

(19)



**Евразийское
патентное
ведомство**

(21) **202290903** (13) **A1**

(12) ОПИСАНИЕ ИЗОБРЕТЕНИЯ К ЕВРАЗИЙСКОЙ ЗАЯВКЕ

(43) Дата публикации заявки
2022.06.23

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

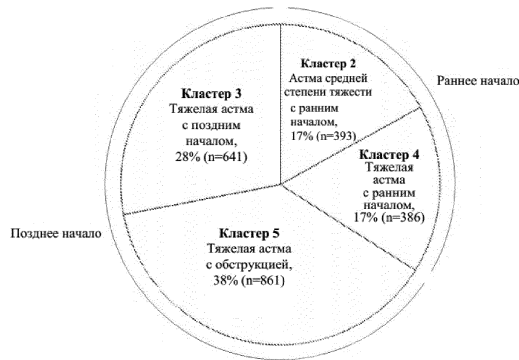
(22) Дата подачи заявки
2020.09.25

**(54) СПОСОБЫ ЛЕЧЕНИЯ АСТМЫ С ПОЗДНИМ НАЧАЛОМ С ПРИМЕНЕНИЕМ
БЕНРАЛИЗУМАБА**

(31) **62/907,270**
(32) **2019.09.27**
(33) **US**
(86) **PCT/IB2020/058988**
(87) **WO 2021/059221 2021.04.01**
(71) Заявитель:
АСТРАЗЕНЕКА АБ (SE)

(72) Изобретатель:
Хирш Иан, Ньюболд Пол (US)
(74) Представитель:
**Поликарпов А.В., Соколова М.В.,
Путинцев А.И., Черкас Д.А., Игнатъев
А.В., Билык А.В., Дмитриев А.В.,
Бучака С.М., Бельтюкова М.В. (RU)**

(57) В изобретении предусмотрены способы лечения пациентов с астмой с поздним началом или астмы, относящейся к клиническому кластеру 3 или 5 согласно научно-исследовательской программе по изучению тяжелой бронхиальной астмы (SARP), включающие введение пациенту терапевтически эффективного количества антитела к рецептору интерлейкина-5 (IL-5R), бенрализумаба, или его антигенсвязывающего фрагмента. Также предусмотрены способы прогнозирования усиленного терапевтического ответа на бенрализумаб посредством определения клинического кластера согласно SARP для астмы пациента до введения.



202290903

A1

A1

202290903

СПОСОБЫ ЛЕЧЕНИЯ АСТМЫ С ПОЗДНИМ НАЧАЛОМ С ПРИМЕНЕНИЕМ БЕНРАЛИЗУМАБА

ПЕРЕЧЕНЬ ПОСЛЕДОВАТЕЛЬНОСТЕЙ

[0000] Настоящая заявка содержит перечень последовательностей, который был подан в электронном виде в формате ASCII и настоящим включен в данный документ посредством ссылки во всей своей полноте. Указанная копия в формате ASCII, созданная 31 августа 2020 года, имеет название IL5R-611-WO-PCT_SL.txt, и ее размер составляет 15945 байт.

ПРЕДПОСЫЛКИ ИЗОБРЕТЕНИЯ

[0001] Астма представляет собой гетерогенное заболевание дыхательной системы, поражающее 1–18% популяции в различных странах. Как правило, оно характеризуется хроническим воспалением дыхательных путей и анамнезом, включающим респираторные симптомы, такие как бронхиальная обструкция, одышка, чувство стеснения в груди и кашель, которые изменяются с течением времени и по интенсивности, а также переменным ограничением воздушного потока при выдохе. Астму можно классифицировать по различным фенотипам на основании отдельных распознаваемых кластеров демографических, клинических и/или патофизиологических характеристик; однако они не демонстрируют выраженной корреляции с конкретными патологическими процессами или эффектами лечения. См. Global Initiative for Asthma. Global Strategy for Asthma Management and Prevention (2019), доступную на сайте www.ginasthma.org, доступ выполнен в сентябре 2019 года.

[0002] В 2010 году в рамках Научно-исследовательской программы по изучению тяжелой бронхиальной астмы (SARP) Национального института болезней сердца, легких и крови США были идентифицированы пять отдельных клинических фенотипов астмы (т. е. кластер 1, 2, 3, 4 и 5) с применением независимого многоуровневого кластерного анализа 34 фенотипических переменных у 726 субъектов с астмой. См. Moore, W.C. *et al.*, *Am J Respir Crit Care Med.* 181:315–323 (2010). Переменные охватывали широкий спектр результатов рутинных обследований пациентов с астмой, таких как демографические данные (например, пол, раса, возраст); результаты физиологических измерений (например, функция легких и атопия) и дополнительные переменные, влияющие на тяжесть заболевания (например, возраст начала заболевания и продолжительность заболевания). Moore также проводил дискриминантный анализ с применением 34 переменных и идентифицировал 11 из наиболее сильных дискриминантных переменных для распределения по кластерам. Более того, Moore сообщал о еще более простом

алгоритме с применением только 3 переменных для распределения астмы по кластерам с приблизительно 80% точностью. Конкретные фенотипические переменные дополнительно описаны ниже.

[0003] Бенрализумаб представляет собой гуманизированное моноклональное антитело (mAb), которое связывается с альфа-цепью альфа-рецептора интерлейкина-5 (IL-5R α), который экспрессируется на эозинофилах и базофилах. Он индуцирует апоптоз данных клеток посредством антителозависимой клеточной цитотоксичности. В ходе двух клинических испытаний фазы III, SIROCCO (идентификационный номер на сайте ClinicalTrials.gov NCT01928771) и CALIMA (идентификационный номер на сайте ClinicalTrials.gov NCT01914757), было продемонстрировано, что бенрализумаб в комбинации с высокими дозами ингаляционных кортикостероидов/ β 2-агонистами длительного действия (ICS/LABA) значительно снижал число обострений астмы и улучшал функцию легких и контроль над заболеванием для пациентов с тяжелой неконтролируемой астмой и значениями количества эозинофилов в крови, составляющими 300 клеток/мкл или больше, по сравнению с плацебо. См. Bleeker, E.R. *et al.*, *Lancet* 388:2115–2127 (2016)) и FitzGerald, J.M. *et al.*, *Lancet* 388:2128–2141 (2016) соответственно. Введение состава для подкожного введения на основе бенрализумаба в дозе 30 мг один раз в 8 недель (Q8W, где первые три дозы вводят один раз в 4 недели (Q4W)) было последовательно одобрено для коммерческого применения в нескольких странах в качестве дополнительного поддерживающего лечения для пациентов с тяжелой неконтролируемой эозинофильной астмой. См. AstraZeneca. Fasenra™ (Benralizumab), Prescribing Information (2017), www.azpicentral.com/fasenra/fasenra_pi.pdf, дата последнего обновления: ноябрь 2017 года; дата последнего доступа: 10 января 2018 года; AstraZeneca. Fasenra™ (Benralizumab), Summary of Product Characteristics (2018), http://ec.europa.eu/health/documents/community-register/2018/20180108139598/anx_139598_en.pdf; дата последнего доступа: 13 марта 2018 года.

[0004] Понимание гетерогенности астмы является важным для определения восприимчивости к целенаправленно воздействующим видам терапии и разработки обусловленных фенотипом видов терапии для лечения пациентов с тяжелой астмой. В то время как бенрализумаб значительно снижает число обострений астмы и улучшает функцию легких при тяжелой неконтролируемой астме, существует неудовлетворенная потребность в определении, влияют ли клинические фенотипы астмы на клиническую эффективность бенрализумаба, и в идентификации данных фенотипов с целью принятия информированных клинических решений.

КРАТКОЕ ОПИСАНИЕ

[0005] Как описано в данном документе, посредством анализа данных для объединенной выборки, включающей более 2200 пациентов, из испытаний SIROCCO и CALIMA было обнаружено, что идентификация определенных подгрупп или субпопуляций пациентов с астмой, применяющих бенрализумаб, обладает потенциалом для прогнозирования усиленного ответа на лечение с применением бенрализумаба.

[0006] В определенных аспектах способы применения бенрализумаба или его антигенсвязывающего фрагмента являются такими, как представлено на фигурах 1–5 и в примере 1.

[0007] В определенных аспектах способ лечения пациента с астмой с поздним началом включает введение пациенту терапевтически эффективного количества бенрализумаба или его антигенсвязывающего фрагмента.

[0008] В определенных аспектах способ лечения пациента с астмой, которая относится к клиническому кластеру 3 или 5 согласно Научно-исследовательской программе по изучению тяжелой бронхиальной астмы (SARP), включает введение пациенту терапевтически эффективного количества бенрализумаба или его антигенсвязывающего фрагмента.

[0009] В определенных аспектах способ снижения годовой частоты обострений (AER) у пациента с астмой с поздним началом включает введение пациенту терапевтически эффективного количества бенрализумаба или его антигенсвязывающего фрагмента, при этом введение обеспечивает снижение AER у пациента.

[0010] В определенных аспектах способ снижения AER у пациента с астмой, которая относится к клиническому кластеру 3 согласно SARP, включает введение пациенту терапевтически эффективного количества бенрализумаба или его антигенсвязывающего фрагмента, при этом введение обеспечивает снижение AER пациента.

[0011] В определенных аспектах способ снижения AER у пациента с астмой, которая относится к клиническому кластеру 5 согласно SARP, включает введение пациенту терапевтически эффективного количества бенрализумаба или его антигенсвязывающего фрагмента, при этом введение обеспечивает снижение AER у пациента.

[0012] В определенных аспектах способа, предусмотренного в данном документе, AER снижается на по меньшей мере 45% по сравнению с таковой для пациента, которому не вводили бенрализумаб или его антигенсвязывающий фрагмент. В определенных

аспектах AER снижается на по меньшей мере 50% по сравнению с таковой для пациента, которому не вводили бенрализумаб или его антигенсвязывающий фрагмент.

[0013] В определенных аспектах способ улучшения функции легких у пациента с астмой с поздним началом включает введение пациенту терапевтически эффективного количества бенрализумаба или его антигенсвязывающего фрагмента.

[0014] В определенных аспектах способ улучшения функции легких у пациента с астмой, которая относится к клиническому кластеру 3 согласно SARP, включает введение пациенту терапевтически эффективного количества бенрализумаба или его антигенсвязывающего фрагмента.

[0015] В определенных аспектах способ улучшения функции легких у пациента с астмой, которая относится к клиническому кластеру 5 согласно SARP, включает введение пациенту терапевтически эффективного количества бенрализумаба или его антигенсвязывающего фрагмента.

[0016] В определенных аспектах способа, предусмотренного в данном документе, улучшение функции легких измеряют в виде повышения объема форсированного выдоха в процентах за 1 секунду (FEV_1) у пациента по сравнению с FEV_1 у пациента до введения. В определенных аспектах FEV_1 представляет собой FEV_1 до введения бронходилататора (BD). В определенных аспектах FEV_1 до введения BD повышается на по меньшей мере 6%. В определенных аспектах FEV_1 до введения BD повышается на по меньшей мере 14%. В определенных аспектах FEV_1 представляет собой FEV_1 после введения бронходилататора (BD). В определенных аспектах FEV_1 после введения BD повышается на по меньшей мере 2%. В определенных аспектах FEV_1 после введения BD повышается на по меньшей мере 10%.

[0017] В определенных аспектах способа, предусмотренного в данном документе, улучшение функции легких измеряют в виде повышения прогнозируемой форсированной жизненной емкости легких (FVC) у пациента в процентах по сравнению с FVC у пациента до введения. В определенных аспектах FVC представляет собой FVC до введения бронходилататора (BD). В определенных аспектах FVC до введения BD повышается на по меньшей мере 6%. В определенных аспектах FVC до введения BD повышается на по меньшей мере 12%. В определенных аспектах FVC представляет собой FVC после введения BD. В определенных аспектах FVC после введения BD повышается на по меньшей мере 1%. В определенных аспектах FVC после введения BD повышается на по меньшей мере 7%.

[0018] В определенных аспектах способа, предусмотренного в данном документе, клинический кластер согласно SARP для астмы пациента был определен до введения.

[0019] В определенных аспектах способа, предусмотренного в данном документе, способ дополнительно включает определение клинического кластера согласно SARP для астмы пациента до введения.

[0020] В определенных аспектах способа, предусмотренного в данном документе, определение клинического кластера согласно SARP основано на возрасте начала астмы, FEV₁ до введения BD и FEV₁ после введения BD.

[0021] В определенных аспектах способа, предусмотренного в данном документе, возраст начала астмы у пациента составляет $47 \pm 9,4$ года, исходное значение FEV₁ составляет $66 \pm 7,7\%$, и максимальное значение FEV₁ после введения BD составляет $78 \pm 12\%$.

[0022] В определенных аспектах способа, предусмотренного в данном документе, возраст начала астмы у пациента составляет $33 \pm 17,0$ года, исходное значение FEV₁ составляет $43 \pm 9,4\%$, и максимальное значение FEV₁ после введения BD составляет $56 \pm 15\%$.

[0023] В определенных аспектах способа, предусмотренного в данном документе, определение клинического кластера согласно SARP основано на FEV₁, FVC, FEV₁/FVC, максимальном значении FEV₁ после введения BD, максимальном значении FVC после введения BD, процентном изменении FEV₁ после введения BD, возрасте начала астмы, продолжительности астмы, поле пациента, частоте применения β 2-агониста и дозировке ингаляционного кортикостероида (ICS).

[0024] В определенных аспектах способа, предусмотренного в данном документе, возраст начала астмы составляет $47 \pm 9,4$ года; исходное значение FEV₁ у пациента составляет $66 \pm 7,7\%$; исходное значение FVC у пациента составляет $82 \pm 11\%$; исходное значение FEV₁/FVC у пациента составляет $0,65 \pm 0,10$; максимальное значение FEV₁ у пациента после введения BD составляет $78 \pm 12\%$; максимальное значение % FVC у пациента после введения BD составляет $91 \pm 14\%$; изменение FEV₁ у пациента после введения BD составляет $0,22 \pm 0,40$, и/или продолжительность астмы составляет 10 ± 7 года.

[0025] В определенных аспектах способа, предусмотренного в данном документе, возраст начала астмы составляет $33 \pm 17,0$; исходное значение FEV₁ у пациента составляет $43 \pm 9,4$; исходное значение FVC у пациента составляет $65 \pm 12\%$; исходное значение FEV₁/FVC у пациента составляет $0,54 \pm 0,12$; максимальное значение FEV₁ у пациента после введения BD составляет $56 \pm 15\%$; максимальное значение % FVC у пациента после введения BD составляет $77 \pm 15\%$; изменение FEV₁ у пациента после введения BD составляет $0,50 \pm 0,55$, и/или продолжительность астмы составляет 21 ± 15 года.

[0026] В определенных аспектах способа, предусмотренного в данном документе, до введения пациент имеет исходное количество эозинофилов в крови, составляющее 300 клеток/мкл или больше.

[0027] В определенных аспектах способа, предусмотренного в данном документе, значения AER, FEV₁ и FVC улучшаются у пациента по сравнению с таковыми для пациентов, которым не вводили бенрализумаб или его антигенсвязывающий фрагмент.

[0028] В определенных аспектах способа, предусмотренного в данном документе, пациент имеет тяжелую астму.

[0029] В определенных аспектах способа, предусмотренного в данном документе, тяжелая астма характеризуется необходимостью в лечении с применением высоких доз ICS и/или лечении с непрерывным или почти непрерывным применением пероральных кортикостероидов (ОС); а также двумя или более из следующих критериев: необходимости дополнительного ежедневного лечения с применением контролирующего лекарственного средства (например, β₂-агониста длительного действия (LABA), теофиллина или антагониста лейкотриена); наличия симптомов астмы, требующих применения β₂-агонистов короткого действия (SABA) ежедневно или почти ежедневно; персистирующей обструкции дыхательных путей (прогнозируемое значение FEV₁ < 80%, суточное варьирование пиковой скорости выдоха > 20%); одного или нескольких визитов в отделение неотложной помощи по поводу астмы в год; трех или более курсов пульс-терапии пероральными стероидами в год; быстрого ухудшения при снижении на 25% или меньше дозы перорального или ингаляционного кортикостероида и/или наличия почти летального события, связанного с астмой, в прошлом.

[0030] В определенных аспектах способа, предусмотренного в данном документе, бенрализумаб или его антигенсвязывающий фрагмент вводят в количестве приблизительно 30 мг на дозу.

[0031] В определенных аспектах способа, предусмотренного в данном документе, способ включает введение пациенту по меньшей мере двух доз бенрализумаба или его антигенсвязывающего фрагмента.

[0032] В определенных аспектах способа, предусмотренного в данном документе, бенрализумаб или его антигенсвязывающий фрагмент вводят один раз в четыре недели или один раз в восемь недель. В определенных аспектах способа, предусмотренного в данном документе, бенрализумаб или его антигенсвязывающий фрагмент вводят один раз в четыре недели. В определенных аспектах способа, предусмотренного в данном документе, бенрализумаб или его антигенсвязывающий фрагмент вводят один раз в четыре недели в течение двенадцати недель, а затем один раз в восемь недель.

[0033] В определенных аспектах способа, предусмотренного в данном документе, бенрализумаб или его антигенсвязывающий фрагмент вводят парентерально. В определенных аспектах бенрализумаб или его антигенсвязывающий фрагмент вводят подкожно.

[0034] В определенных аспектах способа, предусмотренного в данном документе, бенрализумаб или его антигенсвязывающий фрагмент вводят в качестве дополнения к терапии кортикостероидами и/или терапии В₂-агонистами короткого или длительного действия.

[0035] В определенных аспектах способа, предусмотренного в данном документе, балл согласно опроснику по контролю над астмой у пациента составляет по меньшей мере 1,5 до введения бенрализумаба или его антигенсвязывающего фрагмента.

[0036] В определенных аспектах способ прогнозирования ответа на терапию с применением бенрализумаба или его антигенсвязывающего фрагмента у пациента с астмой включает определение клинического кластера астмы согласно SARP до введения бенрализумаба или его антигенсвязывающего фрагмента. В определенных аспектах способ включает прогнозирование усиленного ответа на бенрализумаб или его антигенсвязывающий фрагмент, если определено, что клинический кластер согласно SARP представляет собой кластер 3 или кластер 5. В определенных аспектах способ дополнительно включает введение бенрализумаба или его антигенсвязывающего фрагмента пациенту, если определено, что клинический кластер астмы у пациента согласно SARP представляет собой кластер 3 или кластер 5.

КРАТКОЕ ОПИСАНИЕ ГРАФИЧЕСКИХ МАТЕРИАЛОВ/ФИГУР

[0037] На **фигуре 1** показаны клинические кластеры астмы согласно SARP, т. е. кластер 1, 2, 3, 4 и 5, вместе с репрезентативными клиническими, демографическими и/или патофизиологическими характеристиками для каждого кластера.

[0038] На **фигуре 2** представлена круговая диаграмма, с помощью которой показано распределение кластеров согласно SARP по процентам и общему количеству пациентов из клинических испытаний бенрализумаба фазы III SIROCCO и CALIMA (N=2281). Пациенты соответствовали критериям для кластеров 2, 3, 4 и 5.

[0039] На **фигурах 3А–3В** представлены столбиковые диаграммы, с помощью которых показана годовая частота обострений (AER) для комбинированных групп, получавших бенрализумаб (с применением комбинированных данных для групп лечения бенрализумабом в дозе 30 мг один раз в 4 недели (Q4W) и 30 мг один раз в 8 недель

(первые три дозы вводили Q4W)), по сравнению с плацебо (все значения количества эозинофилов). На **фигуре 3А** показано AER и стандартное отклонение (SD) по кластерам по сравнению с плацебо. "b" обозначает $p > 0,05$, и "c" обозначает $p < 0,0001$. На **фигуре 3В** показано процентное снижение AER по кластерам по сравнению с плацебо через один год лечения бенрализумабом.

[0040] На **фигуре 4** представлены столбиковые диаграммы, с помощью которых показано улучшение функции легких, измеренное в виде объема форсированного выдоха за 1 секунду (FEV₁) (% прогнозируемого нормального значения), до и после лечения с распределением по кластерам для пациентов, получающих бенрализумаб (с применением комбинированных данных для групп лечения бенрализумабом в дозе 30 мг один раз в 4 недели (Q4W) и 30 мг один раз в 8 недель (первые три дозы вводили Q4W)) (все значения количества эозинофилов). Для всех сравнений значений до и после введения бронходилататора (BD) применяли $p < 0,0001$ Краскела-Уоллиса, как на исходном уровне, так и после лечения бенрализумабом.

[0041] На **фигуре 5** представлены столбиковые диаграммы, с помощью которых показано улучшение функции легких, измеренное в виде форсированной жизненной емкости легких (FVC) (% прогнозируемого нормального значения), до и после лечения с распределением по кластерам для пациентов, получающих бенрализумаб (с применением комбинированных данных для групп лечения бенрализумабом в дозе 30 мг один раз в 4 недели (Q4W) и 30 мг один раз в 8 недель (первые три дозы вводили Q4W)) (все значения количества эозинофилов).

ПОДРОБНОЕ ОПИСАНИЕ

Определения

[0042] Использование форм единственного числа и термина "по меньшей мере один" относится к одному или нескольким из данных объектов, если в данном документе не указано иное или это явно не противоречит контексту. Например, понятно, что выражение "антитело к IL-5 α " обозначает одно или несколько антител к IL-5 α . В связи с этим формы единственного числа, термины "один или несколько" и "по меньшей мере один" можно использовать в данном документе взаимозаменяемо.

[0043] Термин "приблизительно" при его использовании в отношении числовых диапазонов, пороговых значений или конкретных значений, используют для обозначения того, что перечисленные значения могут варьировать на вплоть до 10% от перечисленного значения. Так как множество из числовых значений, используемые в данном документе,

определены экспериментально, специалистам в данной области следует понимать, что такие определения могут и часто будут варьировать в ходе различных экспериментов. Значения, используемые в данном документе, не следует рассматривать как необоснованно ограничивающие на основании данной присущей им вариации. Таким образом, термин "приблизительно" используют для охвата вариаций, составляющих $\pm 10\%$ или меньше, вариаций, составляющих $\pm 5\%$ или меньше, вариаций, составляющих $\pm 1\%$ или меньше, вариаций, составляющих $\pm 0,5\%$ или меньше, или вариаций, составляющих $\pm 0,1\%$ или меньше от указанного значения.

[0044] Термины "состоящий", "имеющий", "включающий" и "содержащий" следует понимать как открытые термины (т. е. означающие "включающий без ограничения"), если не указано иное.

[0045] Подразумевается, что термин "и/или", используемый в данном документе в такой фразе, как "А и/или В", включает следующие варианты осуществления: "А и В", "А или В", "А" и "В". Аналогично, подразумевают, что термин "и/или", используемый в такой фразе, как "А, В и/или С", охватывает каждый из следующих вариантов осуществления: А, В и С; А, В или С; А или С; А или В; В или С; А и С; А и В; В и С; А (отдельно); В (отдельно) и С (отдельно).

[0046] Если конкретно не указано или не очевидно из контекста, используемый в данном документе термин "или" понимают как включающий.

[0047] Используемый в данном документе термин "лечение" и подобные ему термины относятся к снижению тяжести и/или частоты симптомов астмы, устранению симптомов астмы и/или первопричины симптомов, снижению частоты или вероятности развития симптомов астмы и/или их первопричины, а также к улучшению или восстановлению повреждения, вызванного, прямо или косвенно, астмой.

[0048] Используемый в данном документе термин "терапевтически эффективная доза" относится к количеству бенрализумаба, как описано в данном документе, эффективному в отношении достижения конкретного биологического или терапевтического результата, такого как без ограничения биологические или терапевтические результаты, раскрытые или проиллюстрированные в данном документе.

[0049] Используемые в данном документе термины "пациент" и "субъект" используются взаимозаменяемо и относятся к представителям царства животных, включающим без ограничения людей. В предпочтительном варианте осуществления пациент представляет собой человека.

[0050] Используемый в данном документе термин "астма с поздним началом" относится к астме, диагностированной у пациента в возрасте, составляющем по меньшей

мере 16 лет на момент установления исходного диагноза. В некоторых вариантах осуществления возраст пациента с "астмой с поздним началом" составляет 16–56 лет или 33–47 лет на момент установления исходного диагноза. Например, в некоторых вариантах осуществления пациент, у которого была диагностирована астма в возрасте 16, 33, 47 или 56 лет, будет рассматриваться как имеющий "астму с поздним началом".

[0051] Используемый в данном документе термин "тяжелая астма", если не указано иное, означает астму, охарактеризованную согласно консенсусу рабочей группы Американского общества специалистов в области торакальной медицины (ATS). Например, тяжелая астма характеризуется необходимостью в лечении с применением высоких доз ICS и/или лечении с непрерывным или почти непрерывным применением пероральных кортикостероидов (ОС); а также двумя или более из следующих критериев: необходимости дополнительного ежедневного лечения с применением контролирующего лекарственного средства (например, LABA, теофиллина или антагониста лейкотриена); наличия симптомов астмы, требующих применения SABA ежедневно или почти ежедневно; персистирующей обструкции дыхательных путей (прогнозируемое значение $FEV_1 < 80\%$, суточное варьирование пиковой скорости выдоха $> 20\%$); одного или нескольких визитов в отделение неотложной помощи по поводу астмы в год; трех или более курсов пульс-терапии пероральными стероидами в год; быстрого ухудшения при снижении на 25% или меньше дозы перорального или ингаляционного кортикостероида и/или наличия почти летального события, связанного с астмой, в прошлом. См. Moore *et al.*, *J Allergy Clin Immunol* 119:405–413 (2007).

[0052] Используемые в данном документе термины "клинические кластеры согласно SARP" или "кластеры согласно SARP" относятся к пяти клиническим фенотипическим кластерам астмы (т. е. кластерам 1, 2, 3, 4 и 5), идентифицированным в рамках Научно-исследовательской программы по изучению тяжелой бронхиальной астмы (SARP) Национального института болезней сердца, легких и крови США и описанным в Moore, W.C. *et al.*, *Am J Respir Crit Care Med.* 181:315–323 (2010), которая включена посредством ссылки во всей своей полноте. Как используется в данном документе, пациенты с астмой, сгруппированные в клинический кластер 3 и клинический кластер 5 согласно SARP, также упоминаются как имеющие "астму с поздним началом".

[0053] Используемое в данном документе выражение "объем форсированного выдоха за 1 секунду (FEV_1)" относится к максимальному количеству воздуха, которое можно с усилием выдохнуть за одну секунду. Как описано в данном документе, FEV_1 можно измерять на исходном уровне, например, исходные значения, определяемые до или после введения бронходилататора (BD), но до лечения бенрализумабом. В некоторых

вариантах осуществления FEV₁ можно измерять до или после введения BD, но после лечения бенрализумабом. Таким образом, используемый в данном документе термин "исходное прогнозируемое значение % FEV₁" относится к FEV₁, измеренному до введения бенрализумаба (до или после введения BD). Используемое в данном документе выражение "максимальное прогнозируемое значение % FEV₁ после введения BD" относится к FEV₁, измеренному после введения BD (до или после введения бенрализумаба).

[0054] Используемое в данном документе выражение "форсированная жизненная емкость легких (FVC)" относится к объему, полученному во время выдоха, сделанного с таким усилием и настолько полного, насколько это возможно, начиная с полного вдоха. Значения FEV₁ и FVC, описанные в данном документе, представляют собой иллюстративные измерения для оценки функции легких у пациента с астмой. Как описано в данном документе, FVC можно измерять на исходном уровне, например, исходные значения, определяемые до или после введения бронходилататора (BD), но до лечения бенрализумабом. В некоторых вариантах осуществления FVC можно измерять до или после введения BD, но после лечения бенрализумабом. Таким образом, используемый в данном документе термин "исходное прогнозируемое значение % FVC" относится к FVC, измеренной до введения бенрализумаба (до или после введения BD). Используемое в данном документе выражение "максимальное прогнозируемое значение % FVC после введения BD" относится к FVC, измеренной после введения BD (до или после введения бенрализумаба).

[0055] Используемый в данном документе термин "обострение" астмы относится к острому или подострому эпизоду прогрессирующего ухудшения симптомов астмы, в том числе одышки, бронхиальной обструкции, кашля и чувства стеснения в груди. Термин "годовая частота обострений" или "AER" относится к числу случаев в год, где пациент переносит обострение астмы.

[0056] Используемые в данном документе термины "Опросник по контролю над астмой" или "ACQ" относятся к опроснику для оценки результатов пациентом, с помощью которого оценивают симптомы астмы (ночное пробуждение, симптомы при пробуждении, ограничение активности, одышка, бронхиальная обструкция) и дневные показатели применения бронходилататора (BD) при приступах и FEV₁. См. Juniper *et al.*, *Eur. Respir. J.* 14:902–907 (1999) и Juniper *et al.*, *Chest* 115:1265–1270 (1999). Вопросы имеют одинаковую значимость, и им присваивают балл от 0 (полный контроль) до 6 (очень плохой контроль). Средние баллы $\leq 0,75$ являются показателями хорошо контролируемой астмы; баллы от 0,75 до $\leq 1,5$ являются показателями частично контролируемой астмы, и

балл >1,5 является показателем неконтролируемой астмы. Juniper *et al.*, *Respir. Med.* 100:616-621 (2006). Индивидуальные изменения по меньшей мере на 0,5 считаются клинически значимыми. Juniper *et al.*, *Respir. Med.* 99:553-558 (2005). Термин "ACQ-6" означает сокращенную версию ACQ, с помощью которой оценивают симптомы астмы (ночное пробуждение, симптомы при пробуждении, ограничение активности, одышку, бронхиальную обструкцию и применение β_2 -агонистов короткого действия), исключая измерение FEV₁ из изначального количества баллов согласно ACQ.

[0057] В данном документе предусмотрены способы лечения субъектов с астмой с поздним началом посредством введения эффективного количества бенрализумаба или его антигенсвязывающего фрагмента. Также в данном документе предусмотрены способы лечения субъектов с астмой, которая относится к определенным клиническим фенотипам астмы, например, к кластеру 3 и кластеру 5 согласно Научно-исследовательской программе по изучению тяжелой бронхиальной астмы (SARP) (Moore, W.C. *et al.*, *Am J Respir Crit Care Med.* 181:315–323 (2010), посредством введения эффективного количества бенрализумаба или его антигенсвязывающего фрагмента. Как описано в данном документе, в определенных аспектах бенрализумаб или его антигенсвязывающий фрагмент вводят пациенту параллельно с дополнительными видами терапии астмы.

Бенрализумаб и его введение

[0058] Бенрализумаб представляет собой гуманизированное афукозилированное моноклональное антитело (mAb), которое нацеливается на альфа-цепь рецептора интерлейкина-5 (IL-5R α). См. Kolbeck, R. *et al.*, *J Allergy Clin. Immunol.* 125:1344–1353 (2010). Бенрализумаб проявляет свой эффект в виде индуцирования прямого, быстрого и почти полного сокращения количества эозинофилов в крови посредством усиления антителозависимой клеточноопосредованной цитотоксичности, апоптотического процесса элиминации эозинофилов с участием естественных клеток-киллеров. *Id.*; Pham, T.H. *et al.*, *Respir. Med.* 111:21–29 (2016). Количество эозинофилов в дыхательных путях (в ткани и мокроте) также значительно сокращается. Lavolette, M. *et al.*, *J Allergy Clin. Immunol.* 132:1086–1096 (2013).

[0059] Информацию относительно бенрализумаба (или его антигенсвязывающих фрагментов) для применения в способах, предусмотренных в данном документе, можно найти в публикации заявки на патент США № US 2010/0291073, патенте США № 7718175, патенте США № 7179464, патенте США № 8101185 и публикации заявки на патент США № US 2019/0201535, раскрытие которых включено в данный документ посредством ссылки во всей своей полноте. Бенрализумаб и его антигенсвязывающие фрагменты для

применения в способах, предусмотренных в данном документе, содержат тяжелую цепь и легкую цепь, или переменную область тяжелой цепи и переменную область легкой цепи.

[0060] В дополнительном аспекте бенрализумаб или его антигенсвязывающий фрагмент для применения в способах, предусмотренных в данном документе, содержит любую из аминокислотных последовательностей под SEQ ID NO: 1–4. В конкретном аспекте бенрализумаб или его антигенсвязывающий фрагмент для применения в способах, предусмотренных в данном документе, содержит переменную область легкой цепи, содержащую аминокислотную последовательность под SEQ ID NO: 1, и переменную область тяжелой цепи, содержащую аминокислотную последовательность под SEQ ID NO: 3.

[0061] В конкретном аспекте бенрализумаб или его антигенсвязывающий фрагмент для применения в способах, предусмотренных в данном документе, содержит легкую цепь, содержащую аминокислотную последовательность под SEQ ID NO: 2, и тяжелую цепь, содержащую аминокислотную последовательность под SEQ ID NO: 4. В конкретном аспекте бенрализумаб или его антигенсвязывающий фрагмент для применения в способах, предусмотренных в данном документе, содержит переменную область тяжелой цепи и переменную область легкой цепи, где переменная область тяжелой цепи содержит определенные по Kabat последовательности CDR1, CDR2 и CDR3 под SEQ ID NO: 7–9, и где переменная область легкой цепи содержит определенные по Kabat последовательности CDR1, CDR2 и CDR3 под SEQ ID NO: 10–12. Специалисты в данной области техники с легкостью смогут распознать определенные по Chothia, определенные по Abm или другие CDR. В конкретном аспекте бенрализумаб или его антигенсвязывающий фрагмент для применения в способах, предусмотренных в данном документе, содержит последовательности CDR переменной области тяжелой цепи и переменной области легкой цепи антитела KM1259, как раскрыто в патенте США № 6018032, который включен в данный документ посредством ссылки во всей своей полноте.

[0062] В ходе двух клинических испытаний фазы III, SIROCCO (идентификационный номер на сайте ClinicalTrials.gov NCT01928771) и CALIMA (идентификационный номер на сайте ClinicalTrials.gov NCT01914757), было продемонстрировано, что бенрализумаб в комбинации с высокими дозами ингаляционных кортикостероидов/ β 2-агонистами длительного действия (ICS/LABA) значительно снижал число обострений астмы и улучшал функцию легких и контроль над заболеванием для пациентов с тяжелой неконтролируемой астмой и количеством эозинофилов в крови,

составляющим 300 клеток/мкл или больше, по сравнению с плацебо. См. Bleeker, E.R. *et al.*, *Lancet* 388:2115–2127 (2016)) и FitzGerald, J.M. *et al.*, *Lancet* 388:2128–2141 (2016) соответственно. Состав для подкожного введения на основе бенрализумаба в дозе 30 мг, который вводят один раз в 8 недель (Q8W), где первые три дозы вводят один раз в 4 недели (Q4W), был последовательно одобрен для коммерческого применения в нескольких странах в качестве дополнительного поддерживающего лечения для пациентов с тяжелой неконтролируемой эозинофильной астмой. См. AstraZeneca. Fasenra™ (Benralizumab), Prescribing Information (2017), www.azpicentral.com/fasenra/fasenra_pi.pdf, дата последнего обновления: ноябрь 2017 года; дата последнего доступа: 10 января 2018 года; AstraZeneca. Fasenra™ (Benralizumab), Summary of Product Characteristics (2018), http://ec.europa.eu/health/documents/community-register/2018/20180108139598/anx_139598_en.pdf; дата последнего доступа: 13 марта 2018 года.

[0063] В определенных аспектах пациенту, присутствующему в кабинете врача или отделении неотложной помощи с астмой, вводят бенрализумаб или его антигенсвязывающий фрагмент. С учетом способности бенрализумаба снижать или сокращать количество эозинофилов на период до 12 недель или больше (см. US 2010/0291073), бенрализумаб или его антигенсвязывающий фрагмент можно вводить только один раз или изредка, при этом это все еще будет приносить пользу пациенту в отношении уменьшения симптомов астмы.

[0064] В дополнительных аспектах пациенту вводят дополнительные последующие дозы. Последующие дозы можно вводить с различными интервалами в зависимости от возраста, веса пациента, способности соблюдать указания врача, результатов клинического обследования, количества эозинофилов (эозинофилов в крови или мокроте), показателя эозинофильного катионного белка (ECP), показателя происходящего от эозинофилов нейротоксина (EDN), показателя главного основного белка (MBP) и других факторов, в том числе мнения лечащего врача.

[0065] Интервалы между дозами бенрализумаба могут представлять собой 4 недели, 5 недель, 6 недель, 8 недель, 10 недель, 12 недель или более продолжительные интервалы. В определенных аспектах интервалы между дозами могут представлять собой 4 недели, 8 недель или 12 недель. В определенных аспектах пациенту с астмой вводят однократную дозу или первую дозу сразу после того, как пациент поступает с обострением, например, обострением легкой, умеренной или тяжелой степени. Например, бенрализумаб или его антигенсвязывающий фрагмент можно вводить во время поступления в клинику или больницу или, в случае обострений очень тяжелой степени, не

позднее 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7 или более суток, например, 7 суток от острого приступа, обеспечивая возможность стабилизации симптомов пациента до введения бенрализумаба.

[0066] В некоторых вариантах осуществления пациенту вводят по меньшей мере две дозы бенрализумаба или его антигенсвязывающего фрагмента. В некоторых вариантах осуществления пациенту вводят по меньшей мере три дозы, по меньшей мере четыре дозы, по меньшей мере пять доз, по меньшей мере шесть доз или по меньшей мере семь доз. В некоторых вариантах осуществления бенрализумаб или его антигенсвязывающий фрагмент вводят в течение четырех недель, в течение восьми недель, в течение двенадцати недель, в течение двадцати четырех недель или в течение года.

[0067] Количество бенрализумаба или его антигенсвязывающего фрагмента, подлежащего введению пациенту, будет зависеть от различных параметров, таких как возраст, вес пациента, результат клинического обследования, количество эозинофилов (эозинофилы в крови или мокроте), показатель эозинофильного катионного белка (ЕСР), показатель происходящего от эозинофилов нейротоксина (EDN), показатель главного основного белка (МВР) и другие факторы, в том числе мнение лечащего врача. В определенных аспектах доза или интервал между дозами не зависят от уровня эозинофилов.

[0068] В определенных аспектах пациенту вводят одну или несколько доз бенрализумаба или его антигенсвязывающего фрагмента, где доза составляет от приблизительно 2 мг до приблизительно 100 мг, например, от приблизительно 20 мг до приблизительно 100 мг или от приблизительно 30 мг до приблизительно 100 мг. В определенных конкретных аспектах пациенту вводят одну или несколько доз бенрализумаба или его антигенсвязывающего фрагмента, где доза составляет приблизительно 20 мг, приблизительно 30 мг, приблизительно 40 мг, приблизительно 50 мг, приблизительно 60 мг, приблизительно 70 мг, приблизительно 80 мг, приблизительно 90 мг или приблизительно 100 мг.

[0069] В определенных аспектах введение бенрализумаба или его антигенсвязывающего фрагмента согласно способам, предусмотренным в данном документе, осуществляют посредством парентерального введения. В некоторых вариантах осуществления бенрализумаб или его антигенсвязывающий фрагмент вводят посредством подкожной инъекции, например, в плечо, бедро или живот.

[0070] В предпочтительном варианте осуществления доза бенрализумаба составляет приблизительно 30 мг и ее вводят один раз в 4 недели. В предпочтительном варианте осуществления доза бенрализумаба составляет приблизительно 30 мг и ее вводят

один раз в 4 недели для первых трех доз и затем один раз в 8 недель посредством подкожной инъекции.

Дополнительные виды терапии астмы

[0071] В определенных аспектах бенрализумаб или его антигенсвязывающий фрагмент вводят согласно способам, предусмотренным в данном документе, в комбинации или в сочетании с дополнительными видами терапии астмы. Такие дополнительные виды терапии астмы включают без ограничения терапию кортикостероидами, лечение бронходилататорами (BD) длительного действия или короткого действия, лечение β_2 -агонистами (LABA) длительного действия, лечение β_2 -агонистами короткого действия (SABA), подачу кислорода или другие стандартные виды терапии, описанные, например, в руководстве Национальной образовательной и превентивной программы по бронхиальной астме (NAEPP). В некоторых вариантах осуществления для пациента могли применять дополнительные виды терапии астмы, описанные в данном документе, до введения бенрализумаба или его антигенсвязывающего фрагмента.

[0072] Используемое в данном документе выражение "терапия кортикостероидами" включает терапию ингаляционными кортикостероидами (ICS) (в том числе высокими дозами ICS), пероральными кортикостероидами и системными кортикостероидами.

[0073] В определенных аспектах пациенту с астмой назначали или он применял среднюю дозу применения ингаляционных кортикостероидов (ICS) до введения бенрализумаба или его антигенсвязывающего фрагмента. В определенных аспектах пациент с астмой параллельно применяет среднюю дозу ICS и бенрализумаб или его антигенсвязывающий фрагмент. Средняя доза ICS может представлять собой дозу, составляющую по меньшей мере от 600 мкг до 1200 мкг будесонида ежедневно, или эквивалентную дозу другого ICS.

[0074] В определенных аспектах пациенту с астмой назначали или он применял высокую дозу ICS до введения бенрализумаба или его антигенсвязывающего фрагмента. В определенных аспектах пациент с астмой параллельно применяет высокую дозу ICS и бенрализумаб или его антигенсвязывающий фрагмент. Высокая доза ICS может представлять собой дозу, составляющую по меньшей мере 1200 мкг будесонида ежедневно, или эквивалентную дозу другого ICS. Высокая доза ICS также может представлять собой дозу, составляющую от более 1200 мкг до 2000 мкг будесонида ежедневно, или эквивалентную дозу другого ICS.

[0075] В определенных аспектах пациенту с астмой назначали или он применял пероральные кортикостероиды до введения бенрализумаба или его антигенсвязывающего фрагмента. В определенных аспектах пациент с астмой параллельно применяет пероральные кортикостероиды и бенрализумаб или его антигенсвязывающий фрагмент. В определенных аспектах введение бенрализумаба или его антигенсвязывающего фрагмента обеспечивает снижение применения пероральных кортикостероидов у пациента с астмой. В определенных аспектах введение обеспечивает снижение применения пероральных кортикостероидов у пациента с астмой по меньшей мере на 50%.

[0076] В определенных аспектах пациенту с астмой назначали или он применял β_2 -агонист длительного действия (LABA) до введения бенрализумаба или его антигенсвязывающего фрагмента. В определенных аспектах пациент с астмой параллельно применяет LABA и бенрализумаб или его антигенсвязывающий фрагмент.

[0077] В определенных аспектах пациенту с астмой назначали или он применял β_2 -агонист короткого действия (SABA) до введения бенрализумаба или его антигенсвязывающего фрагмента. В определенных аспектах пациент с астмой параллельно применяет SABA и бенрализумаб или его антигенсвязывающий фрагмент.

[0078] В определенных аспектах пациенту с астмой назначали или он применял как ICS, так и LABA до введения бенрализумаба или его антигенсвязывающего фрагмента.

[0079] В определенных аспектах пациент с астмой применяет как ICS, так и LABA параллельно с бенрализумабом или его антигенсвязывающим фрагментом.

Определение фенотипа астмы с применением переменных согласно SARP

[0080] В определенных аспектах до введения пациенту с астмой бенрализумаба или его антигенсвязывающего фрагмента был определен клинический фенотип астмы пациента с применением 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10 или 11 клинических характеристик (также известных как переменные), которые были идентифицированы в кластерном анализе 726 субъектов с астмой в рамках Научно-исследовательской программы по изучению тяжелой бронхиальной астмы (SARP) Национального института болезней сердца, легких и крови США. См. Moore, W.C. *et al.*, *Am J Respir Crit Care Med.* 181:315–323 (2010). В рамках SARP были идентифицированы пять отдельных клинических фенотипов астмы (т. е. кластер 1, 2, 3, 4 и 5), и на **фигуре 1** представлены характеристики для каждого кластера.

[0081] В некоторых вариантах осуществления до введения пациенту с астмой бенрализумаба или его антигенсвязывающего фрагмента оценивали любые или все из следующих 11 клинических характеристик: возраст начала астмы; объем форсированного выдоха за 1 секунду (FEV₁); форсированная жизненная емкость легких (FVC); FEV₁/FVC;

максимальное значение FEV₁ после введения бронходилататора (BD); максимальное значение FVC после введения BD; процентное изменение FEV₁ после введения BD; продолжительность астмы; пол пациента; частота применения β₂-агониста и дозировка при применении высоких доз ингаляционного кортикостероида (ICS). Такую фенотипическую характеристику можно оценивать с применением, например, комплексных опросников (для оценки, например, демографических данных, частоты симптомов астмы, возраста начала астмы, продолжительности астмы, дозировки и частоты применения лекарственных средств для лечения астмы, таких как β₂-агонисты и кортикостероиды); тестирования функции легких (например, FEV₁ и FVC до введения BD и FEV₁ и FVC после введения BD); а также определения числа обострений астмы за последние 12 месяцев.

[0082] В некоторых вариантах осуществления до введения пациенту с астмой бенрализумаба или его антигенсвязывающего фрагмента оценивали следующие 3 клинические характеристики: возраст начала астмы, FEV₁ до введения BD и максимальное значение FEV₁ после введения BD.

[0083] В некоторых вариантах осуществления возраст начала астмы у пациента составляет 16 лет или старше, что определяется в данном документе как "астма с поздним началом". В некоторых вариантах осуществления возраст начала астмы у пациента находится в диапазоне от 16 до 56 лет. В некоторых вариантах осуществления возраст начала астмы у пациента составляет 47 ± 9,4 года. В некоторых вариантах осуществления возраст начала астмы у пациента составляет 33 ± 17,0 года.

[0084] В некоторых вариантах осуществления исходное значение FEV₁ у пациента до введения BD составляет 66 ± 7,7%. В некоторых вариантах осуществления исходное значение FEV₁ у пациента до введения BD составляет 43 ± 9,4.

[0085] В некоторых вариантах осуществления максимальное значение FEV₁ у пациента после введения BD составляет 78 ± 12%. В некоторых вариантах осуществления максимальное значение FEV₁ у пациента после введения BD составляет 56 ± 15%.

[0086] В некоторых вариантах осуществления возраст начала астмы у пациента составляет 47 ± 9,4 года, исходное значение FEV₁ до введения BD составляет 66 ± 7,7%, и максимальное значение FEV₁ после введения BD составляет 78 ± 12%. Пациенты с данной фенотипической характеристикой будут относиться к клиническому кластеру 3 согласно SARP.

[0087] В некоторых вариантах осуществления возраст начала астмы у пациента составляет 33 ± 17,0 года, исходное значение FEV₁ до введения BD составляет 43 ± 9,4%, и максимальное значение FEV₁ после введения BD составляет 56 ± 15%. Пациенты с данной

фенотипической характеристикой будут относиться к клиническому кластеру 5 согласно SARP.

Способы лечения пациентов в клиническом кластере 3 или клиническом кластере 5 согласно SARP с применением бенрализумаба или его антигенсвязывающего фрагмента

[0088] Как описано в примере 1 и показано в **таблице 3** и на **фигурах 3А и 3В**, в то время как пациенты во всех кластерах демонстрировали снижение AER после лечения с применением бенрализумаба по сравнению с плацебо, пациенты в клиническом кластере 3 или клиническом кластере 5 согласно SARP (т. е. в кластерах, соответствующих астме с поздним началом) демонстрировали наиболее высокие показатели снижения AER, при этом кластер 3 демонстрировал снижение AER, составляющее -48% по сравнению с плацебо, и кластер 5 демонстрировал снижение AER, составляющее -50% по сравнению с плацебо. Кроме того, снижение AER в кластерах 3 и 5 являлось еще более выраженным, если уровень эозинофилов в крови пациента составлял ≥ 300 клеток/мкл, при этом демонстрировалось снижение AER, составляющее -57% по сравнению с плацебо, для пациентов в кластере 3 и снижение AER, составляющее -53% по сравнению с плацебо, для пациентов в кластере 5. См. **таблицу 4**.

[0089] Таким образом, в некоторых вариантах осуществления введение бенрализумаба или его антигенсвязывающего фрагмента обеспечивает снижение AER на по меньшей мере 45% (например, на 45% по сравнению с таковой для пациента, которому не вводили бенрализумаб или его антигенсвязывающий фрагмент). В некоторых вариантах осуществления введение бенрализумаба или его антигенсвязывающего фрагмента обеспечивает снижение AER на по меньшей мере 50% по сравнению с таковой для пациента, которому не вводили бенрализумаб или его антигенсвязывающий фрагмент.

[0090] В некоторых вариантах осуществления введение бенрализумаба или его антигенсвязывающего фрагмента обеспечивает снижение AER пациента по сравнению с AER пациента до введения. В некоторых вариантах осуществления введение бенрализумаба или его антигенсвязывающего фрагмента обеспечивает снижение AER пациента на по меньшей мере 0,5.

[0091] В некоторых вариантах осуществления введение бенрализумаба или его антигенсвязывающего фрагмента обеспечивает снижение AER пациента на по меньшей мере 1,0.

[0092] Более того, как описано в примере 1 и показано на **фигуре 4** (FEV_1) и **фигуре 5** (FVC), показатели улучшения функции легких были более высокими для бенрализумаба по сравнению с плацебо в кластерах 3, 4 и 5, при этом поддерживался

эффект относительно ответа после введения BD. Для кластера 3 (+130 мл; $p=0,0005$) и кластера 5 (+160 мл; $p<0,0001$) были продемонстрированы наиболее высокие показатели улучшения FEV₁ для бенрализумаба по сравнению с плацебо от исходного уровня. FEV₁ для кластера 5 повышался на 410 мл по сравнению с исходным уровнем ($p<0,0001$).

[0093] Таким образом, в некоторых вариантах осуществления введение бенрализумаба или его антигенсвязывающего фрагмента обеспечивает улучшение FEV₁ до введения бронходилататора (BD). В некоторых вариантах осуществления FEV₁ до введения BD повышается на по меньшей мере 6% (например, от 6% до 30%, от 6% до 25%, от 6% до 20% или от 6% до 15%). В некоторых вариантах осуществления FEV₁ до введения BD повышается на по меньшей мере 14% (например, от 14% до 30%, от 14% до 25% или от 14% до 20%).

[0094] В некоторых вариантах осуществления введение бенрализумаба или его антигенсвязывающего фрагмента обеспечивает улучшение FEV₁ после введения бронходилататора (BD). В некоторых вариантах осуществления FEV₁ после введения BD повышается на по меньшей мере 2% (например, от 2% до 25%, от 2% до 20%, от 2% до 15%, от 2% до 10% или от 2% до 5%). В некоторых вариантах осуществления FEV₁ после введения BD повышается на по меньшей мере 10% (например, от 10% до 25%, от 10% до 20% или от 10% до 15%).

[0095] Способы, предусмотренные в данном документе, могут значительно снижать число обострений астмы. Снижение можно измерить на основе прогнозируемого значения ожидаемого числа обострений, основанного на большой популяции пациентов или основанного на индивидуальном числе обострений в анамнезе пациента. В определенных аспектах популяция пациентов представляет собой пациентов, имевших ≥ 2 обострения, требующих пульс-терапии системными кортикостероидами, за прошедший год. В определенных аспектах популяция пациентов представляет собой пациентов, имевших ≥ 2 обострения, требующих пульс-терапии системными кортикостероидами, за прошедший год, и ≤ 6 обострений, требующих пульс-терапии системными кортикостероидами, за прошедший год. В определенных аспектах популяция пациентов представляет собой пациентов, количество эозинофилов у которых составляет по меньшей мере 300 клеток/мкл.

[0096] В определенных аспектах применение способов, предусмотренных в данном документе, т. е. введение бенрализумаба или его антигенсвязывающего фрагмента, обеспечивает снижение числа обострений, перенесенных пациентом в течение 24-недельного периода после введения бенрализумаба или его антигенсвязывающего фрагмента, по сравнению с числом обострений, ожидаемых в соответствии с анамнезом

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

[0097] В других аспектах применение способов, предусмотренных в данном документе, т. е. введение бенрализумаба или его антигенсвязывающего фрагмента пациенту с астмой, обеспечивает снижение числа обострений, которые переносит пациент в течение 52-недельного периода (т. е. годовую частоту обострений), после введения бенрализумаба или его антигенсвязывающего фрагмента по сравнению с числом обострений, ожидаемых в соответствии с анамнезом пациента, по сравнению со средним числом обострений, ожидаемых в сравнимой популяции пациентов, или по сравнению со сравнимой популяцией, которую лечили с помощью плацебо на протяжении такого же периода. В определенных аспектах пациент может получать последующие дозы бенрализумаба или его антигенсвязывающего фрагмента с периодическими интервалами, например, через 4 недели, через 5 недель, через 6 недель, через 8 недель, через 12 недель или в соответствии с графиком, основанным на возрасте, весе пациента, способности соблюдать указания врача, результатах клинического обследования, количестве эозинофилов (эозинофилов в крови или мокроте), показателе эозинофильного катионного белка (ECP), показателе происходящего от эозинофилов нейротоксина (EDN), показателе главного основного белка (MBP) и других факторах, в том числе мнении лечащего врача. В определенных аспектах интервал представляет собой 4 недели, 8 недель или 12 недель. Применение способов, предусмотренных в данном документе, может снижать годовое число обострений на 10%, 20%, 30%, 35%, 40%, 45%, 50%, 55%, 60%, 65%, 70%, 75%, 80%, 85%, 90%, 95% или 100%.

[0098] В определенных аспектах применение способов, предусмотренных в данном документе, т. е. введение бенрализумаба или его антигенсвязывающего фрагмента пациенту с астмой (например, пациенту с астмой с поздним началом, как описано в данном документе), обеспечивает снижение годовой частоты обострений, повышение объема форсированного выдоха (FEV₁) и/или улучшение балла согласно опроснику для оценки астмы (например, опроснику по контролю над астмой (ACQ)).

[0099] В определенных аспектах пациент является "эозинофил-положительным", что означает, что астма пациента, вероятно, носит эозинофильный характер.

[0100] В определенных аспектах пациент с астмой (например, пациент с астмой с поздним началом, как описано в данном документе) имеет конкретное количество эозинофилов в крови, например, до введения бенрализумаба или его антигенсвязывающего фрагмента. Количество эозинофилов в крови можно измерять, например, с применением общего анализа крови (СВС) с лейкоцитарной формулой.

[0101] В определенных аспектах количество эозинофилов в крови пациента с астмой до введения бенрализумаба или его антигенсвязывающего фрагмента составляет по меньшей мере 300 клеток/мкл. В определенных аспектах количество эозинофилов в крови пациента с астмой превышает или равняется (\geq) 300 клеток/мкл до введения бенрализумаба или его антигенсвязывающего фрагмента. В определенных аспектах количество эозинофилов в крови пациента с астмой до введения бенрализумаба или его антигенсвязывающего фрагмента составляет по меньшей мере 350 клеток/мкл, по меньшей мере 400 клеток/мкл, по меньшей мере 450 клеток/мкл или по меньшей мере 500 клеток/мкл.

[0102] В определенных аспектах количество эозинофилов в крови пациента с астмой до введения бенрализумаба или его антигенсвязывающего фрагмента составляет менее 300 клеток/мкл. В определенных аспектах количество эозинофилов в крови пациента с астмой до введения бенрализумаба или его антигенсвязывающего фрагмента составляет по меньшей мере 100 клеток/мкл, по меньшей мере 150 клеток/мкл, по меньшей мере 180 клеток/мкл, по меньшей мере 200 клеток/мкл или по меньшей мере 250 клеток/мкл.

[0103] В определенных аспектах количество эозинофилов в крови пациента с астмой составляет по меньшей мере 300 клеток/мкл, и он применял высокую дозу ICS до введения бенрализумаба или его антигенсвязывающего фрагмента.

[0104] В определенных аспектах объем форсированного выдоха за 1 секунду (FEV₁) пациента с астмой (например, пациента с астмой с поздним началом, как описано в данном документе) составляет по меньшей мере 40% и менее 90% от прогнозируемого

значения до введения бенрализумаба или его антигенсвязывающего фрагмента. В некоторых вариантах осуществления FEV₁ до введения бенрализумаба или его антигенсвязывающего фрагмента составлял более 70% от прогнозируемого значения. В некоторых вариантах осуществления FEV₁ до введения бенрализумаба или его антигенсвязывающего фрагмента составлял более 70% и менее 90% от прогнозируемого значения. В некоторых вариантах осуществления FEV₁ до введения бенрализумаба или его антигенсвязывающего фрагмента составлял по меньшей мере 75% от прогнозируемого значения. В некоторых вариантах осуществления FEV₁ до введения бенрализумаба или его антигенсвязывающего фрагмента составлял по меньшей мере 75% и менее 90% от прогнозируемого значения. В некоторых вариантах осуществления FEV₁ до введения бенрализумаба или его антигенсвязывающего фрагмента составлял по меньшей мере 80% от прогнозируемого значения. В некоторых вариантах осуществления FEV₁ до введения бенрализумаба или его антигенсвязывающего фрагмента составлял по меньшей мере 80% и менее 90% от прогнозируемого значения.

Прогнозирование усиленного ответа на бенрализумаб или его антигенсвязывающий фрагмент

[0105] В одном аспекте настоящее изобретение предусматривает способ прогнозирования терапевтического ответа на бенрализумаб или его антигенсвязывающий фрагмент у пациента с астмой, при этом способ включает определение клинического кластера согласно SARP для астмы, как описано в данном документе, до введения бенрализумаба или его антигенсвязывающего фрагмента.

[0106] В некоторых вариантах осуществления способ включает прогнозирование усиленного ответа на бенрализумаб или его антигенсвязывающий фрагмент, если определено, что клинический кластер согласно SARP представляет собой кластер 3 или кластер 5.

[0107] В некоторых вариантах осуществления способ дополнительно включает введение бенрализумаба или его антигенсвязывающего фрагмента пациенту, если определено, что клинический кластер астмы у пациента согласно SARP представляет собой кластер 3 или кластер 5.

[0108] Следующие примеры дополнительно иллюстрируют настоящее изобретение, но, разумеется, их не следует рассматривать как каким-либо образом ограничивающие его объем.

ПРИМЕР 1

Теоретическая основа

[0109] Астма представляет собой гетерогенное заболевание, которую можно классифицировать по различным фенотипам на основании отдельных кластеров демографических, клинических и/или патофизиологических характеристик. В 2010 году в рамках Научно-исследовательской программы по изучению тяжелой бронхиальной астмы (SARP) Национального института болезней сердца, легких и крови США были идентифицированы пять отдельных клинических фенотипов астмы (т. е. кластер 1, 2, 3, 4 и 5) с применением независимого многоуровневого кластерного анализа 726 субъектов. См. Moore, W.C. *et al.*, *Am J Respir Crit Care Med.* 181:315–323 (2010).

[0110] В ходе клинических испытаний фазы III SIROCCO (Bleeker, E.R. *et al.*, *Lancet* 388:2115-2127 (2016)) и CALIMA (FitzGerald, J.M. *et al.*, *Lancet* 388:2128-2141 (2016)) бенрализумаб значительно снижал число обострений астмы и улучшал функцию легких у пациентов с тяжелой неконтролируемой астмой с исходным количеством эозинофилов в крови, составляющим ≥ 300 клеток/мкл, получающих высокие дозы ингаляционных кортикостероидов (ICS)/ $\beta 2$ -агонистов длительного действия. В данном примере пациентов, рандомизированных в исследованиях SIROCCO/CALIMA, характеризовали относительно клинических кластеров согласно SARP (см. **фигуру 1**) для оценки потенциала для определения подфенотипов пациентов с различающимися эффектами лечения для бенрализумаба по сравнению с плацебо.

Способы

[0111] Объединяли данные для пациентов (N=2281) из 48-недельного исследования SIROCCO (n=1082) (Bleeker, E.R. *et al.*, *Lancet* 388:2115-2127 (2016)) и 56-недельного исследования CALIMA (n=1199). (FitzGerald, J.M. *et al.*, *Lancet* 388:2128–2141 (2016)). В данных исследованиях набор был направлен на включение пациентов с количеством эозинофилов в крови, составляющим 300 клеток/мкл или больше и 300 клеток/мкл или меньше, в соотношении, составляющем примерно 2:1 соответственно. Пациентов рандомизировали для получения бенрализумаба в дозе 30 мг подкожно либо один раз в 4 недели (Q4W), либо один раз в 8 недель (первые три дозы вводили Q4W) или плацебо. В ходе данных анализов данные комбинировали для групп лечения бенрализумабом.

[0112] Пациентов распределяли по клиническим кластерам согласно SARP посредством дискриминантной функции, где применяются 11 клинических характеристик: объем форсированного выдоха за 1 секунду (FEV₁); форсированную жизненную емкость

легких (FVC); FEV₁/FVC; максимальное значение FEV₁ после введения бронходилататора (BD); максимальное значение FVC после введения BD; процентное изменение FEV₁ после введения BD; возраст начала астмы; продолжительность астмы; пол; частоту применения β₂-агониста и дозировку при применении высоких доз ингаляционного кортикостероида (ICS). См. Moore, W.C. *et al.*, *Am J Respir Crit Care Med.* 181:315–323 (2010). Сравнивали исходные клинические характеристики и ответы между кластерами, группами лечения и значениями исходного количества эозинофилов в крови (300 клеток/мкл или меньше и 300 клеток/мкл или больше). Кроме того, анализировали результаты измерений частоты обострений, снижения частоты обострений и показателей функции легких с применением критерия Краскела-Уоллиса (номинальных р-значений).

Результаты

[0113] Демографические данные и исходные клинические характеристики для объединенных пациентов SIROCCO/CALIMA между всеми значениями количества эозинофилов в крови представлены в **таблице 1**.

Таблица 1

Демографические данные и исходные клинические характеристики пациентов, включенных в исследования фазы III SIROCCO/CALIMA (все значения количества эозинофилов)

	SIROCCO/CALIMA (N=2281)
Возраст начала астмы [лет]	30 ± 19
Продолжительность астмы [лет]	20 ± 15
Пол (женский), %	63
Исходное прогнозируемое значение FEV ₁ в %	57 ± 15
Исходное прогнозируемое значение FVC в %	77 ± 16
Исходное значение FEV ₁ /FVC	0,61 ± 0,13
Максимальное прогнозируемое значение FEV ₁ в %	71 ± 18
Максимальное прогнозируемое значение FVC в %	88 ± 16
Обратимость FEV ₁	26 ± 24
Применение стероидов, % ^a	
0	0
1	34
2	54

3	12
Применение SABA, % ^b	
0	12
1	41
2	40
3	7
4	0
ВМІ [кг/м ²]	29 ± 6,7

Данные приведены в виде среднего значения ± SD, если не указано иное.

^a 0=не применялись, 1=низкие – умеренные дозы ICS, 2=высокие дозы ICS, 3=системные кортикостероиды.

^b 0=не применялись, 1=один раз в месяц, 2=один раз в неделю, 3=один раз в день, 4=более чем один раз в день.
SABA = β₂-агонист короткого действия.

[0114] Пациентов из SIROCCO/CALIMA группировали по четырем из пяти кластеров согласно SARP. См. **фигуру 2**. 17% пациентов были сгруппированы в кластер 2 (n=393). Из них 81% имели атопию согласно тесту Phadiator, при этом средний возраст начала астмы составлял 15 лет. 28% пациентов были сгруппированы в кластер 3 (n=641). Из них 50% имели атопию согласно тесту Phadiator, при этом средний возраст начала астмы составлял 47 лет. 17% пациентов были сгруппированы в кластер 4 (n=386). Из них 82% имели атопию согласно тесту Phadiator, при этом средний возраст начала астмы составлял 11 лет. 38% пациентов были сгруппированы в кластер 5 (n=861). Из них 55% имели атопию согласно тесту Phadiator, персистирующую обструкцию дыхательных путей, и средний возраст начала астмы составлял 33 года. Данные кластеры образуют отдельные субпопуляции пациентов с отличающимися демографическими данными и исходными клиническими характеристиками (см. **таблицу 2**).

Таблица 2

Демографические данные и исходные клинические характеристики пациентов из SIROCCO/CALIMA в соответствии с распределением по кластерам согласно SARP (все значения количества эозинофилов)

	Раннее начало		Позднее начало	
	Кластер 2 Астма средней степени тяжести с ранним началом (n=393)	Кластер 4 Тяжелая астма с ранним началом (n=386)	Кластер 3 Тяжелая астма с поздним началом (n=641)	Кластер 5 Тяжелая астма с обструкцией (n=861)
Возраст начала астмы [лет]	15 ± 12,0	11 ± 9,4	47 ± 9,4	33 ± 17,0

Продолжительность астмы [лет]	19 ± 12	33 ± 15	10 ± 7	21 ± 15
Пол (женский), %	63	56	63	66
Исходное прогнозируемое значение FEV ₁ в %	73 ± 7,4	59 ± 7,3	66 ± 7,7	43 ± 9,4
Исходное прогнозируемое значение FVC в %	92 ± 11	78 ± 10	82 ± 11	65 ± 12
Исходное значение FEV ₁ /FVC	0,67 ± 0,11	0,63 ± 0,12	0,65 ± 0,10	0,54 ± 0,12
Прогнозируемое значение FEV ₁ в % после введения BD	89 ± 13	74 ± 12	78 ± 12	56 ± 15
Прогнозируемое значение FVC в % после введения BD	102 ± 13	90 ± 12	91 ± 14	77 ± 15
Обратимость FEV ₁	23 ± 18	26 ± 20	18 ± 15	32 ± 30
Применение стероидов, % ^a				
0	0	0	0	0
1	47	36	32	28
2	50	54	58	53
3	3	10	10	19
Применение SABA, % ^b				
0	14	9	16	10
1	47	42	44	35
2	35	42	34	45
3	4	7	6	9
4	0	0	0	0
ВМІ [кг/м ²]	26 ± 6,2	30 ± 7,9	29 ± 5,6	29 ± 6,7
Назальный полипоз (да), %	10	13	20	21
Аллергический ринит (да), %	72	63	49	50
Атопия (да), %	81	82	50	55
Количество эозинофилов в крови [клеток/мкл]	482 ± 403	448 ± 348	471 ± 371	489 ± 412
Балл согласно ACQ-6 (исходный уровень)	2,5 ± 0,86	2,7 ± 0,91	2,6 ± 0,87	2,9 ± 0,95
Число обострений (за последние 12 месяцев)	2,7 ± 1,6	2,7 ± 1,7	2,6 ± 1,6	3,0 ± 1,8

Данные приведены в виде среднего значения ± SD, если не указано иное. P-значения получали с применением критерия Краскела-Уоллиса для количественных переменных и критерия хи-квадрат для категориальных переменных.

^a 0=не применялись, 1=низкие – умеренные дозы ICS, 2= высокие дозы ICS, 3=системные кортикостероиды.

^b 0=не применялись, 1=один раз в месяц, 2=один раз в неделю, 3=один раз в день, 4=более чем один раз в день.

^c Атопия согласно тесту Phadiatop.

[0115] Объединенные пациенты между значениями количества эозинофилов в крови во всех кластерах демонстрировали снижение годовой частоты обострений для бенрализумаба по сравнению с плацебо (см. **фигуру 3** и **таблица 3**).

Таблица 3

Эффекты бенрализумаба (Benra) в отношении годовой частоты обострений (AER) и функции легких по сравнению с плацебо по кластерам согласно SARP (все значения количества эозинофилов)

	Кластер 2. Астма средней степени тяжести с ранним началом (n=393)		
	Плацебо (n=48)	Benra ^a (n=79)	<i>P</i> -значение
Годовая частота обострений	0,82 ± 1,32	0,69 ± 1,46	0,18
ΔFEV ₁ от исходного уровня [л]	0,28 ± 0,48	0,25 ± 0,49	0,29
ΔFVC от исходного уровня [л]	0,05 ± 0,38	0,01 ± 0,4	0,46
	Кластер 4. Тяжелая астма с ранним началом (n=386)		
	Плацебо (n=135)	Benra ^a (n=251)	<i>P</i> -значение
Годовая частота обострений	1,25 ± 1,98	0,91 ± 1,68	0,17
ΔFEV ₁ от исходного уровня [л]	0,22 ± 0,47	0,28 ± 0,52	0,45
ΔFVC от исходного уровня [л]	0,06 ± 0,42	0,07 ± 0,39	0,71
	Кластер 3. Тяжелая астма с поздним началом (n=641)		
	Плацебо (n=197)	Benra ^a (n=444)	<i>P</i> -значение
Годовая частота обострений	1,06 ± 1,73	0,55 ± 1,23	<0,0001
ΔFEV ₁ от исходного уровня [л]	0,04 ± 0,4	0,17 ± 0,38	0,0005
ΔFVC от исходного уровня [л]	0,02 ± 0,45	0,05 ± 0,35	0,47
	Кластер 5. Тяжелая астма с обструкцией (n=861)		
	Плацебо (n=295)	Benra ^a (n=444)	<i>P</i> -значение
Годовая частота обострений	1,73 ± 2,56	0,87 ± 1,43	<0,0001
ΔFEV ₁ от исходного уровня [л]	0,25 ± 0,48	0,41 ± 0,52	<0,0001
ΔFVC от исходного уровня [л]	0,13 ± 0,45	0,27 ± 0,57	0,004

P-значения для всех переменных получали с применением критерия Краскела-Уоллиса.

^a Комбинированные данные для групп лечения бенрализумабом в дозе 30 мг один раз в 4 недели (Q4W) и 30 мг один раз в 8 недель (первые три дозы вводили Q4W).

[0116] Кластеры, ассоциированные с астмой с поздним началом, демонстрировали наиболее высокие показатели снижения годовой частоты обострений. В частности, кластер 3 демонстрировал снижение годовой частоты обострений, составляющее -48% ($p < 0,0001$) и кластер 5 демонстрировал снижение годовой частоты обострений, составляющее -50% ($p < 0,0001$). При дополнительном разделении каждого кластера на подгруппы пациентов с количеством эозинофилов в крови, составляющим 300 клеток/мкл или больше и 300 клеток/мкл или меньше, у пациентов со значениями количества эозинофилов, составляющими 300 клеток/мкл или больше, отмечалось более выраженное снижение годовой частоты обострений (таблица 4).

Таблица 4

Улучшение показателей годовой частоты обострений (AER) и функции легких по кластерам согласно SARP и значениям количества эозинофилов в крови для бенрализумаба^a по сравнению с плацебо

	Кластер 2. Астма средней степени тяжести с ранним началом (n=393)					
	Количество эозинофилов в крови <300 клеток/мкл			Количество эозинофилов в крови \geq 300 клеток/мкл		
	Плацебо (n=48)	Benra (n=79)	P-значение	Плацебо (n=97)	Benra (n=169)	P-значение
Годовая частота обострений	0,99 ± 1,4	0,84 ± 1,5	0,47	0,74 ± 1,3	0,62 ± 1,4	0,27
Δ FEV ₁ от исходного уровня [л]	0,22 ± 0,48	0,24 ± 0,53	0,99	0,31 ± 0,49	0,26 ± 0,47	0,17
Δ FVC от исходного уровня [л]	0,03 ± 0,38	0,02 ± 0,34	0,90	0,05 ± 0,37	0,01 ± 0,43	0,43
	Кластер 4. Тяжелая астма с ранним началом (n=386)					
	Количество эозинофилов в крови <300 клеток/мкл			Количество эозинофилов в крови \geq 300 клеток/мкл		
	Плацебо (n=40)	Benra (n=84)	P-значение	Плацебо (n=95)	Benra (n=167)	P-значение
Годовая частота обострений	1,60 ± 2,5	1,10 ± 2,3	0,08	1,10 ± 1,7	0,83 ± 1,3	0,66
Δ FEV ₁ от исходного уровня [л]	0,21 ± 0,42	0,26 ± 0,57	0,94	0,23 ± 0,49	0,30 ± 0,50	0,35
Δ FVC от исходного уровня [л]	0,06 ± 0,38	0,09 ± 0,52	0,91	0,06 ± 0,44	0,06 ± 0,32	0,57
	Кластер 3. Тяжелая астма с поздним началом (n=641)					
	Количество эозинофилов в крови <300 клеток/мкл			Количество эозинофилов в крови \geq 300 клеток/мкл		
	Плацебо (n=64)	Benra (n=141)	P-значение	Плацебо (n=133)	Benra (n=303)	P-значение

Годовая частота обострений	0,88 ± 1,4	0,74 ± 1,4	0,12	1,10 ± 1,9	0,46 ± 1,2	<0,0001
ΔFEV ₁ от исходного уровня [л]	0,02 ± 0,33	0,08 ± 0,31	0,39	0,05 ± 0,42	0,22 ± 0,40	0,0005
ΔFVC от исходного уровня [л]	0,01 ± 0,51	-0,02 ± 0,32	0,17	0,03 ± 0,42	0,08 ± 0,35	0,07
	Кластер 5. Тяжелая астма с обструкцией (n=861)					
	Количество эозинофилов в крови <300 клеток/мкл			Количество эозинофилов в крови ≥300 клеток/мкл		
	Плацебо (n=99)	Benra (n=172)	P-значение	Плацебо (n=99)	Benra (n=394)	P-значение
Годовая частота обострений	1,60 ± 2,1	0,98 ± 1,5	0,0048	1,80 ± 2,7	0,82 ± 1,4	<0,0001
ΔFEV ₁ от исходного уровня [л]	0,12 ± 0,40	0,19 ± 0,38	0,06	0,31 ± 0,50	0,50 ± 0,55	<0,0001
ΔFVC от исходного уровня [л]	0,02 ± 0,36	0,08 ± 0,38	0,25	0,19 ± 0,48	0,35 ± 0,61	0,008

Данные приведены в виде среднего значения ± SD.

P-значения для всех переменных получали с применением критерия Краскела-Уоллиса.

^a Комбинированные данные для групп лечения бенрализумабом в дозе 30 мг один раз в 4 недели (Q4W) и 30 мг один раз в 8 недель (первые три дозы вводили Q4W).

[0117] Кластер 2, кластер для астмы с ранним началом, демонстрировал снижение годовой частоты обострений, составляющее -24% (p=0,08). Кластер 4, еще один кластер астмы с ранним началом, демонстрировал снижение годовой частоты обострений, составляющее -34% (p=0,28). Кластер 3 и кластер 5 (оба из которых являются кластерами для астмы с поздним началом) демонстрировали снижение годовой частоты обострений, составляющее -57% (p<0,0001) и -53% (p<0,0001) соответственно.

[0118] Показатели улучшения функции легких являлись более высокими для бенрализумаба по сравнению с плацебо в кластерах 3, 4 и 5, при этом поддерживался эффект в отношении ответа после введения бронходилататора (см. **фигуры 4 и 5**). Для кластера 3 (+130 мл; p=0,0005) и кластера 5 (+160 мл; p<0,0001) были продемонстрированы наиболее высокие показатели улучшения FEV₁ для бенрализумаба по сравнению с плацебо от исходного уровня. FEV₁ для кластера 5 повышался на 410 мл по сравнению с исходным уровнем (p<0,0001).

Выводы

[0119] В соответствии с кластерным анализом с применением 11 исходных клинических характеристик, идентифицированных из кластеров согласно SARP,

пациентов с астмой из исследований SIROCCO/CALIMA группировали в кластеры 2, 3, 4 и 5. Большинство пациентов было распределено в кластеры 3 и 5, которые ассоциированы с тяжелой астмой с поздним началом. В то время как лечение бенрализумабом приводило к снижению годовой частоты обострений между всеми кластерами, показатели снижения были более высокими для кластера 3 и кластера 5 (пациенты с заболеванием с поздним началом) по сравнению с кластерами 2 и 4 (заболевание с ранним началом) при оценке между группами на основе исходного количества эозинофилов в крови. Лечение бенрализумабом также улучшало функцию легких до введения бронходилататора, выраженную в виде прогнозируемого значения % FEV₁ и прогнозируемого значения FVC в %, между всеми кластерами, при этом высокие показатели улучшения наблюдались для кластера 5 (пациенты с тяжелым заболеванием с обструкцией дыхательных путей). Вместе с показателями улучшения FVC показатели улучшения FEV₁ (прогнозируемые значения в %) с одновременным поддержанием эффекта в отношении ответа после введения BD позволяют предположить наличие изменений в ремоделировании и/или закупорке слизью дыхательных путей, ведущих к снижению обструкции дыхательных путей. В целом, при стратификации кластеров по исходному количеству эозинофилов в крови показатели улучшения функции легких и частоты обострений после лечения бенрализумабом демонстрировали дополнительное улучшение для пациентов, составляющее 300 клеток/мкл или больше, по сравнению с таковыми, составляющее 300 клеток/мкл или меньше.

[0120] Данное исследование показывает, что усиленный ответ на лечение бенрализумабом, что подтверждалось более высокими показателями снижения AER и улучшением функции легких, наблюдали у пациентов с астмой с поздним началом, относящихся к кластерам 3 и 5 согласно SARP, по сравнению с кластерами 2 и 4 согласно SARP.

[0121] Специалистам в данной области будет понятно или они будут способны определить с применением не более чем рутинного эксперимента наличие множества эквивалентов для конкретных аспектов настоящего изобретения, описанных в данном документе. Подразумевается, что такие эквиваленты охвачены приведенной ниже формулой изобретения.

[0122] В данном документе цитируются различные публикации, раскрытия которых включены посредством ссылки во всей их полноте.

[0123] Хотя вышеизложенное изобретение было довольно подробно описано в качестве иллюстрации и примера для ясности понимания, очевидно, что в пределах

объема прилагаемой формулы изобретения можно вносить определенные изменения и модификации.

ФОРМУЛА ИЗОБРЕТЕНИЯ

1. Способ лечения пациента с астмой с поздним началом, включающий введение указанному пациенту терапевтически эффективного количества бенрализумаба или его антигенсвязывающего фрагмента.
2. Способ лечения пациента с астмой, которая относится к клиническому кластеру 3 или 5 согласно Научно-исследовательской программе по изучению тяжелой бронхиальной астмы (SARP), включающий введение указанному пациенту терапевтически эффективного количества бенрализумаба или его антигенсвязывающего фрагмента.
3. Способ снижения годовой частоты обострений (AER) у пациента с астмой с поздним началом, включающий введение указанному пациенту терапевтически эффективного количества бенрализумаба или его антигенсвязывающего фрагмента, при этом введение обеспечивает снижение AER у пациента.
4. Способ снижения AER у пациента с астмой, которая относится к клиническому кластеру 3 согласно SARP, включающий введение указанному пациенту терапевтически эффективного количества бенрализумаба или его антигенсвязывающего фрагмента, при этом введение обеспечивает снижение AER у пациента.
5. Способ снижения AER у пациента с астмой, которая относится к клиническому кластеру 5 согласно SARP, включающий введение указанному пациенту терапевтически эффективного количества бенрализумаба или его антигенсвязывающего фрагмента, при этом введение обеспечивает снижение AER у пациента.
6. Способ по любому из пп. 3–5, где AER снижается на по меньшей мере 45% по сравнению с таковой для пациента, которому не вводили бенрализумаб или его антигенсвязывающий фрагмент.
7. Способ по п. 6, где AER снижается на по меньшей мере 50% по сравнению с таковой для пациента, которому не вводили бенрализумаб или его антигенсвязывающий фрагмент.
8. Способ улучшения функции легких у пациента с астмой с поздним началом, включающий введение указанному пациенту терапевтически эффективного количества бенрализумаба или его антигенсвязывающего фрагмента.

9. Способ улучшения функции легких у пациента с астмой, которая относится к клиническому кластеру 3 согласно SARP, включающий введение указанному пациенту терапевтически эффективного количества бенрализумаба или его антигенсвязывающего фрагмента.

10. Способ улучшения функции легких у пациента с астмой, которая относится к клиническому кластеру 5 согласно SARP, включающий введение указанному пациенту терапевтически эффективного количества бенрализумаба или его антигенсвязывающего фрагмента.

11. Способ по любому из пп. 8–10, где улучшение функции легких измеряют в виде повышения объема форсированного выдоха в процентах за 1 секунду (FEV_1) у пациента по сравнению с FEV_1 у пациента до введения.

12. Способ по п. 11, где FEV_1 представляет собой FEV_1 до введения бронходилататора (BD).

13. Способ по п. 12, где FEV_1 до введения BD повышается на по меньшей мере 6%.

14. Способ по п. 12, где FEV_1 до введения BD повышается на по меньшей мере 14%.

15. Способ по п. 11, где FEV_1 представляет собой FEV_1 после введения бронходилататора (BD).

16. Способ по п. 15, где FEV_1 после введения BD повышается на по меньшей мере 2%.

17. Способ по п. 15, где FEV_1 после введения BD повышается на по меньшей мере 10%.

18. Способ по любому из пп. 8–17, где улучшение функции легких измеряют в виде повышения прогнозируемой форсированной жизненной емкости легких (FVC) в процентах у пациента по сравнению с FVC у пациента до введения.

19. Способ по п. 18, где FVC представляет собой FVC до введения бронходилататора (BD).

20. Способ по п. 19, где FVC до введения BD повышается на по меньшей мере 6%.

21. Способ по п. 19, где FVC до введения BD повышается на по меньшей мере 12%.

22. Способ по п. 18, где FVC представляет собой FVC после введения BD.
23. Способ по п. 22, где FVC после введения BD повышается на по меньшей мере 1%.
24. Способ по п. 22, где FVC после введения BD повышается на по меньшей мере 7%.
25. Способ по любому из пп. 1–24, где клинический кластер согласно SARP для астмы пациента был определен до введения.
26. Способ по любому из пп. 1–24, дополнительно включающий определение клинического кластера согласно SARP для астмы пациента до введения.
27. Способ по любому из п. 2, пп. 4–7 и пп. 9–26, где определение клинического кластера согласно SARP основано на возрасте начала астмы, FEV₁ до введения BD и FEV₁ после введения BD.
28. Способ по любому из пп. 1–4, пп. 6–9 и пп. 11–27, где возраст начала астмы у пациента составляет $47 \pm 9,4$ года, исходное значение FEV₁ составляет $66 \pm 7,7\%$, и максимальное значение FEV₁ после введения BD составляет $78 \pm 12\%$.
29. Способ по любому из пп. 1–3, пп. 5–8 и пп. 10–27, где возраст начала астмы у пациента составляет $33 \pm 17,0$ года, исходное значение FEV₁ составляет $43 \pm 9,4\%$, и максимальное значение FEV₁ после введения BD составляет $56 \pm 15\%$.
30. Способ по любому из п. 2, пп. 4–7 и пп. 9–26, где определение клинического кластера согласно SARP основано на FEV₁, FVC, FEV₁/FVC, максимальном значении FEV₁ после введения BD, максимальном значении FVC после введения BD, процентном изменении FEV₁ после введения BD, возрасте начала астмы, продолжительности астмы, поле пациента, частоте применения β 2-агониста и дозировке ингаляционного кортикостероида (ICS).
31. Способ по любому из пп. 1–4, пп. 6–9 и пп. 11–26, где
возраст начала астмы составляет $47 \pm 9,4$ года;
исходное значение FEV₁ у пациента составляет $66 \pm 7,7\%$;
исходное значение FVC у пациента составляет $82 \pm 11\%$;
исходное значение FEV₁/FVC у пациента составляет $0,65 \pm 0,10$;
максимальное значение FEV₁ у пациента после введения BD составляет $78 \pm 12\%$;
максимальное значение % FVC у пациента после введения BD составляет $91 \pm 14\%$;
изменение FEV₁ у пациента после введения BD составляет $0,22 \pm 0,40$, и/или

продолжительность астмы составляет 10 ± 7 лет.

32. Способ по любому из пп. 1–3, пп. 5–8 и пп. 10–26, где

возраст начала астмы составляет $33 \pm 17,0$;

исходное значение FEV_1 у пациента составляет $43 \pm 9,4$;

исходное значение FVC у пациента составляет $65 \pm 12\%$;

исходное значение FEV_1/FVC у пациента составляет $0,54 \pm 0,12$;

максимальное значение FEV_1 у пациента после введения BD составляет $56 \pm 15\%$;

максимальное значение $\% FVC$ у пациента после введения BD составляет $77 \pm 15\%$;

изменение FEV_1 у пациента после введения BD составляет $0,50 \pm 0,55$, и/или

продолжительность астмы составляет 21 ± 15 лет.

33. Способ по любому из пп. 1–32, где до введения пациент имеет исходное количество эозинофилов в крови, составляющее 300 клеток/мкл или больше.

34. Способ по любому из пп. 1–33, где значения AER , FEV_1 и FVC у пациента улучшаются по сравнению с таковыми для пациентов, которым не вводили бенрализумаб или его антигенсвязывающий фрагмент.

35. Способ по любому из пп. 1–34, где указанный пациент имеет тяжелую астму.

36. Способ по п. 33, где тяжелая астма характеризуется необходимостью в лечении с применением высоких доз ICS и/или лечении с непрерывным или почти непрерывным применением пероральных кортикостероидов (OC); а также двумя или более из следующих критериев: необходимости дополнительного ежедневного лечения с применением контролирующего лекарственного средства; наличия симптомов астмы, требующих применения β_2 -агонистов короткого действия ($SABA$) ежедневно или почти ежедневно; персистирующей обструкции дыхательных путей; одного или нескольких визитов в отделение неотложной помощи по поводу астмы в год; трех или более курсов пульс-терапии пероральными стероидами в год; быстрого ухудшения при снижении на 25% или меньше дозы перорального или ингаляционного кортикостероида и/или наличия почти летального события, связанного с астмой, в прошлом.

37. Способ по любому из пп. 1–36, где бенрализумаб или его антигенсвязывающий фрагмент вводят в количестве приблизительно 30 мг на дозу.

38. Способ по любому из пп. 1–37, включающий введение по меньшей мере двух доз бенрализумаба или его антигенсвязывающего фрагмента пациенту.

39. Способ по любому из пп. 1–38, где бенрализумаб или его антигенсвязывающий фрагмент вводят один раз в четыре недели или один раз в восемь недель.

40. Способ по любому из пп. 1–38, где бенрализумаб или его антигенсвязывающий фрагмент вводят один раз в четыре недели.

41. Способ по любому из пп. 1–38, где бенрализумаб или его антигенсвязывающий фрагмент вводят один раз в четыре недели в течение двенадцати недель, а затем один раз в восемь недель.

42. Способ по любому из пп. 1–41, где бенрализумаб или его антигенсвязывающий фрагмент вводят парентерально.

43. Способ по п. 42, где бенрализумаб или его антигенсвязывающий фрагмент вводят подкожно.

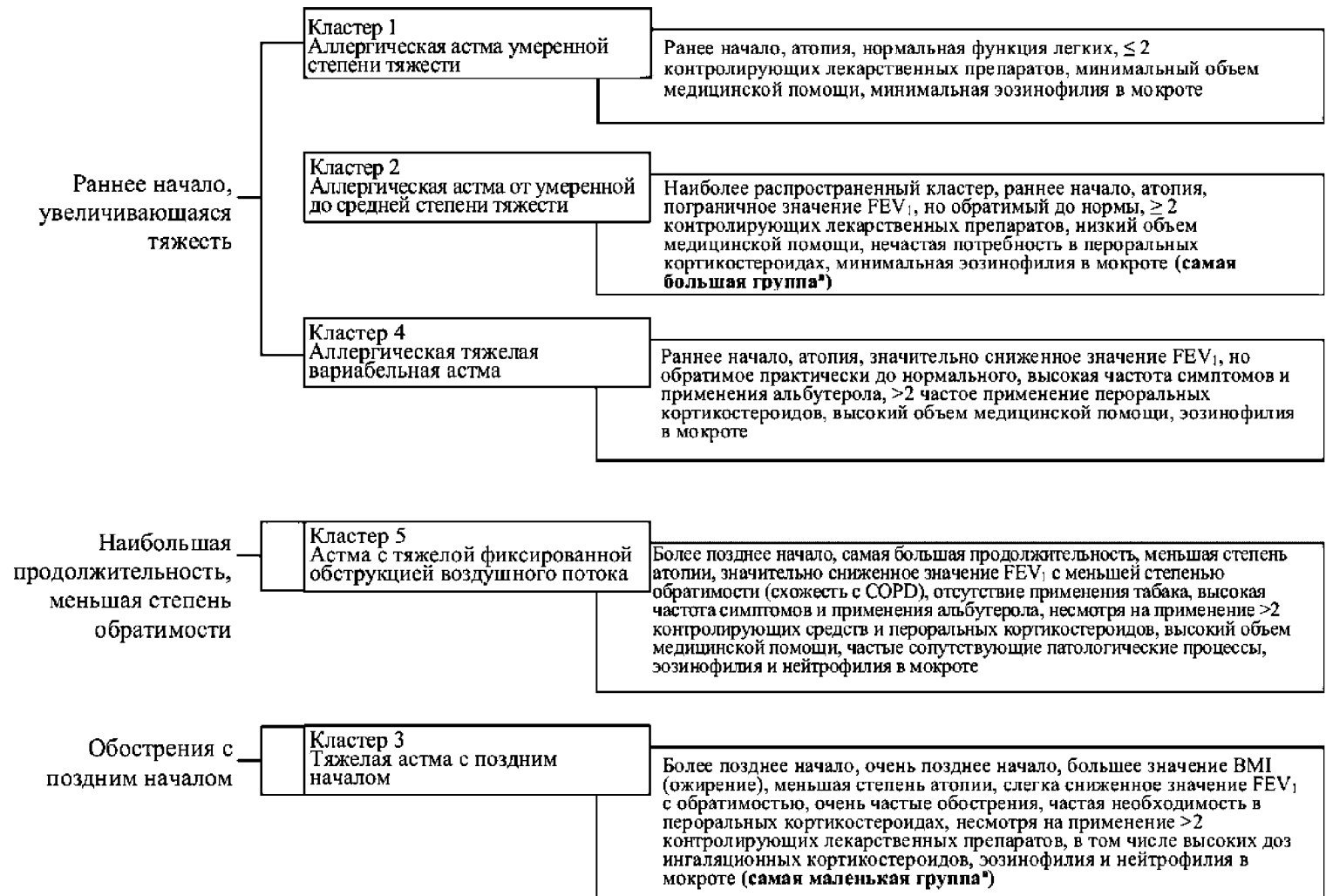
44. Способ по любому из пп. 1–43, где бенрализумаб или его антигенсвязывающий фрагмент вводят в качестве дополнения к терапии кортикостероидами и/или терапии В₂-агонистами короткого или длительного действия.

45. Способ по любому из пп. 1–44, где балл согласно опроснику по контролю над астмой у пациента составляет по меньшей мере 1,5 до введения бенрализумаба или его антигенсвязывающего фрагмента.

46. Способ прогнозирования ответа на терапию с применением бенрализумаба или его антигенсвязывающего фрагмента у пациента с астмой, при этом способ включает определение клинического кластера астмы согласно SARP до введения бенрализумаба или его антигенсвязывающего фрагмента.

47. Способ по п. 46, включающий прогнозирование усиленного ответа на бенрализумаб или его антигенсвязывающий фрагмент, если определено, что клинический кластер согласно SARP представляет собой кластер 3 или кластер 5.

48. Способ по п. 46 или п. 47, дополнительно включающий введение бенрализумаба или его антигенсвязывающего фрагмента пациенту, если определено, что клинический кластер астмы у пациента согласно SARP представляет собой кластер 3 или кластер 5.

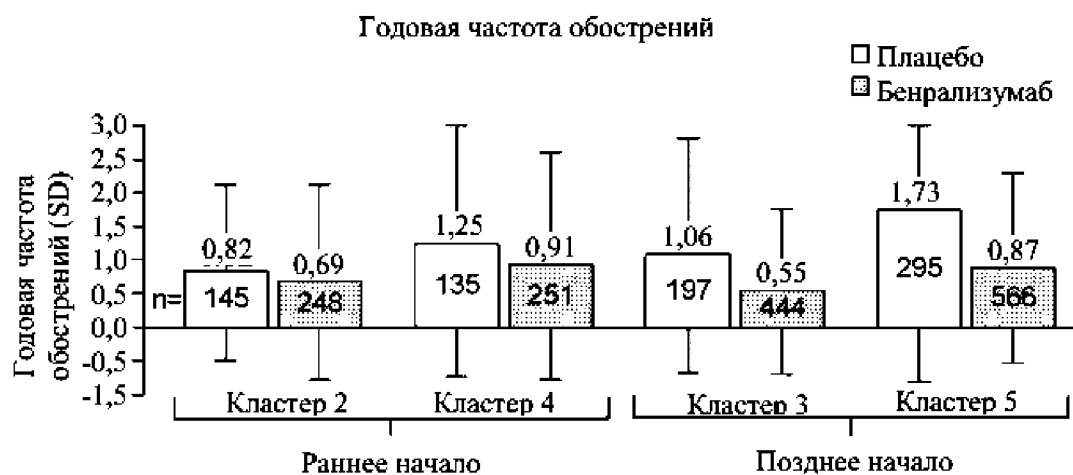


*Обозначения самой большой и маленькой группы основаны на основном анализе согласно SARP.

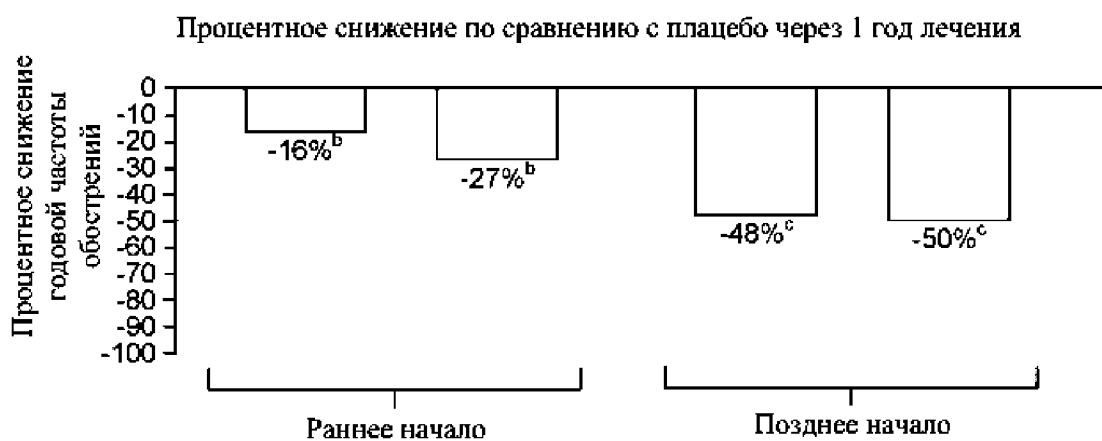
ФИГ. 1



ФИГ. 2



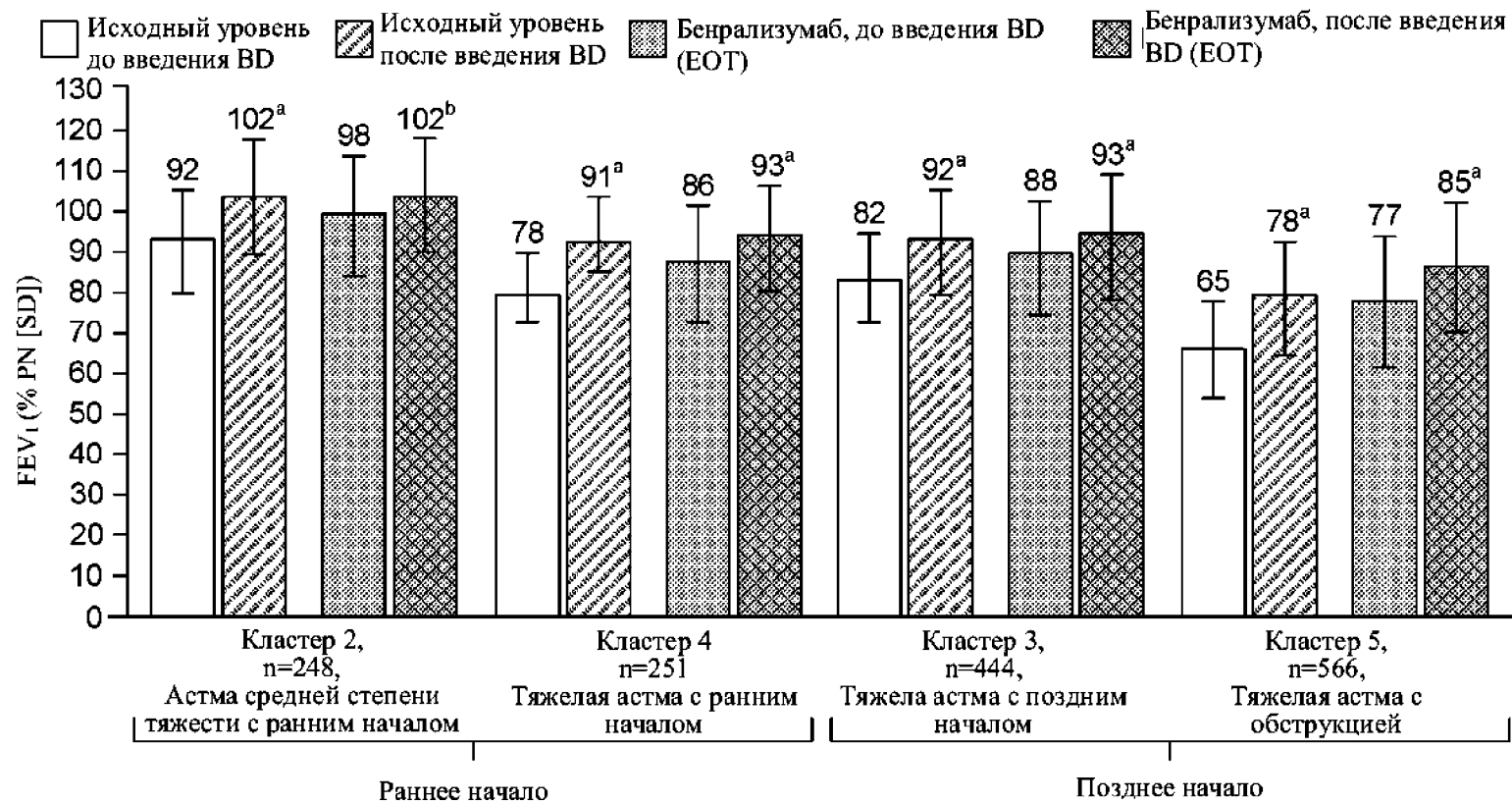
ФИГ. 3А



ФИГ. 3В



ФИГ. 4



^a Рассчитанное с помощью критерия Краскела-Уоллиса $p < 0,0001$

ФИГ. 5