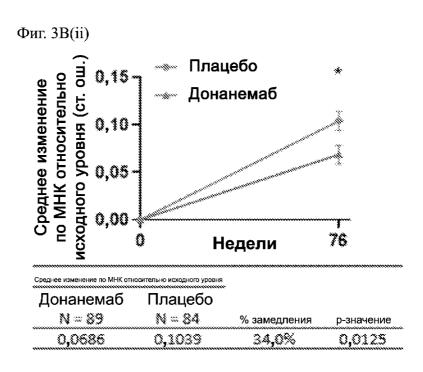




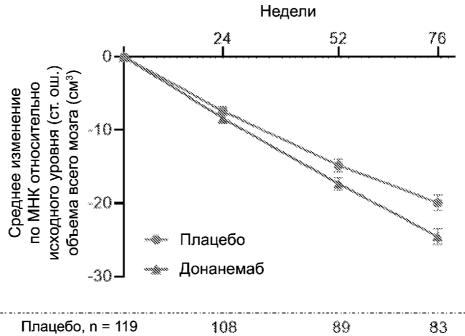
ПЭТ на амилоид, центилоиды					
	Δ среднего изменения по МНК (ст. ош.) Донанемаб в сравнении с плацебо	95% ДИ			
W24	-67,83 (3,16)	-74,04, -61,61			
W52	-82,30 (3,41)	-89,02. -75,59			
W76	-85,06 (3,87)	-92,68. -77,43			

Фиг. 3В(і)



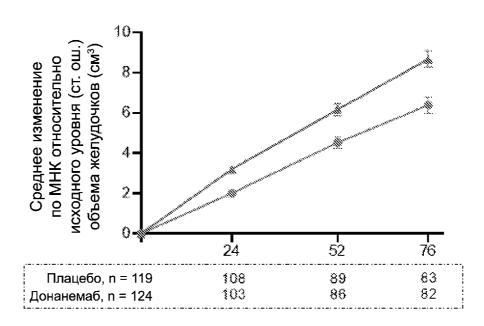


Фиг. 3С

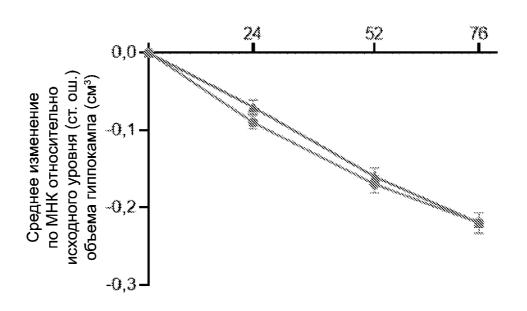


Плацебо, n = 119	108	89	83
Донанемаб, n = 124	103	86	82

Фиг. 3D

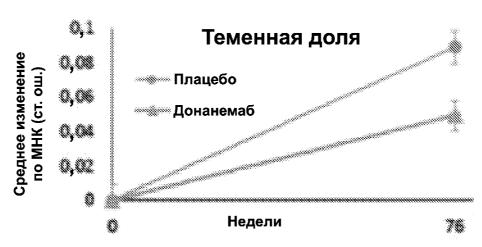


Фиг. 3Е

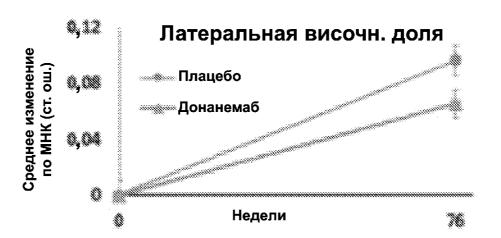


Плацебо, n = 119	108	89	83
Донанемаб, n = 124	103	86	82

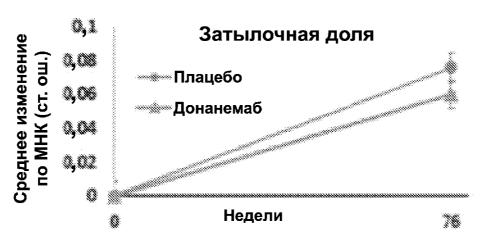




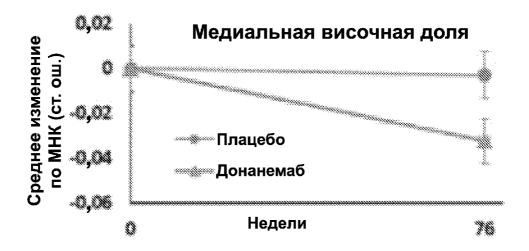
Фиг. 4В



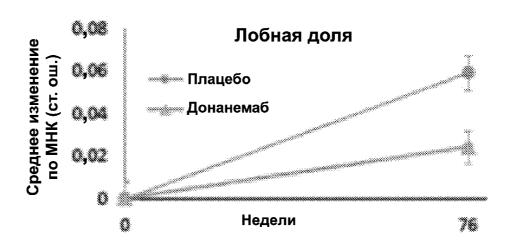




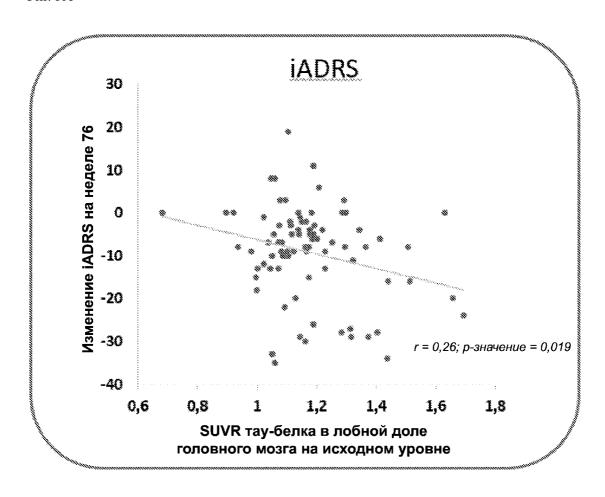
Фиг. 4D



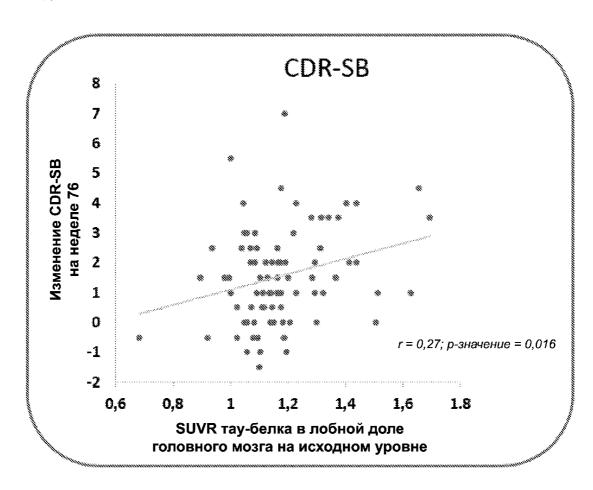




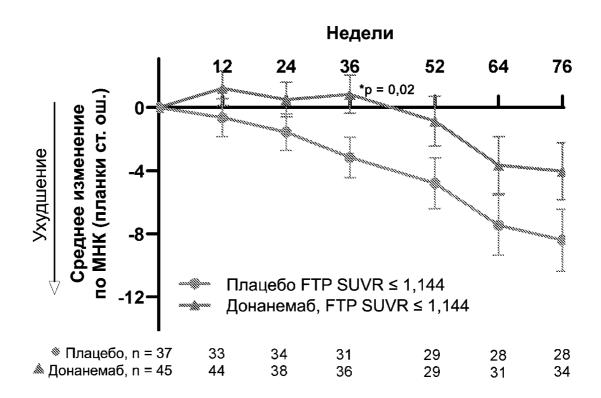
Фиг. 5А



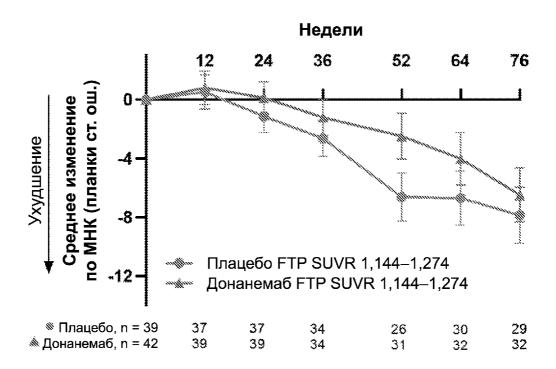
Фиг. 5В



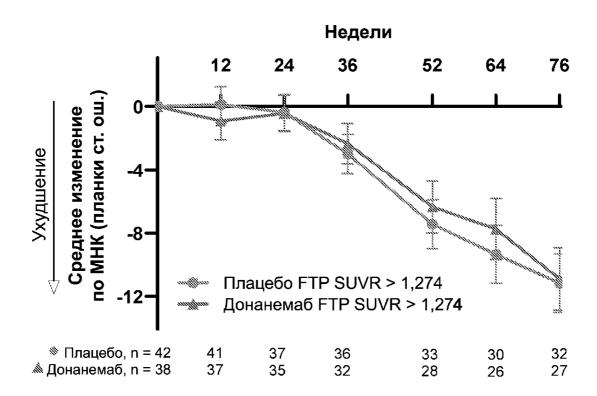
Фиг. 6А



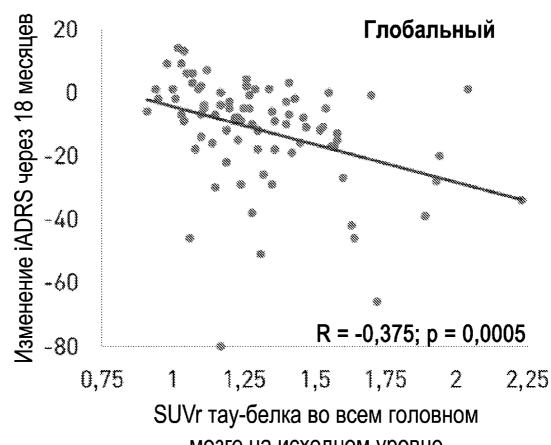
Фиг. 6В



Фиг. 6С

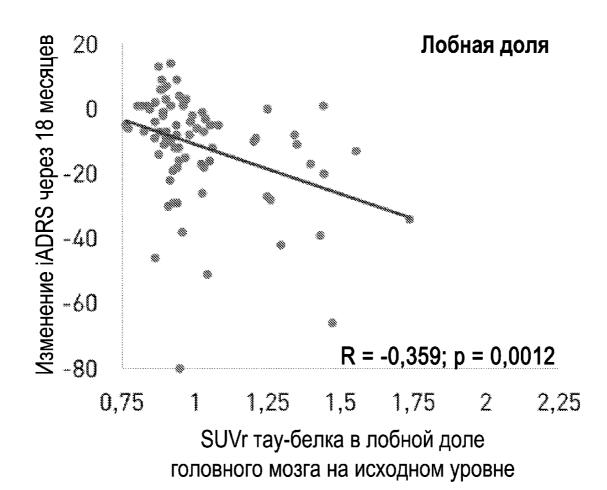






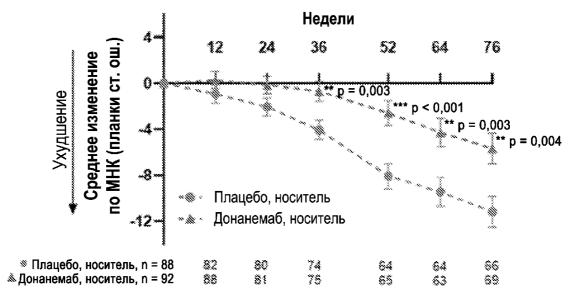
мозге на исходном уровне

Фиг. 8



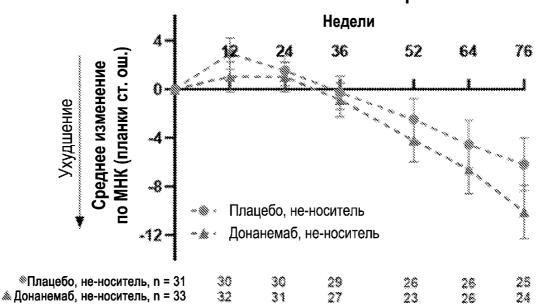
Фиг. 9А





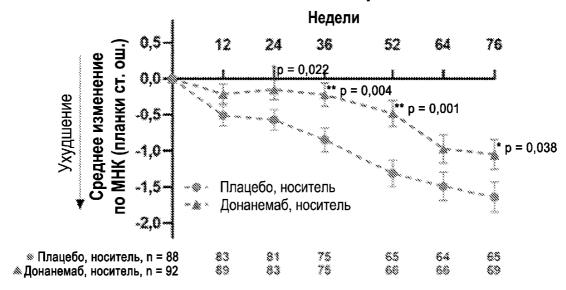
Фиг. 9В

Не-носители АроЕ4



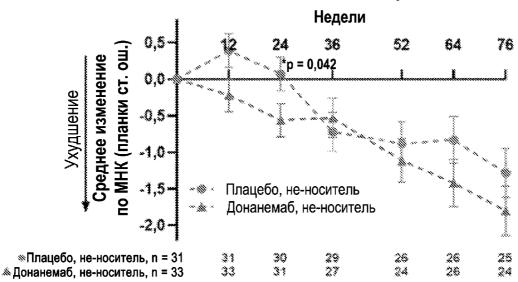
Фиг. 9С

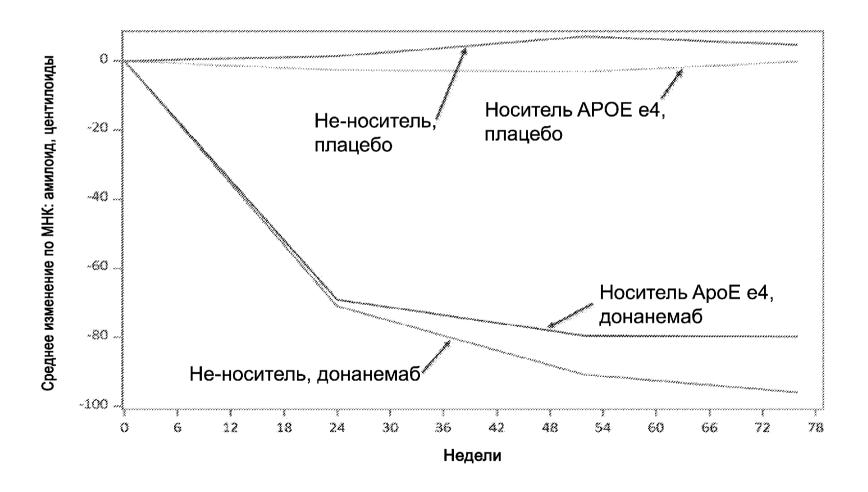




Фиг. 9D

Не-носители АроЕ4

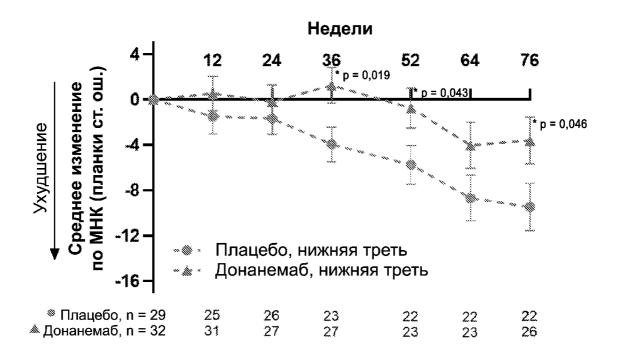




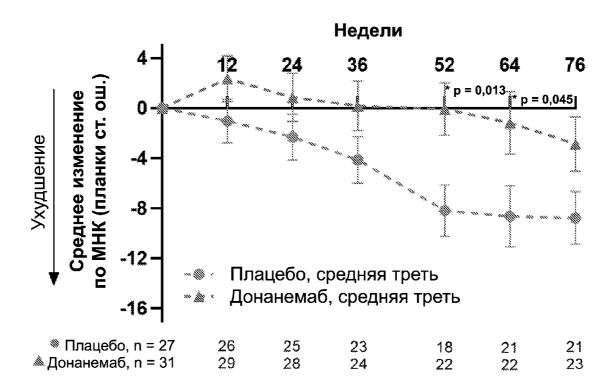
Лат. височн.

Лобная

Фиг. 9G



Фиг. 9Н



Фиг. 9І

