

(19)



Евразийское
патентное
ведомство

(21) 202293228 (13) A1

(12) ОПИСАНИЕ ИЗОБРЕТЕНИЯ К ЕВРАЗИЙСКОЙ ЗАЯВКЕ

(43) Дата публикации заявки
2023.03.06

(51) Int. Cl. C07K 16/16 (2006.01)
A61P 37/08 (2006.01)
A61K 39/395 (2006.01)
A61K 39/00 (2006.01)

(22) Дата подачи заявки
2021.06.30

(54) СПОСОБЫ ЛЕЧЕНИЯ АЛЛЕРГИИ С ПРИМЕНЕНИЕМ АНТИТЕЛ К Bet v 1

(31) 63/047,126; 63/129,253

(72) Изобретатель:

(32) 2020.07.01; 2020.12.22

Атанасио Аманда, Херман Гари,
О'Брайен Меган П., Оренго
Джейми М., Перли Лора (US)

(33) US

(86) PCT/US2021/039945

(87) WO 2022/006305 2022.01.06

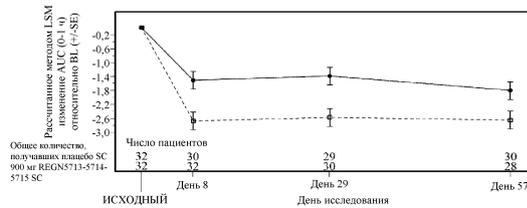
(74) Представитель:

(71) Заявитель:

РЕГЕНЕРОН ФАРМАСЬЮТИКАЛЗ,
ИНК. (US)

Джермакян Р.В., Угрюмов В.М.,
Гизатуллина Е.М., Строкова О.В.,
Костюшенкова М.Ю., Гизатуллин
Ш.Ф. (RU)

(57) В настоящем изобретении представлены способы лечения, предупреждения или снижения выраженности одного или более симптомов аллергии на березу или аллергического заболевания у субъекта, осуществляемые путем введения субъекту антитела или его антигенсвязывающего фрагмента, которые связывают Bet v 1, или смеси антител или их антигенсвязывающих фрагментов, которые связывают Bet v 1.



TNSS = показатель по шкале общей оценки назальных симптомов, NAC = назальная аллергенная провокация
Расчитанное методом наименьших квадратов среднее изменение AUC, представленное с поправкой на значение AUC на исходном уровне

A1

202293228

202293228

A1

СПОСОБЫ ЛЕЧЕНИЯ АЛЛЕРГИИ С ПРИМЕНЕНИЕМ АНТИТЕЛ К ВЕТ V 1

ОБЛАСТЬ ТЕХНИКИ, К КОТОРОЙ ОТНОСИТСЯ ИЗОБРЕТЕНИЕ

[001] Настоящее изобретение относится к применению антител человека, которые связываются с Vet v 1, для лечения или предупреждения аллергических реакций и аллергических заболеваний у субъекта, нуждающегося в этом.

ПЕРЕЧЕНЬ ПОСЛЕДОВАТЕЛЬНОСТЕЙ

[002] Копия перечня последовательностей подана одновременно с описанием в электронном виде через EFS-Web в виде перечня последовательностей в формате ASCII под названием 10821WO01_Sequence_Listing_ST25, который был создан 30 июня 2021 г. и имеет размер приблизительно 32 килобайта. Перечень последовательностей, содержащийся в данном документе формата ASCII, является частью описания и включен в данный документ посредством ссылки во всей своей полноте.

УРОВЕНЬ ТЕХНИКИ

[003] Аллергический ринит (AR) представляет собой аллергическое заболевание, характеризующееся одним или более симптомами, включающими чихание, зуд, заложенность носа и ринорею, а также часто включает такие симптомы, как утомляемость, недомогание, раздражительность и, возможно, нейрокогнитивный дефицит. Также часто встречается конъюнктивит, который отмечается примерно у 65% лиц с AR (Rosario and Bielory, *Current Opinion in Allergy and Clinical Immunology* 2011, 11:471-476). Аллергическим ринитом страдают примерно 100 миллионов человек в Европе, и при этом заболеваемость растет (Wallace et al, *Journal of Allergy and Clinical Immunology* 2008, 122:S1-84). У людей с AR может иметься аллергия на виды пыльцы, плесени, пылевых клещей и/или перхоть животных. Диагноз AR подтверждается положительным анамнезом и наличием признаков опосредованного иммуноглобулином E (IgE) воспаления, определенного либо по аллерген-специфическому положительному результату кожного прик-теста (SPT) и/или по положительному результату аллерген-специфического теста на антитела класса IgE.

[004] В Европе и Соединенных Штатах Америки клинически значимой сенсibilизацией к березе страдают приблизительно от 20% до 30% населения с

аллергией (см., например, Pablos et al, *Current Allergy and Asthma Reports* 2016, 16:31). Пыльца березы содержит смесь аллергенных и неаллергенных белков; причем Bet v 1 является наиболее распространенным аллергенным белком пыльцы (Erler et al, *Proteomics* 2011 11:1486-1498; Schenk et al, *Journal of Proteomics* 2011, 74:1290-1300). Уровни сенсибилизации к Bet v 1 среди индивидуумов с аллергией на березу достигают более чем 95%. Обычно не наблюдается проникновения пыльцевых зерен в нижние дыхательные пути ввиду большего размера частиц (более 5 мкм), и они преимущественно влияют на проявление носовых и глазных симптомов. Однако нередко возникают кашель и хрипы, и при этом они ассоциированы с вдыхаемыми концентрациями Bet v 1, обнаруживаемыми в атмосфере, что позволяет предположить, что фрагменты пыльцы могут проникать в нижние дыхательные пути и усугублять астму (см., например, Taylor et al, *Clinical and Experimental Allergy* 2004, 34:1591-1596; Taylor et al, *International Archives of Allergy and Immunology* 2007, 144:162-170). Более того, воздействие пыльцы в середине весны ассоциировано с увеличением использования безрецептурных лекарственных препаратов от ринита и пиком посещений отделений неотложной помощи, связанных с астмой; при этом наиболее сильные взаимосвязи наблюдаются для детей в возрасте от 5 до 17 лет с аллергией на пыльцу березы, дуба, бука и ясеня (Ito et al, *Environmental Health: A Global Access Science Source* 2015, 14:71). До 70% людей с аллергией на пыльцу также испытывают реакции в ротовой полости на определенные свежие фрукты, овощи и орехи, а именно синдром оральной аллергии (OAS), также известный как пищевая аллергия, ассоциированная с пылью. Синдром оральной аллергии не является отдельной формой пищевой аллергии, а возникает ввиду перекрестно реагирующих эпитопов, присутствующих в пыльце и сопутствующих продуктах; при этом симптомы синдрома оральной аллергии обычно проявляются в виде зуда, затрагивающего губы, рот и горло, но потенциально могут предусматривать отек губ и языка и ангионевротический отек (Bucher et al, *Allergy* 2004, 59:1272-1276), что заставляет людей избегать этих свежих фруктов, овощей и орехов.

[005] Рекомендации по лечению AR включают избегание аллергенов, лекарственные препараты, обеспечивающие кратковременное облегчение симптомов, такие как антигистаминные средства и интраназальные кортикостероиды, а также

аллергенспецифическую иммунотерапию (SIT). Несмотря на широкое применение антигистаминных средств и интраназальных кортикостероидов, вплоть до приблизительно половины страдающих AR отмечают плохой или лишь частичный контроль симптомов и кратковременное улучшение самочувствия (см., например, Wallace et al, *Current Opinion in Allergy and Clinical Immunology* 2017, 17:286-294; Wei, *Biomedicine & Pharmacotherapy* 2016, 83:989-997). Специфическая иммунотерапия показана, когда симптомы AR от умеренной до тяжелой степени тяжести сохраняются, несмотря на применение антигистаминных средств и интраназальных кортикостероидов. Хотя применение аллергенспецифической SIT хорошо зарекомендовало себя как в виде вводимого подкожно средства иммунотерапии (SCIT), так и в виде таблеток или капель для сублингвальной иммунотерапии (SLIT), у SIT имеется множество ограничений. Например, эффективность SIT является умеренной, приводя к улучшению в отношении аллергических симптомов на величину от приблизительно 20% до 30% у людей, закончивших прохождение курса лечения, по сравнению с теми, кто принимает плацебо, и может потребоваться по меньшей мере 3 года, чтобы вызвать иммунную толерантность (см., например, Nolte et al, *Journal of Allergy and Clinical Immunology* 2016, 138:1631-1638). Кроме того, эффективность SIT требует строгого соблюдения режима лечения для предупреждения симптомов ринита при воздействии аллергена. Побочные эффекты SCIT возникают у от 40% до 50% пациентов и варьируются от легких реакций (например, отек, реакция в месте инъекции, аллергическая реакция *de novo* и крапивница) до угрожающих жизни реакций (например, обострение астмы и анафилаксия) (см., например, Frew, *Journal of Allergy and Clinical Immunology* 2010, 125:S306-313). Кроме того, астма является основным фактором риска развития угрожающих жизни системных реакций на SCIT, и поэтому астма от умеренной до тяжелой степени тяжести является противопоказанием для применения SCIT. Соответственно, сохраняется потребность в безопасных и эффективных средствах терапии для лечения людей, у которых имеются виды аллергии.

СУЩНОСТЬ ИЗОБРЕТЕНИЯ

[006] В одном аспекте представлены способы лечения аллергии на березу у субъекта. В некоторых вариантах осуществления способ включает введение субъекту одной или более фармацевтических композиций, содержащих

(a) первое антитело к Bet v 1 или его антигенсвязывающий фрагмент, где первое антитело к Bet v 1 содержит определяющую комплементарность область тяжелой цепи (HCDR) 1, содержащую аминокислотную последовательность под SEQ ID NO:2, HCDR2, содержащую аминокислотную последовательность под SEQ ID NO:3, HCDR3, содержащую аминокислотную последовательность под SEQ ID NO:4, определяющую комплементарность область легкой цепи (LCDR) 1, содержащую аминокислотную последовательность под SEQ ID NO:6, LCDR2, содержащую аминокислотную последовательность под SEQ ID NO:7, и LCDR3, содержащую аминокислотную последовательность под SEQ ID NO:8; и/или

(b) второе антитело к Bet v 1 или его антигенсвязывающий фрагмент, где второе антитело к Bet v 1 содержит HCDR1, содержащую аминокислотную последовательность под SEQ ID NO:12, HCDR2, содержащую аминокислотную последовательность под SEQ ID NO:13, HCDR3, содержащую аминокислотную последовательность под SEQ ID NO:14, LCDR1, содержащую аминокислотную последовательность под SEQ ID NO:16, LCDR2, содержащую аминокислотную последовательность под SEQ ID NO:17, и LCDR3, содержащую аминокислотную последовательность под SEQ ID NO:18; и/или

(c) третье антитело к Bet v 1 или его антигенсвязывающий фрагмент, где третье антитело к Bet v 1 содержит HCDR1, содержащую аминокислотную последовательность под SEQ ID NO:22, HCDR2, содержащую аминокислотную последовательность под SEQ ID NO:23, HCDR3, содержащую аминокислотную последовательность под SEQ ID NO:24, LCDR1, содержащую аминокислотную последовательность под SEQ ID NO:26, LCDR2, содержащую аминокислотную последовательность под SEQ ID NO:27, и LCDR3, содержащую аминокислотную последовательность под SEQ ID NO:28.

[007] В другом аспекте представлены способы уменьшения выраженности одного или более симптомов аллергической реакции на аллерген представителя *Fagales* у субъекта. В некоторых вариантах осуществления способ включает введение субъекту одной или более фармацевтических композиций, содержащих

(a) первое антитело к Bet v 1 или его антигенсвязывающий фрагмент, где первое антитело к Bet v 1 содержит HCDR1, содержащую аминокислотную последовательность под SEQ ID NO:2, HCDR2, содержащую аминокислотную последовательность под SEQ ID NO:3, HCDR3, содержащую аминокислотную последовательность под SEQ ID NO:4, LCDR1, содержащую аминокислотную последовательность под SEQ ID NO:6, LCDR2, содержащую аминокислотную последовательность под SEQ ID NO:7, и LCDR3, содержащую аминокислотную последовательность под SEQ ID NO:8; и/или

(b) второе антитело к Bet v 1 или его антигенсвязывающий фрагмент, где второе антитело к Bet v 1 содержит HCDR1, содержащую аминокислотную последовательность под SEQ ID NO:12, HCDR2, содержащую аминокислотную последовательность под SEQ ID NO:13, HCDR3, содержащую аминокислотную последовательность под SEQ ID NO:14, LCDR1, содержащую аминокислотную последовательность под SEQ ID NO:16, LCDR2, содержащую аминокислотную последовательность под SEQ ID NO:17, и LCDR3, содержащую аминокислотную последовательность под SEQ ID NO:18; и/или

(c) третье антитело к Bet v 1 или его антигенсвязывающий фрагмент, где третье антитело к Bet v 1 содержит HCDR1, содержащую аминокислотную последовательность под SEQ ID NO:22, HCDR2, содержащую аминокислотную последовательность под SEQ ID NO:23, HCDR3, содержащую аминокислотную последовательность под SEQ ID NO:24, LCDR1, содержащую аминокислотную последовательность под SEQ ID NO:26, LCDR2, содержащую аминокислотную последовательность под SEQ ID NO:27, и LCDR3, содержащую аминокислотную последовательность под SEQ ID NO:28.

[008] В некоторых вариантах осуществления аллерген представителя *Fagales* представляет собой Bet v 1. В некоторых вариантах осуществления субъект является

сенсibilизированным к Bet v 1 и к по меньшей мере одному другому аллергену представителя Fagales. В некоторых вариантах осуществления по меньшей мере один другой аллерген представителя Fagales представляет собой аллерген ольхи, лещины, дуба, граба, хмелеграба, бука, каштана, ореха лещины или яблони.

[009] В другом аспекте представлены способы лечения субъекта, у которого имеется сезонная или круглогодичная аллергия, ассоциированная с березой и перекрестно реагирующими видами пыльцы. В некоторых вариантах осуществления у субъекта имеется сезонная аллергия со степенью тяжести от умеренной до тяжелой или круглогодичная аллергия со степенью тяжести от умеренной до тяжелой. В некоторых вариантах осуществления способ включает введение субъекту одной или более фармацевтических композиций, содержащих

(a) первое антитело к Bet v 1 или его антигенсвязывающий фрагмент, где первое антитело к Bet v 1 содержит HCDR1, содержащую аминокислотную последовательность под SEQ ID NO:2, HCDR2, содержащую аминокислотную последовательность под SEQ ID NO:3, HCDR3, содержащую аминокислотную последовательность под SEQ ID NO:4, LCDR1, содержащую аминокислотную последовательность под SEQ ID NO:6, LCDR2, содержащую аминокислотную последовательность под SEQ ID NO:7, и LCDR3, содержащую аминокислотную последовательность под SEQ ID NO:8; и/или

(b) второе антитело к Bet v 1 или его антигенсвязывающий фрагмент, где второе антитело к Bet v 1 содержит HCDR1, содержащую аминокислотную последовательность под SEQ ID NO:12, HCDR2, содержащую аминокислотную последовательность под SEQ ID NO:13, HCDR3, содержащую аминокислотную последовательность под SEQ ID NO:14, LCDR1, содержащую аминокислотную последовательность под SEQ ID NO:16, LCDR2, содержащую аминокислотную последовательность под SEQ ID NO:17, и LCDR3, содержащую аминокислотную последовательность под SEQ ID NO:18; и/или

(c) третье антитело к Bet v 1 или его антигенсвязывающий фрагмент, где третье антитело к Bet v 1 содержит HCDR1, содержащую аминокислотную последовательность под SEQ ID NO:22, HCDR2, содержащую аминокислотную

последовательность под SEQ ID NO:23, HCDR3, содержащую аминокислотную последовательность под SEQ ID NO:24, LCDR1, содержащую аминокислотную последовательность под SEQ ID NO:26, LCDR2, содержащую аминокислотную последовательность под SEQ ID NO:27, и LCDR3, содержащую аминокислотную последовательность под SEQ ID NO:28.

[010] Применительно к способам, раскрытым в данном документе, в некоторых вариантах осуществления фармацевтическая композиция содержит первое антитело к Bet v 1. В некоторых вариантах осуществления фармацевтическая композиция содержит второе антитело к Bet v 1. В некоторых вариантах осуществления фармацевтическая композиция содержит третье антитело к Bet v 1. В некоторых вариантах осуществления фармацевтическая композиция содержит первое антитело к Bet v 1 и второе антитело к Bet v 1. В некоторых вариантах осуществления фармацевтическая композиция содержит первое антитело к Bet v 1 и третье антитело к Bet v 1. В некоторых вариантах осуществления фармацевтическая композиция содержит второе антитело к Bet v 1 и третье антитело к Bet v 1. В некоторых вариантах осуществления фармацевтическая композиция содержит первое антитело к Bet v 1, второе антитело к Bet v 1 и третье антитело к Bet v 1.

[011] В некоторых вариантах осуществления антитела к Bet v 1 представлены в одной фармацевтической композиции. В некоторых вариантах осуществления антитела к Bet v 1 представлены в более чем одной фармацевтической композиции, например, каждое антитело к Bet v 1 в отдельной фармацевтической композиции.

[012] В некоторых вариантах осуществления фармацевтическая(-ие) композиция(-ии) содержит(-ат) антитело или антитела к Bet v 1 (например, каждое из первого антитела к Bet v 1, второго антитела к Bet v 1 и третьего антитела к Bet v 1) в независимо выбранной дозе от приблизительно 5 мг до приблизительно 500 мг. В некоторых вариантах осуществления фармацевтическая(-ие) композиция(-ии) содержит(-ат) антитело или антитела к Bet v 1 (например, каждое из первого антитела к Bet v 1, второго антитела к Bet v 1 и третьего антитела к Bet v 1) в независимо выбранной дозе приблизительно 50 мг, приблизительно 100 мг, приблизительно 150 мг, приблизительно 200 мг, приблизительно 250 мг, приблизительно 300 мг, приблизительно 350 мг, приблизительно 400 мг, приблизительно 450 мг или

приблизительно 500 мг. В некоторых вариантах осуществления фармацевтическая(-ие) композиция(-ии) содержит(-ат) каждое из первого антитела к Bet v 1, второго антитела к Bet v 1 и третьего антитела к Bet v 1 в дозе приблизительно 50 мг. В некоторых вариантах осуществления фармацевтическая(-ие) композиция(-ии) содержит(-ат) каждое из первого антитела к Bet v 1, второго антитела к Bet v 1 и третьего антитела к Bet v 1 в дозе приблизительно 150 мг. В некоторых вариантах осуществления фармацевтическая(-ие) композиция(-ии) содержит(-ат) каждое из первого антитела к Bet v 1, второго антитела к Bet v 1 и третьего антитела к Bet v 1 в дозе приблизительно 300 мг.

[013] В некоторых вариантах осуществления антитело или антитела к Bet v 1 или фармацевтическую композицию, содержащую антитело или антитела к Bet v 1, вводят подкожно. В некоторых вариантах осуществления антитело или антитела к Bet v 1 или фармацевтическую композицию, содержащую антитело или антитела к Bet v 1, вводят внутривенно.

[014] В некоторых вариантах осуществления вводят однократную дозу антитела или антител к Bet v 1 или фармацевтической композиции, содержащей антитело или антитела к Bet v 1. В некоторых вариантах осуществления антитело или антитела к Bet v 1 или фармацевтическую композицию, содержащую антитело или антитела к Bet v 1, вводят один раз до начала сезона пыления.

[015] В некоторых вариантах осуществления первое антитело к Bet v 1 содержит переменную область тяжелой цепи (HCVR), содержащую аминокислотную последовательность под SEQ ID NO:1, и переменную область легкой цепи (LCVR), содержащую аминокислотную последовательность под SEQ ID NO:5. В некоторых вариантах осуществления первое антитело к Bet v 1 содержит тяжелую цепь, содержащую аминокислотную последовательность под SEQ ID NO:9, и легкую цепь, содержащую аминокислотную последовательность под SEQ ID NO:10.

[016] В некоторых вариантах осуществления второе антитело к Bet v 1 содержит HCVR, содержащую аминокислотную последовательность под SEQ ID NO:11, и LCVR, содержащую аминокислотную последовательность под SEQ ID NO:15. В некоторых вариантах осуществления второе антитело к Bet v 1 содержит

тяжелую цепь, содержащую аминокислотную последовательность под SEQ ID NO:19, и легкую цепь, содержащую аминокислотную последовательность под SEQ ID NO:20.

[017] В некоторых вариантах осуществления третье антитело к Bet v 1 содержит HCVR, содержащую аминокислотную последовательность под SEQ ID NO:21, и LCVR, содержащую аминокислотную последовательность под SEQ ID NO:25. В некоторых вариантах осуществления третье антитело к Bet v 1 содержит тяжелую цепь, содержащую аминокислотную последовательность под SEQ ID NO:29, и легкую цепь, содержащую аминокислотную последовательность под SEQ ID NO:30.

[018] В некоторых вариантах осуществления лечение с помощью фармацевтической композиции обеспечивает

снижение у субъекта показателя по шкале общей оценки назальных симптомов (TNSS);

снижение у субъекта показателя по шкале общей оценки глазных симптомов (TOSS);

снижение у субъекта показателя по шкале общей оценки симптомов (TSS);

снижение у субъекта показателя ежедневной оценки применения лекарственных препаратов (DMS);

снижение у субъекта показателя по комбинированной шкале оценки симптомов и применения лекарственных препаратов (CSMS);

снижение у субъекта среднего диаметра папулы, образовавшейся при проведении кожного прик-теста на сенсibilизацию к пыльце березы (SPT); и/или

увеличение для субъекта количества дней хорошего самочувствия, в течение которых не используются лекарственные препараты неотложной помощи и значение TSS у субъекта составляет 2 или меньше из 18.

[019] В некоторых вариантах осуществления значения TNSS, TOSS, TSS, DMS, CSMS, среднего диаметра папулы, образовавшейся при проведении SPT, и/или число дней хорошего самочувствия измеряют на протяжении по меньшей мере 28, 57, 85 или 113 дней. В некоторых вариантах осуществления значения TNSS, TOSS, TSS,

DMS, CSMS, среднего диаметра папулы, образовавшейся при проведении SPT, и/или число дней хорошего самочувствия измеряют на протяжении сезона пыления березы.

[020] В некоторых вариантах осуществления лечение с помощью фармацевтической композиции обеспечивает уменьшение выраженности симптомов аллергического ринита у субъекта. В некоторых вариантах осуществления лечение с помощью фармацевтической композиции обеспечивает снижение у субъекта значения AUC (0-1 ч) для показателя по шкале общей оценки назальных симптомов (TNSS), определенного после назальной аллергенной провокации (NAC) (например, на по меньшей мере приблизительно 15%, 20%, 25%, 30%, 35%, 40%, 45%, 50% или больше), относительно значения AUC (0-1 ч) для TNSS на исходном уровне, определенного после NAC для субъекта до начала лечения; и/или снижение у субъекта пикового значения TNSS, определенного после NAC (например, на по меньшей мере приблизительно 15%, 20%, 25%, 30%, 35%, 40%, 45%, 50% или больше), относительно пикового значения TNSS на исходном уровне, определенного после NAC для субъекта до начала лечения.

[021] В некоторых вариантах осуществления введение однократной дозы фармацевтической композиции обеспечивает снижение у субъекта значения AUC (0-1 ч) для TNSS, определенного после NAC, на по меньшей мере приблизительно 20% в течение по меньшей мере двух месяцев после введения фармацевтической композиции и/или снижение у субъекта пикового значения TNSS, определенного после NAC, на по меньшей мере приблизительно 25% в течение по меньшей мере двух месяцев после введения фармацевтической композиции.

[022] В некоторых вариантах осуществления лечение с помощью фармацевтической композиции обеспечивает уменьшение выраженности симптомов аллергического конъюнктивита у субъекта. В некоторых вариантах осуществления лечение с помощью фармацевтической композиции обеспечивает снижение у субъекта показателя по шкале общей оценки глазных симптомов (TOSS) (например, на по меньшей мере приблизительно 15%, 20%, 25%, 30%, 35%, 40%, 45%, 50% или больше) относительно значения TOSS на исходном уровне для субъекта до начала лечения и/или снижение у субъекта значения AUC (0-1 ч) для TOSS, определенного после NAC (например, на по меньшей мере приблизительно 15%, 20%, 25%, 30%,

35%, 40%, 45%, 50% или больше), относительно значения AUC (0-1 ч) для TOSS на исходном уровне, определенного после NAC для субъекта до начала лечения.

[023] В некоторых вариантах осуществления лечение с помощью фармацевтической композиции обеспечивает снижение у субъекта показателя по комбинированной шкале оценки симптомов и применения лекарственных препаратов (CSMS) на протяжении сезона пыления березы (например, на по меньшей мере приблизительно 10%, 15%, 20%, 25%, 30%, 35%, 40%, 45%, 50% или больше) относительно значения CSMS на исходном уровне для субъекта до начала лечения или контрольного значения CSMS.

[024] В некоторых вариантах осуществления лечение с помощью фармацевтической композиции обеспечивает улучшение у субъекта пиковой скорости инспираторного носового потока (PNIF) (например, на по меньшей мере приблизительно 25%, 30%, 35%, 40%, 45%, 50%, 55%, 60%, 65%, 70%, 75% или больше) относительно значения PNIF на исходном уровне, определенного для субъекта до начала лечения.

[025] В некоторых вариантах осуществления лечение с помощью фармацевтической композиции обеспечивает снижение у субъекта сенсibilизации к аллергену березы (например, на по меньшей мере приблизительно 30%, 40%, 50%, 60%, 70%, 80%, 90% или больше), как измерено посредством кожного прик-теста (SPT) с использованием экстракта аллергена березы. В некоторых вариантах осуществления введение однократной дозы фармацевтической композиции обеспечивает снижение у субъекта сенсibilизации к аллергену березы на по меньшей мере приблизительно 60% или больше в течение по меньшей мере двух месяцев (например, по меньшей мере трех месяцев, по меньшей мере четырех месяцев, по меньшей мере пяти месяцев или по меньшей мере шести месяцев) после введения фармацевтической композиции.

[026] В некоторых вариантах осуществления субъект, подлежащий лечению, характеризуется исходным уровнем аллерген-специфического IgE в сыворотке крови, составляющим 0,35 кЕдА/л или больше, определенным по отношению к аллергену (например, пыльце березы, аллергену Bet v 1 или аллергену представителя Fagales). В

некоторых вариантах осуществления субъект, подлежащий лечению, характеризуется положительным результатом SPT с использованием аллергена (например, экстракта аллергена березы или аллергена Fagales).

[027] В другом аспекте представлена смесь, содержащая два или более антител к Bet v 1 или их антигенсвязывающих фрагментов, для применения в способе лечения аллергии на березу у субъекта. В некоторых вариантах осуществления способ включает введение смеси, раскрытой в данном документе, нуждающемуся в этом субъекту (например, субъекту, у которого имеется аллергия на березу).

[028] В другом аспекте представлено применение смеси, содержащей два или более антител к Bet v 1 или их антигенсвязывающих фрагментов, в изготовлении лекарственного препарата для применения в способе лечения аллергии на березу у субъекта. В некоторых вариантах осуществления способ включает введение смеси, раскрытой в данном документе, нуждающемуся в этом субъекту (например, субъекту, у которого имеется аллергия на березу).

[029] В другом аспекте представлена смесь, содержащая два или более антител к Bet v 1 или их антигенсвязывающих фрагментов, для применения в способе уменьшения выраженности одного или более симптомов аллергической реакции на аллерген представителя Fagales у субъекта. В некоторых вариантах осуществления способ включает введение смеси, раскрытой в данном документе, нуждающемуся в этом субъекту (например, субъекту, у которого имеется один или более симптомов аллергической реакции на аллерген представителя Fagales).

[030] В другом аспекте представлено применение смеси, содержащей два или более антител к Bet v 1 или их антигенсвязывающих фрагментов, в изготовлении лекарственного препарата для применения в способе уменьшения выраженности одного или более симптомов аллергической реакции на аллерген представителя Fagales у субъекта. В некоторых вариантах осуществления способ включает введение смеси, раскрытой в данном документе, нуждающемуся в этом субъекту (например, субъекту, у которого имеется один или более симптомов аллергической реакции на аллерген представителя Fagales).

[031] В другом аспекте представлена смесь, содержащая два или более антител к Bet v 1 или их антигенсвязывающих фрагментов, для применения в способе лечения субъекта, у которого имеется сезонная или круглогодичная аллергия, ассоциированная с березой и перекрестно реагирующими видами пыльцы. В некоторых вариантах осуществления способ включает введение смеси, раскрытой в данном документе, нуждающемуся в этом субъекту (например, субъекту, у которого имеется сезонная или круглогодичная аллергия, ассоциированная с березой и перекрестно реагирующими видами пыльцы).

[032] В другом аспекте представлено применение смеси, содержащей два или более антител к Bet v 1 или их антигенсвязывающих фрагментов, в изготовлении лекарственного препарата для применения в способе лечения субъекта, у которого имеется сезонная или круглогодичная аллергия, ассоциированная с березой и перекрестно реагирующими видами пыльцы. В некоторых вариантах осуществления способ включает введение смеси, раскрытой в данном документе, нуждающемуся в этом субъекту (например, субъекту, у которого имеется сезонная или круглогодичная аллергия, ассоциированная с березой и перекрестно реагирующими видами пыльцы).

[033] Другие варианты осуществления станут очевидными при рассмотрении следующего подробного описания.

КРАТКОЕ ОПИСАНИЕ ГРАФИЧЕСКИХ МАТЕРИАЛОВ

[034] На фиг. 1 показано, что однократная доза смеси антител к Bet v 1 обеспечивала снижение значения AUC (0-1 ч) для показателя по шкале общей оценки назальных симптомов (TNSS), определенного после назальной аллергенной провокации (NAC), в день 8 (Δ -1,2, $p = 0,001$), день 29 (Δ -1,2, $p = 0,001$) и день 57 (Δ -0,9, $p = 0,024$) после введения дозы по сравнению с плацебо. Представлено рассчитанное методом наименьших квадратов среднее изменение AUC с поправкой на значение AUC на исходном уровне. Окружности = плацебо; квадраты = смесь антител к Bet v 1.

[035] На фиг. 2 показано, что однократная доза смеси антител к Bet v 1 обеспечивала снижение значения AUC (0-1 ч) для TNSS, определенного после NAC, в день 8 (Δ -32%, $p = 0,002$), день 29 (Δ -27%, $p = 0,003$) и день 57 (Δ -19%, $p = 0,053$)

после введения дозы по сравнению с плацебо, что измерено как процентное изменение. Представлено рассчитанное методом наименьших квадратов среднее процентное изменение AUC с поправкой на значение AUC на исходном уровне. Окружности = плацебо; квадраты = смесь антител к Bet v 1.

[036] На фиг. 3 показано, что однократная доза смеси антител к Bet v 1 обеспечивала снижение пикового значения TNSS, определенного после NAC, в день 8 (Δ -35%, $p < 0,001$), день 29 (Δ -29%, $p < 0,001$) и день 57 (Δ -26%, $p = 0,003$) после введения дозы по сравнению с плацебо. Значение TNSS у субъектов оценивали в каждой временной точке проведения процедуры провокации с применением конкретной квалификационной дозы аллергена, которая требовалась пациенту для достижения значения TNSS, составляющего 7 или больше, во время скрининговой провокации на исходном уровне. Окружности = плацебо; квадраты = смесь антител к Bet v 1.

[037] На фиг. 4A показано, что однократная доза смеси антител к Bet v 1 продемонстрировала стойкий ответ в отношении снижения сенсibilизации к аллергену березы, что измерено как процентное изменение относительно значения AUC на исходном уровне для среднего диаметра папулы (мм), образовавшейся при проведении кожного прик-теста, в день 8 (Δ -72%, $p < 0,001$), день 29 (Δ -66%, $p < 0,001$), день 57 (Δ -78%, $p < 0,001$) и день 113 (Δ -74%, $p < 0,001$) по сравнению с плацебо. Окружности = плацебо; квадраты = смесь антител к Bet v 1.

[038] На фиг. 4B показано, что однократная доза смеси антител к Bet v 1 продемонстрировала стойкий ответ в отношении снижения сенсibilизации к аллергену ольхи, что измерено как процентное изменение относительно значения AUC на исходном уровне для среднего диаметра папулы (мм), образовавшейся при проведении кожного прик-теста, в день 8 (Δ -45%, $p < 0,001$), день 29 (Δ -46%, $p < 0,001$), день 57 (Δ -53%, $p < 0,001$) и день 113 (Δ -50%, $p < 0,001$) по сравнению с плацебо. Окружности = плацебо; квадраты = смесь антител к Bet v 1.

[039] На фиг. 5A показано, что однократная доза смеси антител к Bet v 1 обеспечивала снижение значения AUC (0-1 ч) для показателя по шкале общей оценки глазных симптомов (TOSS), определенного после NAC, в день 8 (Δ -0,48, $p = 0,013$),

день 29 (Δ -0,59, $p = 0,007$) и день 57 (Δ -0,30, $p = 0,191$) после введения дозы по сравнению с плацебо. Представлено рассчитанное методом наименьших квадратов среднее изменение AUC с поправкой на значение AUC на исходном уровне. Окружности = плацебо; квадраты = смесь антител к Bet v 1.

[040] На фиг. 5B показано, что однократная доза смеси антител к Bet v 1 обеспечивала снижение значения AUC (0-1 ч) для TOSS, определенного после NAC, в день 8 (Δ -42%, $p < 0,01$), день 29 (Δ -48%, $p < 0,05$) и день 57 (Δ -37%) после введения дозы по сравнению с плацебо, что измерено как процентное изменение. Представлено рассчитанное методом наименьших квадратов среднее процентное изменение AUC с поправкой на значение AUC на исходном уровне. Окружности = плацебо; квадраты = смесь антител к Bet v 1.

[041] На фиг. 6 показано, что однократная доза смеси антител к Bet v 1 улучшала пиковую скорость инспираторного носового потока (PNIF) в день 8 (Δ 32%, $p = 0,092$), день 29 (Δ 47%, $p = 0,017$) и день 57 (Δ 35%, $p = 0,121$) по сравнению с плацебо; при этом статистическая значимость достигалась в день 29. Представлено рассчитанное методом наименьших квадратов среднее процентное изменение AUC с поправкой на значение AUC на исходном уровне. Окружности = плацебо; квадраты = смесь антител к Bet v 1.

[042] На фиг. 7A—7E показано, что значительное подавление ответа базофилов на пыльцу березы, ольхи, лещины и яблони наблюдали у пациентов, получавших лечение смесью антител к Bet v 1, по сравнению с получавшей плацебо группой, при этом не наблюдали подавления ответа с участием базофилов в случае отрицательного контроля, предусматривавшего использование аллергена травянистого растения. (A) Ответаемость базофилов на экстракт пыльцы березы измеряли посредством EC50. Значительное подавление ответа базофилов на аллерген березы наблюдали в получавшей лечение группе ($n = 13$) по сравнению с плацебо, как измерено с помощью значения EC (в дни 8, 57 все $p < 0,001$; в день 113 $p < 0,01$). (B) Ответаемость базофилов на экстракт пыльцы ольхи измеряли посредством EC50. Значительное подавление ответа базофилов на аллерген ольхи наблюдали в получавшей лечение группе ($n = 13$) по сравнению с плацебо ($n = 13$), как измерено по процентному изменению значения EC50 относительно

исходного уровня (в дни 8, 57, 113 все $p < 0,001$). (C) Ответчаемость базофилов на экстракт пыльцы лещины измеряли посредством EC50. Значительное подавление ответчаемости базофилов на аллерген лещины наблюдали в получавшей лечение группе ($n = 13$) по сравнению с плацебо ($n = 13$), как измерено по процентному изменению значения EC50 относительно исходного уровня (в день 8 $p < 0,001$, в день 57 $p = 0,01$). (D) Ответчаемость базофилов на экстракт пыльцы яблони измеряли посредством EC50. Значительное подавление ответчаемости базофилов на аллерген яблони наблюдали в получавшей лечение группе ($n = 13$) по сравнению с плацебо ($n = 13$), как измерено по процентному изменению значения EC50 относительно исходного уровня (в день 8 $p < 0,01$; в дни 57 и 113 $p < 0,05$). (E) Ответчаемость базофилов на экстракт пыльцы трав измеряли посредством EC50.

[043] На фиг. 8 показана корреляция между подавлением активации базофилов (значение EC50) и снижением показателей кожного прик-теста (SPT) у пациентов, получавших лечение смесью антител к Bet v 1. Обратные корреляции наблюдали между EC50 согласно результатам ВАТ для аллергена березы и процентным изменением AUC для результатов SPT (средний диаметр папулы) с аллергеном березы в день 8 ($r = -0,6$, $p = 0,04$) и день 57 ($r = -0,57$, $p = 0,04$). Для субъектов, получавших плацебо, значимой корреляции не наблюдали.

[044] На фиг. 9А—9В показана корреляция между подавлением активации базофилов (значение EC50) и ответом согласно TNSS (процентное изменение $AUC_{(0-1 \text{ ч})}$ для TNSS) у пациентов, получавших лечение смесью антител к Bet v 1. (A) Статистически значимую обратную корреляцию значения EC50 и %-ного улучшения $AUC_{(0-1 \text{ ч})}$ для TNSS наблюдали в день 8 ($r = -0,71$, $p = 0,0095$). Для субъектов, получавших плацебо, значимой корреляции не наблюдали. (B) Анализ респондеров в получавшей активное лечение группе (снижение значения $AUC_{(0-1 \text{ ч})}$ для TNSS на величину, составляющую 60% или больше, относительно величины, составляющей 60%).

ПОДРОБНОЕ ОПИСАНИЕ

Определения

[045] Перед приведением описания настоящего изобретения следует понимать, что настоящее изобретение не ограничивается конкретными описанными способами и условиями экспериментов, поскольку такие способы и условия могут варьироваться. Также следует понимать, что терминология, используемая в данном документе, предназначена только для целей описания конкретных вариантов осуществления и не предназначена быть ограничивающей, поскольку объем настоящего изобретения будет ограничиваться только прилагаемой формулой изобретения.

[046] Если не определено иное, все технические и научные термины, используемые в данном документе, имеют такое же значение, как это обычно понимает специалист в данной области техники, к которой принадлежит настоящее изобретение.

[047] Используемый в данном документе термин «приблизительно» при использовании в отношении конкретного указанного числового значения означает, что значение может отклоняться от указанного значения не более чем на 1%. Например, используемое в данном документе выражение «приблизительно 100» включает 99 и 101 и все значения между ними (например, 99,1, 99,2, 99,3, 99,4 и т. д.).

[048] Используемые в данном документе термины «лечить», «осуществлять лечение» или т. п. означают облегчение симптомов, устранение причин симптомов либо на временной, либо на постоянной основе, или предупреждение или замедление появления симптомов названного нарушения или состояния.

[049] Используемый в данном документе термин «Bet v 1» относится к белку Bet v 1 либо в природной/нативной форме, либо полученному рекомбинантно. Природный белок Bet v 1 имеет молекулярную массу приблизительно 17 кДа и представлен в виде 7-нителевого встречно-параллельного β -листа (β 1- β 7), двух коротких α -спиралей (α 1 и α 2), соединяющих β 1 и β 2, длинной C-концевой α -спирали (α 3) и мотива богатой глицином петли между β 2 и β 3 (Kofler et al., *J. Mol. Biol.* 2012, 422(1): 109-123). В некоторых вариантах осуществления белок Bet v 1 содержит

аминокислотную последовательность под SEQ ID NO:31. В некоторых вариантах осуществления белок Bet v 1 предусматривает встречающуюся в природе или рекомбинантно полученную форму, которая предусматривает одну или более аминокислотных замен, делеций или добавлений относительно SEQ ID NO:31. Например, в некоторых вариантах осуществления белок Bet v 1 содержит аминокислотную последовательность под SEQ ID NO:32 (аминокислотную последовательность Bet v 1 из Uniprot: P15494).

[050] Используемый в данном документе термин «фрагмент Bet v 1» относится к полипептиду, имеющему по меньшей мере один антигенный сайт Bet v 1. В некоторых вариантах осуществления фрагмент Bet v 1 представляет собой полипептид, имеющий по меньшей мере два антигенных сайта Bet v 1. В некоторых вариантах осуществления антигенные сайты ковалентно связаны. В некоторых вариантах осуществления антигенные сайты связаны по меньшей мере одной пептидной связью. В одном варианте осуществления два антигенных сайта связаны по меньшей мере одной пептидной связью и спейсером между антигенными сайтами. Иллюстративные фрагменты Bet v 1 раскрыты в WO 2018/222854, включенной в данный документ посредством ссылки.

[051] Используемый в данном документе термин «антитело» относится к антигенсвязывающей молекуле или молекулярному комплексу, содержащим набор определяющих комплементарность областей (CDR), которые специфически связываются или взаимодействуют с конкретным антигеном (например, Bet v 1). Используемый в данном документе термин «антитело» включает молекулы иммуноглобулина, содержащие четыре полипептидные цепи, две тяжелые (H) цепи и две легкие (L) цепи, соединенные между собой дисульфидными связями, а также их мультимеры (например, IgM). В типичном антителе каждая тяжелая цепь содержит переменную область тяжелой цепи (сокращенно обозначенную в данном документе как HCVR или V_H) и константную область тяжелой цепи. Константная область тяжелой цепи содержит три домена C_{H1} , C_{H2} и C_{H3} . Каждая легкая цепь содержит переменную область легкой цепи (сокращенно обозначаемую в данном документе как LCVR или V_L) и константную область легкой цепи. Константная область легкой цепи содержит один домен (C_{L1}). Области V_H и V_L могут быть дополнительно

подразделены на области гипервариабельности, называемые определяющими комплементарность областями (CDR), чередующиеся с более консервативными областями, называемыми каркасными областями (FR). Каждая V_H и V_L состоит из трех CDR и четырех FR, расположенных от amino-конца к карбокси-концу в следующем порядке: FR1, CDR1, FR2, CDR2, FR3, CDR3, FR4. В некоторых вариантах осуществления FR антитела (или его антигенсвязывающей части) могут быть идентичными последовательностям зародышевой линии человека или могут быть модифицированы естественным или искусственным образом. Консенсусную аминокислотную последовательность можно определить на основании анализа на основе параллельного сравнения двух или более CDR.

[052] Термин «антитело», используемый в данном документе, также включает антигенсвязывающие фрагменты целых молекул антител. Термины «антигенсвязывающая часть» антитела, «антигенсвязывающий фрагмент» антитела и т. п., используемые в данном документе, включают любой встречающийся в природе, получаемый ферментативным путем, синтетический или генетически сконструированный полипептид или гликопротеин, который специфически связывает антиген с образованием комплекса. Антигенсвязывающие фрагменты антитела могут быть получены, например, из молекул полного антитела с использованием любых подходящих стандартных методик, таких как протеолитическое расщепление или рекомбинантные методики генной инженерии, предусматривающие манипуляцию с ДНК, кодирующей вариабельные и необязательно константные домены антител, и ее экспрессию. Такая ДНК известна и/или легко доступна, например, из коммерческих источников, библиотек ДНК (включая, например, фаговые библиотеки антител), или она может быть синтезирована. ДНК может быть секвенирована, и с ней можно проводить химические манипуляции или манипуляции с применением методик молекулярной биологии, например, для упорядочивания одного или более вариабельных и/или константных доменов в подходящую конфигурацию или для введения кодонов, создания цистеиновых остатков, модификации, добавления или удаления аминокислот и т. п.

[053] Неограничивающие примеры антигенсвязывающих фрагментов включают (i) Fab-фрагменты; (ii) F(ab')₂-фрагменты; (iii) Fd-фрагменты; (iv) Fv-фрагменты; (v)

одноцепочечные молекулы Fv (scFv); (vi) dAb-фрагменты и (vii) минимальные распознающие единицы, состоящие из аминокислотных остатков, которые имитируют гипервариабельную область антитела (например, выделенная определяющая комплементарность область (CDR), такая как пептид CDR3), или пептид FR3-CDR3-FR4 с ограниченной конформационной свободой. Другие сконструированные молекулы, такие как домен-специфические антитела, однодоменные антитела, антитела с удаленным доменом, химерные антитела, антитела с привитой CDR, диатела, триатела, тетратела, минитела, нанотела (например, моновалентные нанотела, двухвалентные нанотела и т. д.), иммунофармацевтические средства на основе модульного белка малого размера (SMIP) и вариабельные домены IgNAR акулы также охватываются выражением «антигенсвязывающий фрагмент», используемым в данном документе.

[054] Антигенсвязывающий фрагмент антитела, как правило, будет содержать по меньшей мере один вариабельный домен. Вариабельный домен может быть любого размера или аминокислотного состава и обычно будет содержать по меньшей мере одну CDR, которая находится в смежном положении или в одной рамке считывания с одной или более каркасными последовательностями. В антигенсвязывающих фрагментах, имеющих домен V_H , связанный с доменом V_L , домены V_H и V_L могут располагаться относительно друг друга в любом подходящем порядке. Например, вариабельная область может быть димерной и содержать димеры V_H - V_H , V_H - V_L или V_L - V_L . В качестве альтернативы антигенсвязывающий фрагмент антитела может содержать мономерный домен V_H или V_L .

[055] В определенных вариантах осуществления антигенсвязывающий фрагмент антитела может содержать по меньшей мере один вариабельный домен, ковалентно связанный с по меньшей мере одним константным доменом. Неограничивающие иллюстративные конфигурации вариабельных и константных доменов, которые могут находиться в пределах антигенсвязывающего фрагмента антитела, включают (i) V_H - C_H1 ; (ii) V_H - C_H2 ; (iii) V_H - C_H3 ; (iv) V_H - C_H1 - C_H2 ; (v) V_H - C_H1 - C_H2 - C_H3 ; (vi) V_H - C_H2 - C_H3 ; (vii) V_H - C_L ; (viii) V_L - C_H1 ; (ix) V_L - C_H2 ; (x) V_L - C_H3 ; (xi) V_L - C_H1 - C_H2 ; (xii) V_L - C_H1 - C_H2 - C_H3 ; (xiii) V_L - C_H2 - C_H3 и (xiv) V_L - C_L . В любой конфигурации вариабельных и константных доменов, в том числе любых

иллюстративных конфигурациях, перечисленных выше, переменные и константные домены могут быть либо непосредственно связаны друг с другом, либо могут быть связаны с помощью полноразмерной шарнирной или линкерной области или ее части. Шарнирная область может состоять из по меньшей мере 2 (например, 5, 10, 15, 20, 40, 60 или больше) аминокислот, которые обеспечивают образование гибкой или полугибкой связи между смежными переменными и/или константными доменами в одной молекуле полипептида. Более того, антигенсвязывающий фрагмент антитела может предусматривать гомодимер или гетеродимер (или другой мультимер) в любой из конфигураций переменного и константного доменов, перечисленных выше, находящихся в нековалентной ассоциации друг с другом и/или с одним или более мономерными доменами V_H или V_L (например, посредством дисульфидной(-ых) связи(-ей)).

[056] Используемый в данном документе термин «антитело» также включает полиспецифические (например, биспецифические) антитела. Полиспецифическое антитело или антигенсвязывающий фрагмент антитела будут, как правило, содержать по меньшей мере два различающихся переменных домена, где каждый переменный домен способен специфически связываться с отдельным антигеном или с другим эпитопом того же антигена. Любой формат полиспецифических антител может быть адаптирован для применения в контексте антитела или антигенсвязывающего фрагмента антитела по настоящему изобретению с применением стандартных методик, доступных из уровня техники. Например, настоящее изобретение предусматривает способы, включающие применение биспецифических антител, где одно плечо иммуноглобулина является специфическим в отношении $Vet\ v\ 1$ или его фрагмента, а другое плечо иммуноглобулина является специфическим в отношении второй терапевтической мишени или конъюгировано с терапевтическим фрагментом. Иллюстративные биспецифические форматы, которые можно использовать в контексте настоящего изобретения, включают без ограничения, например, биспецифические форматы на основе scFv или диател, слитых белков IgG-scFv, двойной переменной домен (DVD)-Ig, квадрому, «выступы во впадины», общую легкую цепь (например, общую легкую цепь со модификацией по типу «выступы во впадины» и т. п.), CrossMab, CrossFab, (SEED)-

антитело, «лейциновую застежку», дуотело, IgG1/IgG2, Fab (DAF)-IgG двойного действия и биспецифические форматы Mab² (для обзора вышеизложенных форматов см., например, Klein *et al.* 2012, mAbs 4:6, 1-11, а также цитируемые в нем ссылки). Биспецифические антитела также можно конструировать с применением конъюгации пептид/нуклеиновая кислота, например, где не встречающиеся в природе аминокислоты с ортогональной химической реактивностью используются для получения сайт-специфических конъюгатов антитело-олигонуклеотид, которые затем самостоятельно собираются в мультимерные комплексы с определенными составом, валентностью и геометрической формой. (См., например, Kazane *et al.*, *J. Am. Chem. Soc.* [Epub: Dec. 4, 2012]).

[057] Используемый в данном документе термин «человеческое антитело» предназначен для включения антител, имеющих переменные и константные области, полученные из последовательностей иммуноглобулина зародышевой линии человека. Человеческие антитела по настоящему изобретению, тем не менее, могут содержать аминокислотные остатки, не кодируемые человеческими последовательностями иммуноглобулинов зародышевой линии (например, мутации, введенные посредством случайного или сайт-специфического мутагенеза *in vitro* или посредством соматической мутации *in vivo*), например, в CDR, и, в частности, в CDR3. Однако подразумевается, что термин «человеческое антитело», используемый в данном документе, не включает антитела, в которых последовательности CDR, полученные из зародышевой линии другого вида млекопитающего, такого как мышь, привиты на человеческие каркасные последовательности.

[058] Подразумевается, что используемый в данном документе термин «рекомбинантное человеческое антитело» включает все человеческие антитела, которые получают, экспрессируют, создают или выделяют посредством рекомбинантных способов, как например антитела, экспрессируемые с применением рекомбинантного вектора экспрессии, которым трансфицирована клетка-хозяин (дополнительно описанные ниже), антитела, выделяемые из рекомбинантной комбинаторной библиотеки человеческих антител (дополнительно описанные ниже), антитела, выделяемые из организма животного (например, мыши), которое является трансгенным по генам иммуноглобулинов человека (см., например, Taylor *et al.* (1992)

Nucl. Acids Res. 20:6287-6295), или антитела, получаемые, экспрессируемые, создаваемые или выделяемые посредством любых других способов, которые включают сплайсинг последовательностей генов иммуноглобулинов человека с другими последовательностями ДНК. Такие рекомбинантные человеческие антитела содержат переменные и константные области, полученные из человеческих последовательностей иммуноглобулина зародышевой линии. Однако в определенных вариантах осуществления такие рекомбинантные человеческие антитела подвергают мутагенезу *in vitro* (или, если используют животное, трансгенное по последовательностям человеческого Ig, соматическому мутагенезу *in vivo*) и, таким образом, аминокислотные последовательности областей V_H и V_L рекомбинантных антител представляют собой последовательности, которые, хотя и получены из последовательностей V_H и V_L зародышевой линии человека и родственны им, могут не существовать в природе в репертуаре антител зародышевой линии человека *in vivo*.

[059] «Выделенное антитело» относится к антителу, которое было идентифицировано и отделено и/или извлечено из по меньшей мере одного компонента своего естественного окружения. Например, антитело, которое было отделено или удалено от по меньшей мере одного компонента организма или от ткани или клетки, в которых антитело существует или продуцируется естественным путем, является «выделенным антителом». Выделенное антитело также включает антитело *in situ* в пределах рекомбинантной клетки. Выделенные антитела представляют собой антитела, которые были подвергнуты по меньшей мере одной стадии очистки или выделения. В соответствии с определенными вариантами осуществления выделенное антитело может по сути не содержать другого клеточного материала и/или химических соединений.

[060] Термин «специфически связывает» или ему подобный означает, что антитело или его антигенсвязывающий фрагмент образуют комплекс с антигеном, который является относительно стабильным в физиологических условиях. Специфическое связывание можно охарактеризовать посредством равновесной константы диссоциации, составляющей по меньшей мере приблизительно 1×10^{-6} М или меньше (например, меньшее значение K_D означает более сильное связывание). Способы определения наличия специфического связывания антитела с антигеном

хорошо известны в уровне техники и включают, например, равновесный диализ, поверхностный плазмонный резонанс и им подобные. В некоторых вариантах осуществления специфического связывания измеряют в анализе поверхностного плазмонного резонанса. Выделенное антитело, специфично связывающее антиген от одного вида, может обладать или не обладать перекрестной реактивностью с другими антигенами, например, с ортологичным антигеном от другого вида.

[061] Используемый в данном документе термин « K_D » относится к равновесной константе диссоциации для взаимодействия определенных антитела и антигена.

[062] Используемый в данном документе термин «поверхностный плазмонный резонанс» относится к оптическому феномену, который делает возможным анализ биомолекулярных взаимодействий в реальном времени посредством выявления изменений концентраций белков в биосенсорной матрице, например, с использованием системы BIACORE™ (Pharmacia Biosensor AB, Уппсала, Швеция, и Пискатауэй, Нью-Джерси).

[063] Используемый в данном документе термин «эпитоп» относится к антигенной детерминанте, которая взаимодействует со специфическим антигенсвязывающим сайтом в вариабельной области молекулы антитела, известным как паратоп. Один антиген может характеризоваться более чем одним эпитопом. Таким образом, разные антитела могут связываться с разными участками на антигене и могут проявлять различные биологические эффекты. Термин «эпитоп» также относится к сайту на антигене, в отношении которого у В- и/или Т-клеток развивается ответ. Он также относится к области антигена, с которой связывается антитело. Эпитопы могут быть либо линейными, либо прерывистыми (например, конформационными). Линейный эпитоп образован смежными аминокислотными остатками в полипептидной цепи. Конформационный эпитоп образован аминокислотами, в пространственном отношении расположенными рядом, из различных сегментов линейной полипептидной цепи. В определенных вариантах осуществления эпитопы могут включать детерминанты, которые представляют собой химически активные поверхностные совокупности молекул, таких как аминокислоты, боковые цепи сахаров, фосфорильные группы или сульфонильные группы, и в определенных вариантах осуществления они могут иметь специфические

характеристики трехмерной структуры и/или специфические характеристики заряда. Эпитопы также можно определять как структурные или функциональные. Функциональные эпитопы, как правило, представляют собой подгруппу структурных эпитопов и содержат те остатки, которые непосредственно вносят вклад в аффинность взаимодействия. Эпитопы, образованные смежными аминокислотами, как правило, сохраняются при воздействии денатурирующими растворителями, в то время как эпитопы, образованные за счет укладки в третичную структуру, как правило, утрачиваются при обработке денатурирующими растворителями. Как правило, эпитоп содержит по меньшей мере 3, а чаще по меньшей мере 5 или по меньшей мере 8—10 аминокислот в уникальной пространственной конформации.

[064] Термины «идентичность по сути» или «по сути идентичный», используемые по отношению к нуклеиновой кислоте или ее фрагменту, указывают на то, что при оптимальном выравнивании последовательности с соответствующими нуклеотидными вставками или делециями с другой последовательностью нуклеиновой кислоты (или ее комплементарной нитью) идентичность нуклеотидной последовательности составляет по меньшей мере приблизительно 90%, например, по меньшей мере 91%, 92%, 93%, 94%, 95%, 96%, 97%, 98% или 99%, нуклеотидных оснований, как измерено посредством хорошо известного алгоритма определения идентичности последовательностей, такого как FASTA, BLAST или GAP, как обсуждается ниже. Молекула нуклеиновой кислоты, которая по сути идентична молекуле референтной нуклеиновой кислоты, в определенных случаях может кодировать полипептид, имеющий такую же или по сути сходную аминокислотную последовательность, что и полипептид, кодируемый молекулой референтной нуклеиновой кислоты.

[065] Применительно к полипептидам термины «идентичность по сути» или «по сути идентичный» означают, что две пептидные последовательности при оптимальном выравнивании характеризуются по меньшей мере приблизительно 90% идентичностью последовательности, например, по меньшей мере 90%, 91%, 92%, 93%, 94%, 95%, 96%, 97%, 98% или 99% идентичностью последовательности. В некоторых вариантах осуществления положения остатков, не являющихся идентичными, отличаются консервативными аминокислотными заменами.

«Консервативная аминокислотная замена» представляет собой замену, при которой аминокислотный остаток заменяется другим аминокислотным остатком, содержащим боковую цепь (R-группу) со сходными химическими свойствами (например, зарядом или гидрофобностью). В целом, консервативная аминокислотная замена не будет существенно изменять функциональные свойства белка.

[066] Сходство последовательностей полипептидов обычно измеряют с использованием программного обеспечения для анализа последовательностей. Программное обеспечение для анализа белков сопоставляет сходные последовательности с использованием показателей сходства, присваиваемых различным заменам, делециям и другим модификациям, в том числе консервативным аминокислотным заменам. Например, программное обеспечение GCG включает программы, такие как GAP и BESTFIT, которые можно использовать с параметрами по умолчанию для определения гомологии последовательностей или идентичности последовательностей у близкородственных полипептидов, таких как гомологичные полипептиды из различных видов организмов, или белка дикого типа и его мутанта. См., например, GCG версии 6.1. Полипептидные последовательности также можно сравнивать с использованием FASTA с применением параметров по умолчанию или рекомендованных параметров; при этом программа предусматривается в GCG версии 6.1. FASTA (например, FASTA2 и FASTA3) обеспечивает выравнивания и расчет процента идентичности последовательности в областях наибольшего перекрытия между последовательностями запроса и поиска (Pearson, 2000, выше). Другим предпочтительным алгоритмом при сравнении последовательности по настоящему изобретению с базой данных, содержащей большое число последовательностей от различных организмов, является компьютерная программа BLAST, в частности BLASTP или TBLASTN, с применением параметров по умолчанию. (См., например, Altschul et al., 1990, *J. Mol. Biol.* 215: 403-410 and 1997 *Nucleic Acids Res.* 25:3389-3402).

[067] Используемые в данном документе термины «аллергический ответ», «аллергическая реакция», «аллергический симптом» и т. п. включают один или более признаков или симптомов, выбранных из группы, состоящей из уртикарии (например, крапивница), ангионевротического отека, ринита, астмы, рвоты, чихания, насморка,

воспаления носовых пазух, слезящихся глаз, хрипов, бронхоспазма, снижения пиковой скорости выдоха (PEF), желудочно-кишечного расстройства, гиперемии, опухших губ, опухшего языка, сниженного кровяного давления, анафилаксии и органной дисфункции/недостаточности. «Аллергический ответ», «аллергическая реакция», «аллергический симптом» и т. п. также включают иммунологические ответы и реакции, такие как, например, повышенное продуцирование IgE и/или повышенное продуцирование аллерген-специфических иммуноглобулинов.

[068] Термин «аллерген» относится к веществу, химическому веществу, частице или композиции, которые способны стимулировать аллергический ответ у восприимчивого индивидуума. Аллергены могут содержаться в пищевых продуктах, таких как, например, молочные продукты (например, коровье молоко), яйцо, сельдерей, кунжут, пшеница, соя, рыба, моллюски, сахара (например, сахара, присутствующие в мясе, такие как альфа-галактоза), арахис, другие бобовые (например, фасоль, горох, соя и т. д.) и лесные орехи, или могут быть получены из них. В качестве альтернативы, аллерген может содержаться в непищевом продукте, таком как, например, пыль (например, содержащая пылевого клеща), пыльца, яд насекомых (например, яд пчел, ос, комаров, огненных муравьев и т. п.), плесень, мех животных, перхоть животных, шерсть, латекс, металлы (например, никель), бытовые чистящие средства, моющие средства, лекарственный препарат, косметика (например, парфюмерные изделия и т. п.), лекарственные средства (например, пенициллин, сульфаниламиды, салицилаты и т. п.), терапевтические моноклональные антитела (например, цетуксимаб), амброзия, травы и береза, или может быть получен из него. В некоторых вариантах осуществления аллерген представляет собой пыльцу березы или содержится в березе или получен из нее, например, белок Bet v 1. Термины «аллерген» и «антиген» используются взаимозаменяемо по всему тексту настоящего раскрытия.

[069] Используемый в данном документе термин «субъект, нуждающийся в этом» относится к человеку или отличному от человека млекопитающему, у которого (i) проявляются один или более симптомов или признаков аллергии (например, аллергии на березу), (ii) диагностирована аллергия на аллерген (например, аллерген пыльцы березы) и/или (iii) повышен риск развития аллергии или аллергического

ответа на аллерген (например, аллергия или аллергическая реакция на березу). В определенных вариантах осуществления термин включает субъектов, которые демонстрируют аллергенную сенсibilизацию к одному или более аллергенам (например, аллергенам березы или их компоненту, такому как белок Bet v 1). В некоторых вариантах осуществления субъект является сенсibilизированным к аллергену (например, аллергену березы или белку Bet v 1), если субъект демонстрирует уровень аллерген-специфического IgE к аллергену, который составляет 0,35 кЕд/л или больше. В определенных вариантах осуществления субъект, нуждающийся в лечении в соответствии со способами по настоящему изобретению, является субъектом, у которого имеется повышенный уровень одного или более биомаркеров в сыворотке крови, включая, без ограничения общий IgE, аллерген-специфический IgE (например, IgE к пыльце березы или IgE к Bet v 1), регулируемый тимусом и активацией хемокин (TARC) и эотаксин. Например, в некоторых вариантах осуществления способы по настоящему изобретению включают введение антитела к Bet v 1 или смеси антител пациентам с повышенным уровнем аллерген-специфического IgE (например, субъекту с уровнем IgE к пыльце березы или к Bet v 1, составляющим 0,35 кЕд/л или больше). В данном документе термины «субъект» и «пациент» используют взаимозаменяемо.

[070] Термин «субъект, нуждающийся в этом» может также включать, например, субъектов, у которых имеются сопутствующая аллергия или другое состояние. Например, в некоторых вариантах осуществления у субъекта, у которого имеется аллергия на березу, может также иметься синдром оральной аллергии. В некоторых вариантах осуществления субъект, подлежащий лечению, является субъектом, у которого имеется аллергия на березу и аллергия на один или более других аллергенов представителей порядка Fagales. Аллергены представителей порядка Fagales или «аллергены представителей Fagales», как используется в данном документе, включают без ограничения пыльцу березы (Bet v 1), пыльцу ольхи (Aln g1 и Aln g4), пыльцу лещины (Cor a1, Cor a2, Cor a8, Cor a9, Cor a10, Cor a11, Cor a12, Cor a13 и Cor a14), пыльцу граба (Car b1), пыльцу хмелеграба (Ost c1), пыльцу каштана (Cas s1, Cas s5, Cas s8 и Cas s9), пыльцу бука (Fag s1) и пыльцу белого дуба (Que a1 и Que a2). Специалисту в данной области техники будет понятно, что

родственные Bet v 1 аллергены (также называемые аллергенами «группы 1 Fagales» или «аллергенами PR-10») также содержатся в таких продуктах питания, как яблоко (Mal d 1), абрикос (Pru ar 1), морковь (Dau c 1), сельдерей (Ari g 1), вишня (Pru av 1), каштан (Cas s 1), орех лещины (Cor a 1), киви (Act c 8, Act d 8 и Act d 11), маш (Vig r 1), арахис (Ara h 8), груша (Pyr c 1), малина (Rub i 1), соя (Gly m 4), клубника (Fra a 1), томат (Sola l 4) и грецкий орех (Jug r 5). См. Carlson, *Annals of Allergy, Asthma & Immunology* 2019, 123:P359-365. Таким образом, термин «аллерген представителя Fagales» включает не только аллергены пыльцы, но и пищевые аллергены. В некоторых вариантах осуществления у субъекта имеется повышенный уровень аллерген-специфического IgE (например, уровень аллерген-специфического IgE, составляющий 0,35 кЕд/л или больше) по отношению к пыльце березы (например, экстракту пыльцы березы) или аллергену Bet v 1 и по отношению к одному или более другим аллергенам представителей Fagales.

Введение

[071] Как описано в данном документе, были разработаны смеси моноклональных антител к Bet v 1, основному аллергену березы. Предполагается, что высокоаффинные аллерген-специфические моноклональные антитела IgG могут быть введены в качестве средства обеспечения «пассивного иммунитета» к аллергену. Доклинические исследования показали, что антитела к Bet v 1 REGN5713, REGN5714 и REGN5715 независимо и неконкурентно связываются с аллергеном Bet v 1. Данные также указывают на то, что оптимальное подавление связывания Bet v 1 с человеческим поликлональным IgE происходит при совместном введении всех трех антител, что приводит к снижению *in vitro* уровня дегрануляции эффекторных клеток и выраженности последующей реакции гиперчувствительности 1 типа. Без ограничения какой-либо конкретной теорией, ожидается, что эта активность антител к Bet v 1 обеспечит предупреждение происходящего в результате воспалительного каскада, инициирующего аллергическую реакцию в ответ на аллерген березы и потенциально перекрестно реагирующие аллергены.

[072] Смеси антител к Bet v 1, раскрытые в данном документе, имеют преимущества перед имеющимися в настоящее время видами терапии, такими как аллерген-специфическая иммунотерапия (SIT), по меньшей мере, в отношении

нескольких аспектов. Например, ожидается, что смеси блокирующих антител будут более безопасными, поскольку пациент с аллергией не подвергается воздействию нативного аллергена; характеризоваться более предсказуемой эффективностью; будут более удобными, поскольку одна доза может предупредить аллергические симптомы в отношении всей группы аллергенов березы и группы аллергенов, гомологичных аллергенам березы, в сезон аллергии; обеспечат расширение круга пациентов, которые могут получать терапию (например, таких как астматики, которым ранее было противопоказано получение SIT); а также будут характеризоваться более быстрым началом действия. Как описано в данном документе, антитела к Bet v 1 обеспечивают быстрое и стойкое уменьшение выраженности аллергических симптомов у пациентов с аллергией на березу.

Терапевтические способы

[073] В одном аспекте представлены способы лечения аллергии на березу или лечения, предупреждения или снижения выраженности одного или более симптомов аллергии на березу у субъекта. В другом аспекте способы лечения, предупреждения или снижения выраженности сезонной или круглогодичной аллергии (например, сезонной или круглогодичной аллергии от умеренной до тяжелой степени тяжести) на березу и/или перекрестно реагирующие по отношению к березе виды пыльцы. В некоторых вариантах осуществления способы включают введение субъекту одной или более доз антитела к Bet v 1 или смеси антител к Bet v 1 (например, фармацевтической композиции, содержащей одно или более антител к Bet v 1).

[074] В некоторых вариантах осуществления у субъекта, подлежащего лечению, в анамнезе имеются симптомы аллергического ринита, инициированного пыльцой березы, с конъюнктивитом или без него. В некоторых вариантах осуществления субъекту, подлежащему лечению, был поставлен диагноз по положительному результату кожного прик-теста (SPT) с использованием экстракта пыльцы березы. В некоторых вариантах осуществления у субъекта имеется положительный результат SPT со средним диаметром папулы, превышающим таковой для отрицательного контроля на величину, составляющую 5 мм или больше. В некоторых вариантах осуществления субъекту, подлежащему лечению, был поставлен диагноз по положительному результату теста на аллерген-специфический IgE к пыльце березы

(например, экстракту пыльцы березы) и/или антигену Bet v 1, предусматривающему величину, составляющую 0,35 кЕд/л или больше.

[075] В некоторых вариантах осуществления субъект, подлежащий лечению, является взрослым. В некоторых вариантах осуществления у субъекта имеется сопутствующее заболевание или состояние. Неограничивающие примеры сопутствующих заболеваний или состояний включают аллергию (например, аллергию на один или более пищевых аллергенов и/или аллергию на один или более непищевых аллергенов, таких как аэроаллергены), синдром оральной аллергии и астму. В некоторых вариантах осуществления у субъекта имеется астма. В некоторых вариантах осуществления у субъекта имеется инициированная березой астма. В некоторых вариантах осуществления у субъекта имеется аллергия на аллерген березы и один или более гомологичных древесных аллергенов (например, аллерген представителя Fagales).

[076] В некоторых вариантах осуществления у субъекта, подлежащего лечению, в анамнезе имеются симптомы аллергического ринита, инициированного пыльцой березы, с астмой или без нее. В некоторых вариантах осуществления у субъекта, подлежащего лечению, в анамнезе имеются симптомы аллергического ринита, инициированного пыльцой березы, с конъюнктивитом или без него, с астмой или без нее.

[077] В некоторых вариантах осуществления субъект, подлежащий лечению, характеризуется измененным уровнем одного или более биомаркеров аллергического ринита. В некоторых вариантах осуществления биомаркер ассоциирован с иммунной активностью 2 типа и/или является аллерген-специфическим биомаркером. В некоторых вариантах осуществления биомаркер является биомаркером в сыворотке крови. В некоторых вариантах осуществления биомаркер представляет собой общий IgE, аллерген-специфический IgG4 или регулируемый тимусом и активацией хемокин (TARC).

[078] В некоторых вариантах осуществления лечение одним или более антителами к Bet v 1, раскрытыми в данном документе, приводит к улучшению в отношении одного или более симптомов аллергии на березу или улучшению течения

состояния, ассоциированного с аллергией на березу. В некоторых вариантах осуществления лечение согласно способам, раскрытым в данном документе, обеспечивает улучшение в отношении одного или более симптомов аллергического ринита у субъекта. Как используется в данном документе, «улучшение в отношении симптомов аллергического ринита» включает уменьшение тяжести или продолжительности или устранение одного или более симптомов аллергического ринита у субъекта, таких как чихание, зуд (носа, глаз, ушей или неба), ринорея, постназальное затекание, заложенность, anosmia, головная боль, ушная боль, слезотечение, покраснение глаз, отек глаз и утомляемость. В некоторых вариантах осуществления уменьшение выраженности симптомов аллергического ринита измеряют посредством показателя по шкале общей оценки назальных симптомов (TNSS). TNSS представляет собой предоставляемую пациентом комплексную оценку симптомов, представленных заложенностью, зудом, ринореей и чиханьем, по которой оцениваемые пациентом значения показателей выраженности симптомов присваиваются для каждой категории для данной временной точки с применением четырехбалльной шкалы (0—3), где 0 означает отсутствие симптомов, 1 балл присваивается для легких симптомов, которые легко переносятся, 2 присваивается для ощущения наличия симптомов, которые беспокоят, но являются переносимыми, и 3 присваивается для тяжелых симптомов, которые являются трудно переносимыми и мешают повседневной деятельности. TNSS рассчитывается путем суммирования значений показателей по каждому из симптомов с получением суммарного значения из 12. В некоторых вариантах осуществления показатель TNSS измеряют после назальной аллергенной провокации (NAC) с использованием аллергена. В некоторых вариантах осуществления у субъекта измеряют значение TNSS на исходном уровне (например, во время скринингового визита до начала лечения).

[079] В некоторых вариантах осуществления лечение приводит к улучшению значения TNSS на протяжении сезона пыления березы (например, в течение по меньшей мере 28, 57, 85 или 113 дней на протяжении сезона пыления березы или на протяжении всего сезона пыления березы) относительно имеющегося на исходном уровне или контрольного значения (например, значения показателя TNSS на исходном уровне у субъекта до начала лечения). В некоторых вариантах

осуществления лечение приводит к снижению значения TNSS на по меньшей мере 10%, 15%, 20%, 25%, 30%, 35%, 40%, 45%, 50% или больше относительно имеющегося на исходном уровне или контрольного значения.

[080] В некоторых вариантах осуществления лечение приводит к улучшению значения TNSS, определенного после NAC (например, с использованием экстракта пыльцы березы), при этом улучшение включает снижение значения показателя в отношении одного или более из (i) заложенности, (ii) зуда, (iii) ринореи или (iv) чиханья и/или общего значения показателя TNSS относительно значения показателя на исходном уровне для субъекта. В некоторых вариантах осуществления лечение приводит к снижению значения TNSS на по меньшей мере 10%, 15%, 20%, 25%, 30%, 35%, 40%, 45%, 50% или больше относительно значения показателя на исходном уровне для субъекта. В некоторых вариантах осуществления лечение приводит к снижению значения показателя TNSS на 1, 2, 3, 4, 5 или более баллов относительно значения показателя на исходном уровне для субъекта.

[081] В некоторых вариантах осуществления лечение согласно способам, раскрытым в данном документе (например, введение антитела к Bet v 1 или смеси антител к Bet v 1, как раскрыто в данном документе) обеспечивает снижение у субъекта значения AUC (0-1 ч) для TNSS на по меньшей мере приблизительно 15%, 20%, 25%, 30%, 35% или больше относительно значения AUC (0-1 ч) для TNSS на исходном уровне для субъекта (например, значения AUC (0-1 ч) для TNSS на исходном уровне для субъекта до начала лечения). В некоторых вариантах осуществления значение AUC (0-1 ч) для TNSS измеряют после NAC. В некоторых вариантах осуществления лечение обеспечивает снижение у субъекта пикового значения TNSS на по меньшей мере приблизительно 15%, 20%, 25%, 30%, 35% или больше относительно пикового значения TNSS на исходном уровне для субъекта (например, пикового значения TNSS на исходном уровне для субъекта до начала лечения). В некоторых вариантах осуществления пиковое значение TNSS измеряют после NAC. В некоторых вариантах осуществления пиковое значение TNSS на исходном уровне оценивают путем определения дозы аллергена (например, аллергена Bet v 1 или экстракта березы), которая обеспечивает достижение значения TNSS, составляющего 7 или больше, у субъекта до начала лечения, и пиковое значение

TNSS после лечения оценивают путем введения субъекту той же дозы аллергена, которая обеспечивала достижение значения TNSS, составляющего 7 или больше, на исходном уровне.

[082] В некоторых вариантах осуществления лечение согласно способам, раскрытым в данном документе, обеспечивает улучшение в отношении одного или более симптомов аллергического конъюнктивита у субъекта. Как используется в данном документе, «улучшение симптомов аллергического конъюнктивита» включает уменьшение тяжести или продолжительности или устранение одного или более симптомов аллергического конъюнктивита у субъекта, таких как без ограничения характеризующиеся зудом, покраснением, слезотечением или опуханием глаза. В некоторых вариантах осуществления уменьшение симптомов аллергического конъюнктивита измеряют посредством показателя по шкале общей оценки глазных симптомов (TOSS). TOSS представляет собой предоставляемую пациентом комплексную оценку глазных симптомов.

[083] В некоторых вариантах осуществления значение TOSS варьируется от 0 до 6, и он основан на двух симптомах: зуд/покраснение/ощущение зернистости и слезотечение/выделение глазной жидкости. Каждый из этих 2 симптомов оцениваются пациентом как 0 (отсутствует), 1 (легкий), 2 (умеренный) или 3 (тяжелый). В других вариантах осуществления значение TOSS варьируется от 0 до 12, и он основан на четырех пунктах: зуд/жжение, покраснение, выделение глазной жидкости и слезотечение, а также отечность и припухлость; причем оцениваемые пациентом значения показателей выраженности симптомов присваиваются для каждой категории для данной временной точки с применением четырехбалльной шкалы (0—3), где 0 означает отсутствие симптомов, 1 балл присваивается для легких симптомов, которые легко переносятся, 2 присваивается для ощущения наличия симптомов, которые беспокоят, но являются переносимыми, и 3 присваивается для тяжелых симптомов, которые являются трудно переносимыми и мешают повседневной деятельности.

[084] В некоторых вариантах осуществления значение показателя TOSS измеряют после NAC с использованием аллергена. В некоторых вариантах осуществления у субъекта измеряют значение TOSS на исходном уровне (например,

во время скринингового визита до начала лечения). В некоторых вариантах осуществления лечение приводит к улучшению значения TOSS, определенного после NAC (например, с использованием экстракта пыльцы березы), при этом улучшение включает снижение значения показателя в отношении одного или более из (i) зуда/жжения, (ii) покраснения, (iii) выделения глазной жидкости и слезотечения или (iv) отечности и припухлости и/или общего значения показателя TOSS относительно значения показателя на исходном уровне для субъекта.

[085] В некоторых вариантах осуществления лечение приводит к снижению TOSS на по меньшей мере 10%, 15%, 20%, 25%, 30%, 35%, 40%, 45%, 50% или больше относительно значения показателя на исходном уровне для субъекта. В некоторых вариантах осуществления лечение приводит к снижению значения показателя TOSS на 1, 2, 3, 4, 5 или более баллов относительно значения показателя на исходном уровне для субъекта. В некоторых вариантах осуществления лечение обеспечивает снижение у субъекта значения AUC (0-1 ч) для TOSS на по меньшей мере приблизительно 15%, 20%, 25%, 30%, 35% или больше относительно значения AUC (0-1 ч) для TOSS на исходном уровне для субъекта (например, значения AUC (0-1 ч) для TOSS на исходном уровне для субъекта до начала лечения). В некоторых вариантах осуществления значение AUC (0-1 ч) для TOSS измеряют после NAC.

[086] В некоторых вариантах осуществления лечение согласно способам, раскрытым в данном документе, приводит к улучшению (т. е. уменьшению) у субъекта показателя по шкале общей оценки симптомов (TSS). TSS рассчитывается путем суммирования значения TNSS (варьирующего от 0 до 12) и значения TOSS (варьирующего от 0 до 6), которыми характеризуется субъект, для получения объединенного значения TNSS, составляющего от 0 до 18. В некоторых вариантах осуществления у субъекта измеряют значение TSS на исходном уровне (например, во время скринингового визита до начала лечения). В некоторых вариантах осуществления лечение приводит к улучшению значения TSS на протяжении сезона пыления березы (например, в течение по меньшей мере 28, 57, 85 или 113 дней на протяжении сезона пыления березы или на протяжении всего сезона пыления березы) относительно имеющегося на исходном уровне или контрольного значения (например, значения показателя TSS на исходном уровне у субъекта до начала

лечения). В некоторых вариантах осуществления лечение приводит к снижению значения TSS на по меньшей мере 10%, 15%, 20%, 25%, 30%, 35%, 40%, 45%, 50% или больше относительно имеющегося на исходном уровне или контрольного значения. В некоторых вариантах осуществления лечение приводит к снижению значения показателя TSS на 1, 2, 3, 4, 5 или более баллов относительно значения показателя на исходном уровне для субъекта.

[087] В некоторых вариантах осуществления лечение согласно способам, раскрытым в данном документе, приводит к улучшению (т. е. уменьшению) у субъекта показателя ежедневной оценки применения лекарственных препаратов (DMS). Для расчета DMS субъект записывает ежедневное применение лекарственных препаратов неотложной помощи, включая то, какой(-ие) именно лекарственный(-ые) препарат(-ы) применялся(-ись), и количество этого(-их) заранее определенного(-ых) лекарственного(-ых) препарата(-ов). Эту информацию используют для расчета значения DMS следующим образом: 5 мг дезлоратадина предусматривает 6 баллов/доза; максимальное ежедневное значение показателя составляет 6 баллов, каждая капля олопатадина в концентрации 1 мг/мл предусматривает 1,5 балла/капля; максимальное ежедневное значение показателя составляет 6 баллов, мометазона фуроат в количестве 50 мкг/доза предусматривает 2,0 балла/впрыск; максимальное ежедневное значение показателя составляет 8 баллов). Максимальное значение показателя DMS составляет 20. См. Calderon et al., *Clin Exp Allergy* 2014; 44(10):1228-39. В некоторых вариантах осуществления у субъекта измеряют значение показателя DMS на исходном уровне (например, во время скринингового визита до начала лечения). В некоторых вариантах осуществления лечение приводит к улучшению значения DMS на протяжении сезона пыления березы (например, в течение по меньшей мере 28, 57, 85 или 113 дней на протяжении сезона пыления березы или на протяжении всего сезона пыления березы) относительно имеющегося на исходном уровне или контрольного значения (например, значения показателя TSS на исходном уровне у субъекта до начала лечения). В некоторых вариантах осуществления лечение приводит к снижению значения DMS на по меньшей мере 10%, 15%, 20%, 25%, 30%, 35%, 40%, 45%, 50% или больше относительно имеющегося на исходном уровне или контрольного значения. В некоторых вариантах осуществления лечение

приводит к снижению значения показателя DMS на 1, 2, 3, 4, 5 или более баллов относительно значения показателя на исходном уровне для субъекта.

[088] В некоторых вариантах осуществления лечение согласно способам, раскрытым в данном документе, приводит к улучшению (т. е. уменьшению) у субъекта показателя по комбинированной шкале оценки симптомов и применения лекарственных препаратов (CSMS). CSMS рассчитывается путем суммирования значения DMS (варьирующего от 0 до 20) и значения TSS (варьирующего от 0 до 18), которыми характеризуется субъект, для получения объединенного значения CSMS, составляющего от 0 до 38. В некоторых вариантах осуществления у субъекта измеряют значение CSMS на исходном уровне (например, во время скринингового визита до начала лечения). В некоторых вариантах осуществления лечение приводит к улучшению значения CSMS на протяжении сезона пыления березы (например, в течение по меньшей мере 28, 57, 85 или 113 дней на протяжении сезона пыления березы или на протяжении всего сезона пыления березы) относительно имеющегося на исходном уровне или контрольного значения (например, значения показателя CSMS на исходном уровне у субъекта до начала лечения). В некоторых вариантах осуществления лечение приводит к снижению значения CSMS на по меньшей мере 10%, 15%, 20%, 25%, 30%, 35%, 40%, 45%, 50% или больше относительно имеющегося на исходном уровне или контрольного значения. В некоторых вариантах осуществления лечение приводит к снижению значения показателя CSMS на 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10 или более баллов относительно значения показателя на исходном уровне для субъекта.

[089] В некоторых вариантах осуществления лечение согласно способам, раскрытым в данном документе, обеспечивает улучшение у субъекта пиковой скорости инспираторного носового потока (PNIF) по сравнению со значением на исходном уровне (например, значением PNIF на исходном уровне для субъекта до начала лечения). В некоторых вариантах осуществления PNIF измеряют после НАС. В некоторых вариантах осуществления лечение обеспечивает увеличение у субъекта PNIF на по меньшей мере приблизительно 15%, 20%, 25%, 30%, 35%, 40%, 45%, 50% или больше относительно значения PNIF на исходном уровне для субъекта (например, значения PNIF на исходном уровне для субъекта до начала лечения).

[090] В некоторых вариантах осуществления лечение согласно способам, раскрытым в данном документе, обеспечивает снижение у субъекта аллергенной сенсibilизации (например, сенсibilизации к аллергену березы) по сравнению со значением на исходном уровне (например, уровнем сенсibilизации, имеющимся у субъекта до начала лечения). В некоторых вариантах осуществления лечение обеспечивает снижение у субъекта аллергенной сенсibilизации (например, сенсibilизации к аллергену березы) на по меньшей мере приблизительно 20%, 25%, 30%, 35%, 40%, 45%, 50%, 55%, 60%, 65%, 70%, 75% или больше по сравнению с уровнем сенсibilизации, имеющимся у субъекта до начала лечения. В некоторых вариантах осуществления уровень сенсibilизации измеряют с применением кожного прик-теста с использованием аллергена (например, экстракта аллергена березы). В некоторых вариантах осуществления уровень сенсibilизации оценивают путем измерения уровней антител в сыворотке крови (например, уровней аллергенспецифического IgE, такого как IgE к Bet v 1 или пыльце березы).

[091] В некоторых вариантах осуществления лечение согласно способам, раскрытым в данном документе, приводит к увеличению у субъекта количества дней хорошего самочувствия на протяжении сезона пыления березы. Как используется в данном документе, «день хорошего самочувствия» определяют как день, когда значение TSS у субъекта составляет 2 или меньше без применения противоаллергенного лекарственного препарата неотложной помощи.

[092] В некоторых вариантах осуществления лечение согласно способам, раскрытым в данном документе, обеспечивает улучшение в отношении одного или более симптомов синдрома оральной аллергии. Симптомы синдрома оральной аллергии, как правило, включают зуд губ, рта и горла, а также могут включать отек губ и языка и ангиоэдему. В некоторых вариантах осуществления представлены способы лечения связанного с пыльцой березы синдрома оральной аллергии путем введения антитела к Bet v 1 или смеси антител к Bet v 1, как раскрыто в данном документе.

[093] В некоторых вариантах осуществления лечение согласно способам, раскрытым в данном документе (например, введение антитела к Bet v 1 или смеси антител к Bet v 1, как раскрыто в данном документе), приводит к одному или более

улучшениям, описанным выше, в течение длительного периода времени, например, в течение по меньшей мере одного месяца, по меньшей мере двух месяцев, по меньшей мере трех месяцев, по меньшей мере четырех месяцев или более длительного периода.

Антитела к Bet v 1 и их антигенсвязывающие фрагменты

[094] Согласно некоторым вариантам осуществления настоящего изобретения антитело к Bet v 1 или его антигенсвязывающий фрагмент содержат переменную область тяжелой цепи (HCVR), переменную область легкой цепи (LCVR) и/или определяющие комплементарность области (CDR), содержащие любую из аминокислотных последовательностей антител к Bet v 1, изложенных в WO 2018/222854, включенной в данный документ посредством ссылки.

[095] В некоторых вариантах осуществления антитело к Bet v 1 или его антигенсвязывающий фрагмент содержат определяющие комплементарность области тяжелой цепи (HCDR) переменной области тяжелой цепи (HCVR), содержащей аминокислотную последовательность под SEQ ID NO:1, и определяющие комплементарность области легкой цепи (LCDR) переменной области легкой цепи (LCVR), содержащей аминокислотную последовательность под SEQ ID NO:5. В некоторых вариантах осуществления антитело к Bet v 1 или его антигенсвязывающий фрагмент содержат три HCDR (HCDR1, HCDR2 и HCDR3) и три LCDR (LCDR1, LCDR2 и LCDR3), где HCDR1 содержит аминокислотную последовательность под SEQ ID NO:2, HCDR2 содержит аминокислотную последовательность под SEQ ID NO:3, HCDR3 содержит аминокислотную последовательность под SEQ ID NO:4, LCDR1 содержит аминокислотную последовательность под SEQ ID NO:6, LCDR2 содержит аминокислотную последовательность под SEQ ID NO:7, и LCDR3 содержит аминокислотную последовательность под SEQ ID NO:8. В некоторых вариантах осуществления антитело к Bet v 1 или его антигенсвязывающий фрагмент содержат HCDR1, HCDR2, HCDR3, LCDR1, LCDR2 и LCDR3 под SEQ ID NO:2, 3, 4, 6, 7 и 8 соответственно и дополнительно содержат HCVR, характеризующуюся по меньшей мере 85% идентичностью последовательности (например, по меньшей мере 90%, 91%, 92%, 93%, 94%, 95%, 96%, 97%, 98% или 99% идентичностью последовательности) с аминокислотной последовательностью под SEQ ID NO:1, и

LCVR, характеризующуюся по меньшей мере 85% идентичностью последовательности (например, по меньшей мере 90%, 91%, 92%, 93%, 94%, 95%, 96%, 97%, 98% или 99% идентичностью последовательности) с аминокислотной последовательностью под SEQ ID NO:5. В некоторых вариантах осуществления антитело к Bet v 1 или его антигенсвязывающий фрагмент содержат HCVR, предусматривающую SEQ ID NO:1, и LCVR, предусматривающую SEQ ID NO:5. В некоторых вариантах осуществления антитело к Bet v 1 или его антигенсвязывающий фрагмент содержат тяжелую цепь, содержащую аминокислотную последовательность под SEQ ID NO:9. В некоторых вариантах осуществления антитело к Bet v 1 или его антигенсвязывающий фрагмент содержат легкую цепь, содержащую аминокислотную последовательность под SEQ ID NO:10.

[096] В некоторых вариантах осуществления антитело к Bet v 1 или его антигенсвязывающий фрагмент содержат HCDR из HCVR, содержащей аминокислотную последовательность под SEQ ID NO:11, и LCDR из LCVR, содержащей аминокислотную последовательность под SEQ ID NO:15. В некоторых вариантах осуществления антитело к Bet v 1 или его антигенсвязывающий фрагмент содержат три HCDR (HCDR1, HCDR2 и HCDR3) и три LCDR (LCDR1, LCDR2 и LCDR3), где HCDR1 содержит аминокислотную последовательность под SEQ ID NO:12, HCDR2 содержит аминокислотную последовательность под SEQ ID NO:13, HCDR3 содержит аминокислотную последовательность под SEQ ID NO:14, LCDR1 содержит аминокислотную последовательность под SEQ ID NO:16, LCDR2 содержит аминокислотную последовательность под SEQ ID NO:17, и LCDR3 содержит аминокислотную последовательность под SEQ ID NO:18. В некоторых вариантах осуществления антитело к Bet v 1 или его антигенсвязывающий фрагмент содержат HCDR1, HCDR2, HCDR3, LCDR1, LCDR2 и LCDR3 под SEQ ID NO:12, 13, 14, 16, 17 и 18 соответственно и дополнительно содержат HCVR, характеризующуюся по меньшей мере 85% идентичностью последовательности (например, по меньшей мере 90%, 91%, 92%, 93%, 94%, 95%, 96%, 97%, 98% или 99% идентичностью последовательности) с аминокислотной последовательностью под SEQ ID NO:11, и LCVR, характеризующуюся по меньшей мере 85% идентичностью последовательности (например, по меньшей мере 90%, 91%, 92%, 93%, 94%, 95%,

96%, 97%, 98% или 99% идентичностью последовательности) с аминокислотной последовательностью под SEQ ID NO:15. В некоторых вариантах осуществления антитело к Bet v 1 или его антигенсвязывающий фрагмент содержат HCVR, предусматривающую SEQ ID NO:11, и LCVR, предусматривающую SEQ ID NO:15. В некоторых вариантах осуществления антитело к Bet v 1 или его антигенсвязывающий фрагмент содержат тяжелую цепь, содержащую аминокислотную последовательность под SEQ ID NO:19. В некоторых вариантах осуществления антитело к Bet v 1 или его антигенсвязывающий фрагмент содержат легкую цепь, содержащую аминокислотную последовательность под SEQ ID NO:20.

[097] В некоторых вариантах осуществления антитело к Bet v 1 или его антигенсвязывающий фрагмент содержат HCDR из HCVR, содержащей аминокислотную последовательность под SEQ ID NO:21, и LCDR из LCVR, содержащей аминокислотную последовательность под SEQ ID NO:25. В некоторых вариантах осуществления антитело к Bet v 1 или его антигенсвязывающий фрагмент содержат три HCDR (HCDR1, HCDR2 и HCDR3) и три LCDR (LCDR1, LCDR2 и LCDR3), где HCDR1 содержит аминокислотную последовательность под SEQ ID NO:22, HCDR2 содержит аминокислотную последовательность под SEQ ID NO:23, HCDR3 содержит аминокислотную последовательность под SEQ ID NO:24, LCDR1 содержит аминокислотную последовательность под SEQ ID NO:26, LCDR2 содержит аминокислотную последовательность под SEQ ID NO:27, и LCDR3 содержит аминокислотную последовательность под SEQ ID NO:28. В некоторых вариантах осуществления антитело к Bet v 1 или его антигенсвязывающий фрагмент содержат HCDR1, HCDR2, HCDR3, LCDR1, LCDR2 и LCDR3 под SEQ ID NO:22, 23, 24, 26, 27 и 28 соответственно и дополнительно содержат HCVR, характеризующуюся по меньшей мере 85% идентичностью последовательности (например, по меньшей мере 90%, 91%, 92%, 93%, 94%, 95%, 96%, 97%, 98% или 99% идентичностью последовательности) с аминокислотной последовательностью под SEQ ID NO:21, и LCVR, характеризующуюся по меньшей мере 85% идентичностью последовательности (например, по меньшей мере 90%, 91%, 92%, 93%, 94%, 95%, 96%, 97%, 98% или 99% идентичностью последовательности) с аминокислотной последовательностью под SEQ ID NO:25. В некоторых вариантах осуществления

антитело к Bet v 1 или его антигенсвязывающий фрагмент содержат HCVR, предусматривающую SEQ ID NO:21, и LCVR, предусматривающую SEQ ID NO:25. В некоторых вариантах осуществления антитело к Bet v 1 или его антигенсвязывающий фрагмент содержат тяжелую цепь, содержащую аминокислотную последовательность под SEQ ID NO:29. В некоторых вариантах осуществления антитело к Bet v 1 или его антигенсвязывающий фрагмент содержат легкую цепь, содержащую аминокислотную последовательность под SEQ ID NO:30.

[098] В некоторых вариантах осуществления антитело к Bet v 1 является биоэквивалентом антитела, раскрываемого в данном документе (например, биоэквивалентом REGN5713, REGN5714 или REGN5715). Используемый в данном документе термин «биоэквивалент» относится к антителу к Bet v 1, которое является фармацевтическим эквивалентом или фармацевтической альтернативой, скорость и/или степень поглощения которого не демонстрируют значительной разницы с таковыми у эталонного антитела (например, REGN5713, REGN5714 или REGN5715) при введении в той же молярной дозе в аналогичных экспериментальных условиях как в случае однократной дозы, так и в случае многократной дозы. В некоторых вариантах осуществления термин относится к антителам к Bet v 1, которые не имеют клинически значимых различий с антителом к Bet v 1 по настоящему изобретению (например, REGN5713, REGN5714 или REGN5715) в отношении безопасности, чистоты и/или эффективности.

[099] В некоторых вариантах осуществления антитело к Bet v 1 представляет собой антитело изотипа IgG1 или IgG4. В некоторых вариантах осуществления антитело к Bet v 1 содержит константную область тяжелой цепи человеческого иммуноглобулина изотипа IgG1 или IgG4, при этом константная область предусматривает одну или более аминокислотных модификаций (например, замен или делеций), например, аминокислотную модификацию в шарнирной, C_H2- или C_H3-области.

[0100] В некоторых вариантах осуществления антитело к Bet v 1, используемое в способах по настоящему изобретению, может иметь рН-зависимые характеристики связывания. Например, антитело к Bet v 1 для применения в способах по настоящему изобретению может характеризоваться пониженным связыванием с Bet v 1 при

кислом рН по сравнению с нейтральным рН. В качестве альтернативы, антитело к Bet v 1 по настоящему изобретению может характеризоваться повышенным связыванием со своим антигеном при кислом рН по сравнению с нейтральным рН. Выражение «кислый рН» включает значения рН, составляющие менее приблизительно 6,2, например, приблизительно 6,0, 5,95, 5,9, 5,85, 5,8, 5,75, 5,7, 5,65, 5,6, 5,55, 5,5, 5,45, 5,4, 5,35, 5,3, 5,25, 5,2, 5,15, 5,1, 5,05, 5,0 или меньше. Используемое в данном документе выражение «нейтральный рН» означает рН, составляющий от приблизительно 7,0 до приблизительно 7,4. Выражение «нейтральный рН» включает значения рН приблизительно 7,0, 7,05, 7,1, 7,15, 7,2, 7,25, 7,3, 7,35 и 7,4.

[0101] Антитела с рН-зависимыми характеристиками связывания можно получить, например, путем скрининга группы антител в отношении сниженного (или усиленного) связывания с конкретным антигеном при кислом рН по сравнению с нейтральным рН. Кроме того, модификации антигенсвязывающего домена на уровне аминокислот могут обеспечивать получение антител с рН-зависимыми характеристиками. Например, путем замены одной или более аминокислот антигенсвязывающего домена (например, в пределах CDR) на остаток гистидина можно получить антитело со сниженной антигенсвязывающей способностью при кислом рН по сравнению с нейтральным рН.

[0102] В некоторых вариантах осуществления терапевтические способы, раскрытые в данном документе, включают применение двух или более антител к Bet v 1, как раскрыто в данном документе, например, фармацевтической композиции, содержащей два или три антитела к Bet v 1, как раскрыто в данном документе.

[0103] В некоторых вариантах осуществления комбинация или фармацевтическая композиция содержат

(а) первое антитело к Bet v 1 или его антигенсвязывающий фрагмент, где первое антитело к Bet v 1 содержит определяющую комплементарность область тяжелой цепи (HCDR) 1, содержащую аминокислотную последовательность под SEQ ID NO:2, HCDR2, содержащую аминокислотную последовательность под SEQ ID NO:3, HCDR3, содержащую аминокислотную последовательность под SEQ ID NO:4, определяющую комплементарность область легкой цепи (LCDR) 1, содержащую

аминокислотную последовательность под SEQ ID NO:6, LCDR2, содержащую аминокислотную последовательность под SEQ ID NO:7, и LCDR3, содержащую аминокислотную последовательность под SEQ ID NO:8; и/или

(b) второе антитело к Bet v 1 или его антигенсвязывающий фрагмент, где второе антитело к Bet v 1 содержит HCDR1, содержащую аминокислотную последовательность под SEQ ID NO:12, HCDR2, содержащую аминокислотную последовательность под SEQ ID NO:13, HCDR3, содержащую аминокислотную последовательность под SEQ ID NO:14, LCDR1, содержащую аминокислотную последовательность под SEQ ID NO:16, LCDR2, содержащую аминокислотную последовательность под SEQ ID NO:17, и LCDR3, содержащую аминокислотную последовательность под SEQ ID NO:18; и/или

(c) третье антитело к Bet v 1 или его антигенсвязывающий фрагмент, где третье антитело к Bet v 1 содержит HCDR1, содержащую аминокислотную последовательность под SEQ ID NO:22, HCDR2, содержащую аминокислотную последовательность под SEQ ID NO:23, HCDR3, содержащую аминокислотную последовательность под SEQ ID NO:24, LCDR1, содержащую аминокислотную последовательность под SEQ ID NO:26, LCDR2, содержащую аминокислотную последовательность под SEQ ID NO:27, и LCDR3, содержащую аминокислотную последовательность под SEQ ID NO:28.

[0104] В некоторых вариантах осуществления фармацевтическая композиция содержит (a) и (b). В некоторых вариантах осуществления фармацевтическая композиция содержит (a) и (c). В некоторых вариантах осуществления фармацевтическая композиция содержит (b) и (c). В некоторых вариантах осуществления фармацевтическая композиция содержит (a), (b) и (c).

Получение человеческих антител

[0105] Способы получения человеческих антител у трансгенных мышей известны из уровня техники. Любые такие известные способы можно использовать в контексте настоящего изобретения для получения человеческих антител, которые специфично связываются с белком Bet v 1.

[0106] Применяя технологию VELOCIMMUNE™ (см., например, US 6596541,

Regeneron Pharmaceuticals) или любой другой известный способ получения моноклональных антител, изначально выделяют химерные антитела к IL-4R с высокой аффинностью, характеризующиеся человеческой вариабельной областью и мышинной константной областью. Технология VELOCIMMUNE® предусматривает получение трансгенной мыши, имеющей геном, содержащий человеческие вариабельные области тяжелых и легких цепей, функционально связанные с эндогенными локусами мышинных константных областей, за счет чего мышь в ответ на стимуляцию антигеном продуцирует антитело, содержащее человеческую вариабельную область и мышиную константную область. ДНК, кодирующую вариабельные области тяжелых и легких цепей антитела, выделяют и осуществляют функциональное связывание с ДНК, кодирующей человеческие константные области тяжелой и легкой цепей. Затем экспрессируют ДНК в клетке, способной к экспрессии полностью человеческого антитела.

[0107] Как правило, мыши VELOCIMMUNE® вводят представляющий интерес антиген, и из организма мышей, которые экспрессируют антитела, выделяют лимфатические клетки (такие как В-клетки). Лимфатические клетки можно подвергать слиянию с линией клеток миеломы с получением иммортализованных линий клеток гибридомы, и такие линии клеток гибридомы исследуют и отбирают для идентификации линий клеток гибридомы, которые продуцируют антитела, специфичные к антигену, представляющему интерес. ДНК, кодирующая вариабельные области тяжелой цепи и легкой цепи, может быть выделена и связана с константными областями необходимых изотипов тяжелой цепи и легкой цепи. Такой белок, представляющий собой антитело, может продуцироваться в клетке, такой как клетка СНО. В качестве альтернативы, ДНК, кодирующую антигенспецифические химерные антитела или вариабельные домены легкой и тяжелой цепей, можно выделять непосредственно из антигенспецифических лимфоцитов.

[0108] Сначала выделяют высокоаффинные химерные антитела, имеющие человеческую вариабельную область и мышиную константную область. Определение характеристик антител и их отбор по требуемым характеристикам, включая аффинность, селективность, эпитоп и т. д., осуществляют с применением стандартных процедур, известных специалистам в данной области. Мышиные

константные области заменяют на требуемую человеческую константную область с получением полностью человеческого антитела по настоящему изобретению, например IgG1 или IgG4 дикого типа или модифицированные IgG1 или IgG4. В то время как выбранная константная область может варьироваться в зависимости от конкретного применения, в вариабельной области сохраняются характеристики связывания с антигеном с высокой аффинностью или специфичности к мишеням.

[0109] Как правило, антитела, которые можно применять в способах по настоящему изобретению, обладают высокими значениями аффинности, как описано выше, при измерении по связыванию с антигеном, являющимся иммобилизованным либо на твердой фазе, либо в жидкой фазе. Для получения полностью человеческих антител по настоящему изобретению мышиные константные области заменяют на необходимые человеческие константные области. В то время как выбранная константная область может варьироваться в зависимости от конкретного применения, в вариабельной области сохраняются характеристики связывания с антигеном с высокой аффинностью или специфичности к мишеням.

[0110] Способы и методики идентификации CDR в пределах аминокислотных последовательностей HCVR и LCVR хорошо известны из уровня техники и могут применяться для идентификации CDR в пределах указанных аминокислотных последовательностей HCVR и/или LCVR, раскрытых в данном документе. Иллюстративные общепринятые способы, которые можно использовать для идентификации границ CDR, включают, например, определение согласно Kabat, определение согласно Chothia и определение согласно AbM. В общих чертах, определение согласно Kabat основано на вариабельности последовательности, определение согласно Chothia основано на местоположении структурных областей петли, и определение согласно AbM является компромиссным решением между подходами согласно Kabat и Chothia. См., например, Kabat, «Sequences of Proteins of Immunological Interest», National Institutes of Health, Bethesda, Md. (1991); Al-Lazikani et al., *J. Mol. Biol.* 273:927-948 (1997); и Martin et al., *Proc. Natl. Acad. Sci. USA* 86:9268-9272 (1989). Также для идентификации последовательностей CDR в антителе доступны открытые базы данных.

Фармацевтические композиции

[0111] В одном аспекте настоящее изобретение относится к способам, которые включают введение одного или более антител к Bet v 1 субъекту, где одно или более антител к Bet v 1 содержатся в фармацевтической композиции, которая содержит один или более фармацевтически приемлемых сред-носителей, носителей и/или вспомогательных веществ. В некоторых вариантах осуществления антитело или антитела предназначены для применения в лечении аллергии на березу или в лечении состояния, ассоциированного с аллергией на березу (например, аллергического ринита или синдрома оральной аллергии).

[0112] В некоторых вариантах осуществления фармацевтическая композиция содержит одно антитело к Bet v 1 или его антигенсвязывающий фрагмент (например, антитело, содержащее HCDR1, HCDR2, HCDR3, LCDR1, LCDR2 и LCDR3 под SEQ ID NO: 2, 3, 4, 6, 7 и 8 соответственно; или антитело, содержащее HCDR1, HCDR2, HCDR3, LCDR1, LCDR2 и LCDR3 под SEQ ID NO: 12, 13, 14, 16, 17 и 18 соответственно; или антитело, содержащее HCDR1, HCDR2, HCDR3, LCDR1, LCDR2 и LCDR3 под SEQ ID NO: 22, 23, 24, 26, 27 и 28 соответственно).

[0113] В некоторых вариантах осуществления фармацевтическая композиция содержит два антитела к Bet v 1 или их антигенсвязывающих фрагмента. Например, в некоторых вариантах осуществления фармацевтическая композиция содержит антитело, содержащее HCDR1, HCDR2, HCDR3, LCDR1, LCDR2 и LCDR3 под SEQ ID NO 2, 3, 4, 6, 7 и 8 соответственно, и антитело, содержащее HCDR1, HCDR2, HCDR3, LCDR1, LCDR2 и LCDR3 под SEQ ID NO: 12, 13, 14, 16, 17 и 18 соответственно. В некоторых вариантах осуществления фармацевтическая композиция содержит антитело, содержащее HCDR1, HCDR2, HCDR3, LCDR1, LCDR2 и LCDR3 под SEQ ID NO: 2, 3, 4, 6, 7 и 8 соответственно, и антитело, содержащее HCDR1, HCDR2, HCDR3, LCDR1, LCDR2 и LCDR3 под SEQ ID NO: 22, 23, 24, 26, 27 и 28 соответственно. В некоторых вариантах осуществления фармацевтическая композиция содержит антитело, содержащее HCDR1, HCDR2, HCDR3, LCDR1, LCDR2 и LCDR3 под SEQ ID NO: 12, 13, 14, 16, 17 и 18 соответственно, и антитело, содержащее HCDR1, HCDR2, HCDR3, LCDR1, LCDR2 и LCDR3 под SEQ ID NO: 22, 23, 24, 26, 27 и 28 соответственно.

[0114] В некоторых вариантах осуществления фармацевтическая композиция содержит три антитела к Bet v 1 или их антигенсвязывающих фрагмента. Например, в некоторых вариантах осуществления фармацевтическая композиция содержит антитело, содержащее HCDR1, HCDR2, HCDR3, LCDR1, LCDR2 и LCDR3 под SEQ ID NO: 2, 3, 4, 6, 7 и 8 соответственно, антитело, содержащее HCDR1, HCDR2, HCDR3, LCDR1, LCDR2 и LCDR3 под SEQ ID NO: 12, 13, 14, 16, 17 и 18 соответственно, и антитело, содержащее HCDR1, HCDR2, HCDR3, LCDR1, LCDR2 и LCDR3 под SEQ ID NO: 22, 23, 24, 26, 27 и 28 соответственно.

[0115] Из уровня техники хорошо известны различные фармацевтически приемлемые носители и вспомогательные вещества. См., например, Remington's Pharmaceutical Sciences, Mack Publishing Company, Истон, Пенсильвания, США. В некоторых вариантах осуществления носитель подходит для внутривенного, внутримышечного, перорального, внутрибрюшинного, интратекального, чрескожного, местного или подкожного введения.

[0116] В некоторых вариантах осуществления фармацевтическая композиция содержит инъекционный препарат, такой как лекарственная форма для внутривенных, подкожных, внутрикожных и внутримышечных инъекций, капельных инфузий и т. д. Такие инъекционные препараты можно получить посредством известных способов. Например, инъекционные препараты можно получить, например, посредством растворения, суспендирования или эмульгирования антитела или его соли, описанных выше, в стерильной водной среде или масляной среде, обычно используемых для инъекций. В качестве водной среды для инъекций применяют, например, физиологический солевой раствор, изотонический раствор, содержащий глюкозу и другие вспомогательные средства, и т. п., которые можно применять в комбинации с подходящим солюбилизующим средством, таким как спирт (например, этанол), многоатомный спирт (например, пропиленгликоль, полиэтиленгликоль), неионогенное поверхностно-активное вещество [например, полисорбат 80, HCO-50 (полиоксиэтиленовый (50 моль) аддукт гидрогенизированного касторового масла)] и т. п. В качестве масляной среды используют, например, кунжутное масло, соевое масло и т. п., которые можно применять в комбинации с солюбилизующим средством, таким как бензилбензоат,

бензиловый спирт и т. п. Полученным таким способом инъекционным составом можно наполнять подходящую ампулу.

[0117] Доза одного или более антител, вводимых пациенту в соответствии со способами по настоящему изобретению, может варьироваться в зависимости от возраста и размера тела пациента, симптомов, состояний, пути введения и т. п. Дозу, как правило, рассчитывают в соответствии с массой тела или площадью поверхности тела. В зависимости от тяжести состояния можно корректировать частоту введения и длительность лечения. Эффективные дозировки и схемы введения фармацевтических композиций, содержащих антитела к Bet v 1, могут быть определены эмпирически; например, прогресс у пациента можно контролировать путем периодической оценки и соответствующим образом корректировать дозу. Более того, межвидовое приведение дозировок можно выполнить с применением способов, хорошо известных в данной области техники (например, Mordenti *et al.*, 1991, *Pharmaceut. Res.* 8:1351). Конкретные иллюстративные дозы антител к Bet v 1 и режимы введения, их предусматривающие, которые могут быть использованы в контексте настоящего изобретения, раскрыты в других местах в данном документе.

[0118] Известны различные системы доставки, и их можно применять для введения фармацевтической композиции, например, инкапсулирование в липосомы, микрочастицы, микрокапсулы, рекомбинантные клетки, способные экспрессировать мутантные вирусы, опосредованный рецепторами эндоцитоз (см., например, Wu *et al.* (1987) *J. Biol. Chem.* 262:4429-4432). Способы введения включают без ограничения внутрикожные, внутримышечные, внутрибрюшинные, внутривенные, подкожные, интраназальные, эпидуральные и пероральные пути. Композицию можно вводить любым удобным путем, например посредством инфузии или болюсной инъекции, посредством абсорбции через эпителиальные или кожно-слизистые покровы (например, слизистую оболочку ротовой полости, слизистую оболочку прямой кишки и кишечника и т. д.), и ее можно вводить вместе с другими биологически активными средствами. В некоторых вариантах осуществления фармацевтическую композицию, раскрытую в данном документе, вводят внутривенно. В некоторых вариантах осуществления фармацевтическую композицию, раскрытую в данном документе, вводят подкожно.

[0119] В некоторых вариантах осуществления фармацевтическая композиция по настоящему изобретению содержится в контейнере. Таким образом, в другом аспекте представлены контейнеры, содержащие фармацевтическую композицию, раскрытую в данном документе. Например, в некоторых вариантах осуществления фармацевтическая композиция содержится в контейнере, выбранном из группы, состоящей из стеклянного флакона, шприца, устройства для доставки по типу шприца-ручки и автоинъектора.

[0120] В некоторых вариантах осуществления фармацевтическую композицию по настоящему изобретению доставляют, например, подкожно или внутривенно, с помощью стандартной иглы и шприца. В некоторых вариантах осуществления шприц представляет собой предварительно заполненный шприц. В некоторых вариантах осуществления устройство для доставки по типу шприца-ручки или автоинъектор используют для доставки фармацевтической композиции по настоящему изобретению (например, для подкожной доставки). Устройство для доставки по типу шприца-ручки может быть многоразовым или одноразовым. В многоразовом устройстве для доставки по типу шприца-ручки обычно используется сменный картридж, который содержит фармацевтическую композицию. После того, как вся фармацевтическая композиция из картриджа была введена и картридж опустевал, пустой картридж можно сразу удалить в отходы и заменить новым картриджем, который содержит фармацевтическую композицию. Устройство для доставки по типу шприца-ручки затем можно применять повторно. В случае одноразового устройства для доставки по типу шприца-ручки сменный картридж отсутствует. Вместо этого одноразовое устройство для доставки по типу шприца-ручки предоставляется предварительно заполненным фармацевтической композицией, содержащейся в резервуаре внутри устройства. После опустошения резервуара от фармацевтической композиции устройство помещают в отходы целиком.

[0121] Примеры подходящих устройств для доставки по типу шприца-ручки и автоинъектора включают без ограничения AUTOPEN™ (Owen Mumford, Inc., Вудсток, Великобритания), шприц-ручку DISETRONIC™ (Disetronic Medical Systems, Бургдорф, Швейцария), шприц-ручку HUMALOG MIX 75/25™, шприц-ручку HUMALOG™, шприц-ручку HUMALIN 70/30™ (Eli Lilly and Co., Индианаполис,

Индиана), NOVOPEN™ I, II и III (Novo Nordisk, Копенгаген, Дания), NOVOPEN JUNIOR™ (Novo Nordisk, Копенгаген, Дания), шприц-ручку BD™ (Becton Dickinson, Франклин-Лэйкс, Нью-Джерси), OPTIPEN™, OPTIPEN PRO™, OPTIPEN STARLET™ и OPTICLIK™ (Sanofi-Aventis, Франкфурт, Германия). Примеры одноразовых устройств для доставки по типу шприца-ручки или автоинъектора, применяемых в подкожной доставке фармацевтической композиции по настоящему изобретению, включают без ограничения шприц-ручку SOLOSTAR™ (Sanofi-Aventis), FLEXPEN™ (Novo Nordisk) и KWIKPEN™ (Eli Lilly), автоинъектор SURECLICK™ (Amgen, Таузанд-Окс, Калифорния), PENLET™ (Haselmeier, Штутгарт, Германия), EPIPEN (Dey, L.P.) и шприц-ручку HUMIRA™ (Abbott Labs, Эббот-Парк, Иллинойс).

[0122] В некоторых вариантах осуществления фармацевтическую композицию доставляют с использованием системы контролируемого высвобождения. В одном варианте осуществления можно применять помпу (см. Langer выше; Sefton, 1987, CRC Crit. Ref. Biomed. Eng. 14:201). В другом варианте осуществления можно применять полимерные материалы; см. Medical Applications of Controlled Release, Langer and Wise (eds.), 1974, CRC Pres., Бока-Ратон, Флорида, США. В еще одном варианте осуществления систему с контролируемым высвобождением можно поместить вблизи мишени для композиции, при этом требуется лишь часть системной дозы (см., например, Goodson, 1984, в Medical Applications of Controlled Release выше, том 2, ст. 115–138). Другие системы с контролируемым высвобождением обсуждаются в обзоре Langer, 1990, *Science* 249:1527–1533.

[0123] В некоторых вариантах осуществления фармацевтические композиции для применения, как описано в данном документе, получают в виде лекарственных форм со стандартной дозой, подобранной таким образом, что она соответствует дозе активных ингредиентов. Такие лекарственные формы со стандартной дозой включают, например, таблетки, пилюли, капсулы, инъекционные составы (ампулы), суппозитории и т. п.

Дозировка и схемы введения

[0124] Как правило, количество антитела к Bet v 1, которое вводят субъекту согласно способам, раскрытым в данном документе, представляет собой терапевтически эффективное количество. Используемая в данном документе фраза «терапевтически эффективное количество» означает количество антитела к Bet v 1 (или комбинации антител к Bet v 1), которое приводит к одному или нескольким из (a) снижения тяжести или длительности одного или нескольких симптомов аллергии на березу; (b) предупреждения или облегчения аллергической реакции на аллерген березы (например, экстракт пыльцы березы или белок Bet v 1); (c) уменьшения спровоцированных симптомов аллергического ринита после назальной аллергенной провокации; (d) снижения уровня одного или нескольких маркеров иммунной активности 2 типа (например, TARC сыворотки крови или общего IgE) и (e) уменьшения применения или потребности в обычной терапии аллергии (например, уменьшения или отмены применения антигистаминных средств, деконгестантов, назальных или ингаляционных стероидов, лечения антителом к IgE, эпинефрина и т. д.).

[0125] В случае антитела к Bet v 1 (например, антитела, содержащего последовательности CDR и/или HCVR и LCVR из REGN5713, REGN5714 или REGN5715, раскрытых в данном документе), терапевтически эффективное количество может составлять от приблизительно 0,05 мг до приблизительно 600 мг, от приблизительно 10 мг до приблизительно 600 мг или от приблизительно 10 мг до приблизительно 300 мг, от приблизительно 25 мг до приблизительно 500 мг или от приблизительно 50 мг до приблизительно 300 мг, например, приблизительно 0,05 мг, приблизительно 0,1 мг, приблизительно 1,0 мг, приблизительно 1,5 мг, приблизительно 2,0 мг, приблизительно 10 мг, приблизительно 20 мг, приблизительно 30 мг, приблизительно 40 мг, приблизительно 50 мг, приблизительно 60 мг, приблизительно 70 мг, приблизительно 80 мг, приблизительно 90 мг, приблизительно 100 мг, приблизительно 110 мг, приблизительно 120 мг, приблизительно 130 мг, приблизительно 140 мг, приблизительно 150 мг, приблизительно 160 мг, приблизительно 170 мг, приблизительно 180 мг, приблизительно 190 мг, приблизительно 200 мг, приблизительно 210 мг, приблизительно 220 мг,

приблизительно 230 мг, приблизительно 240 мг, приблизительно 250 мг,
приблизительно 260 мг, приблизительно 270 мг, приблизительно 280 мг,
приблизительно 290 мг, приблизительно 300 мг, приблизительно 310 мг,
приблизительно 320 мг, приблизительно 330 мг, приблизительно 340 мг,
приблизительно 350 мг, приблизительно 360 мг, приблизительно 370 мг,
приблизительно 380 мг, приблизительно 390 мг, приблизительно 400 мг,
приблизительно 410 мг, приблизительно 420 мг, приблизительно 430 мг,
приблизительно 440 мг, приблизительно 450 мг, приблизительно 460 мг,
приблизительно 470 мг, приблизительно 480 мг, приблизительно 490 мг,
приблизительно 500 мг, приблизительно 510 мг, приблизительно 520 мг,
приблизительно 530 мг, приблизительно 540 мг, приблизительно 550 мг,
приблизительно 560 мг, приблизительно 570 мг, приблизительно 580 мг,
приблизительно 590 мг или приблизительно 600 мг, антитела к Bet v 1. В
определенных вариантах осуществления субъекту вводят приблизительно 50 мг, 100
мг, 150 мг, 200 мг, 250 мг или 300 мг антитела к Bet v 1.

[0126] В некоторых вариантах осуществления субъекту вводят терапевтически
эффективное количество каждого из двух или более антител к Bet v 1, раскрытых в
данном документе. Например, в некоторых вариантах осуществления субъекту вводят
терапевтически эффективное количество каждого из REGN5713 и REGN5714, или
каждого из REGN5713 и REGN5715, или каждого из REGN5714 и REGN5715. В
некоторых вариантах осуществления субъекту вводят терапевтически эффективное
количество каждого из REGN5713, REGN5714 и REGN5715. В некоторых вариантах
осуществления каждое из антител к Bet v 1 вводят в количестве, составляющем от
приблизительно 0,05 мг до приблизительно 600 мг, от приблизительно 10 мг до
приблизительно 600 мг или от приблизительно 10 мг до приблизительно 300 мг, от
приблизительно 25 мг до приблизительно 500 мг или от приблизительно 50 мг до
приблизительно 300 мг, например, приблизительно 0,05 мг, приблизительно 0,1 мг,
приблизительно 1,0 мг, приблизительно 1,5 мг, приблизительно 2,0 мг,
приблизительно 10 мг, приблизительно 20 мг, приблизительно 30 мг, приблизительно
40 мг, приблизительно 50 мг, приблизительно 60 мг, приблизительно 70 мг,
приблизительно 80 мг, приблизительно 90 мг, приблизительно 100 мг,

приблизительно 110 мг, приблизительно 120 мг, приблизительно 130 мг,
приблизительно 140 мг, приблизительно 150 мг, приблизительно 160 мг,
приблизительно 170 мг, приблизительно 180 мг, приблизительно 190 мг,
приблизительно 200 мг, приблизительно 210 мг, приблизительно 220 мг,
приблизительно 230 мг, приблизительно 240 мг, приблизительно 250 мг,
приблизительно 260 мг, приблизительно 270 мг, приблизительно 280 мг,
приблизительно 290 мг, приблизительно 300 мг, приблизительно 310 мг,
приблизительно 320 мг, приблизительно 330 мг, приблизительно 340 мг,
приблизительно 350 мг, приблизительно 360 мг, приблизительно 370 мг,
приблизительно 380 мг, приблизительно 390 мг, приблизительно 400 мг,
приблизительно 410 мг, приблизительно 420 мг, приблизительно 430 мг,
приблизительно 440 мг, приблизительно 450 мг, приблизительно 460 мг,
приблизительно 470 мг, приблизительно 480 мг, приблизительно 490 мг,
приблизительно 500 мг, приблизительно 510 мг, приблизительно 520 мг,
приблизительно 530 мг, приблизительно 540 мг, приблизительно 550 мг,
приблизительно 560 мг, приблизительно 570 мг, приблизительно 580 мг,
приблизительно 590 мг или приблизительно 600 мг. В некоторых вариантах
осуществления каждое из двух или более антител к Bet v 1 (например, двух или более
из REGN5713, REGN5714 и REGN5715) вводят в количестве, составляющем
приблизительно 50 мг, 100 мг, 150 мг, 200 мг, 250 мг или 300 мг. В некоторых
вариантах осуществления два или более антител к Bet v 1 вводят в одинаковом
количестве. В некоторых вариантах осуществления два или более антител к Bet v 1
вводят в разных количествах. В некоторых вариантах осуществления, где вводят три
антитела к Bet v 1, по меньшей мере одно антитело вводят в количестве, отличном от
количества других антител. В некоторых вариантах осуществления, где вводят три
антитела к Bet v 1, все три антитела вводят в разных количествах. В некоторых
вариантах осуществления, где вводят три антитела к Bet v 1, все три антитела вводят
в одинаковом количестве.

[0127] В некоторых вариантах осуществления антитело или антитела к Bet v 1
(например, антитело, содержащее последовательности CDR и/или HCVR и LCVR из
REGN5713, REGN5714 и/или REGN5715, раскрытых в данном документе) вводят в

общей дозе, составляющей от приблизительно 50 мг до приблизительно 1500 мг, например, от приблизительно 100 мг до приблизительно 1500 мг, от приблизительно 100 мг до приблизительно 1000 мг или от приблизительно 300 мг до приблизительно 1000 мг. В некоторых вариантах осуществления антитело или антитела к Bet v 1 вводят в общей дозе, составляющей приблизительно 50 мг, приблизительно 75 мг, приблизительно 100 мг, приблизительно 125 мг, приблизительно 150 мг, приблизительно 175 мг, приблизительно 200 мг, приблизительно 225 мг, приблизительно 250 мг, приблизительно 275 мг, приблизительно 300 мг, приблизительно 325 мг, приблизительно 350 мг, приблизительно 375 мг, приблизительно 400 мг, приблизительно 425 мг, приблизительно 450 мг, приблизительно 475 мг, приблизительно 500 мг, приблизительно 525 мг, приблизительно 550 мг, приблизительно 575 мг, приблизительно 600 мг, приблизительно 625 мг, приблизительно 650 мг, приблизительно 675 мг, приблизительно 700 мг, приблизительно 725 мг, приблизительно 750 мг, приблизительно 775 мг, приблизительно 800 мг, приблизительно 825 мг, приблизительно 850 мг, приблизительно 875 мг, приблизительно 900 мг, приблизительно 925 мг, приблизительно 950 мг, приблизительно 975 мг, приблизительно 1000 мг, приблизительно 1025 мг, приблизительно 1050 мг, приблизительно 1075 мг, приблизительно 1100 мг, приблизительно 1125 мг, приблизительно 1150 мг, приблизительно 1175 мг, приблизительно 1200 мг, приблизительно 1225 мг, приблизительно 1250 мг, приблизительно 1275 мг, приблизительно 1300 мг, приблизительно 1325 мг, приблизительно 1350 мг, приблизительно 1375 мг, приблизительно 1400 мг, приблизительно 1450 мг, приблизительно 1475 мг или приблизительно 1500 мг.

[0128] Количество антитела к Bet v 1, содержащегося в отдельных дозах, можно выражать в миллиграммах активного средства (например, антитела) на килограмм массы тела пациента (т. е. мг/кг). Например, антитело к Bet v 1 можно вводить пациенту в дозе, составляющей от приблизительно 0,0001 до приблизительно 10 мг/кг массы тела пациента, например, от приблизительно 1 мг/кг до приблизительно 10 мг/кг или приблизительно 1 мг/кг, 2 мг/кг, 3 мг/кг, 4 мг/кг, 5 мг/кг, 6 мг/кг, 7 мг/кг, 8 мг/кг, 9 мг/кг или 10 мг/кг.

[0129] В некоторых вариантах осуществления антитело или антитела к Bet v 1, или фармацевтическую композицию, содержащую одно или более антител к Bet v 1, вводят субъекту с частотой введения доз, составляющей приблизительно четыре раза в неделю, два раза в неделю, один раз в неделю, один раз в две недели, один раз в три недели, один раз в четыре недели, один раз в пять недель, один раз в шесть недель, один раз в восемь недель, один раз в двенадцать недель или реже, при условии, что достигается терапевтический ответ. В некоторых вариантах осуществления антитело или антитела к Bet v 1 вводят раз в три месяца, раз в четыре месяца, раз в пять месяцев, раз в шесть месяцев, раз в семь месяцев, раз в восемь месяцев, раз в девять месяцев, раз в десять месяцев, раз в одиннадцать месяцев или раз в двенадцать месяцев. В некоторых вариантах осуществления антитело или антитела к Bet v 1 вводят один раз в год или два раза в год. В некоторых вариантах осуществления антитело или антитела к Bet v 1 вводят один раз в год или два раза в год до начала сезона аллергии (например, до сезона пыления березы).

[0130] В определенных вариантах осуществления предусмотрено введение фармацевтической композиции, содержащей антитело к Bet v 1, при частоте введения дозы, описанной в данном документе, при этом каждую дозу вводят в количестве, составляющем от приблизительно 50 мг до приблизительно 600 мг, например, приблизительно 50 мг, 100 мг, 150 мг, 200 мг, 250 мг или 300 мг, или в вариантах осуществления, где вводят два или более антител к Bet v 1, при каждой вводимой дозе каждое из антител к Bet v 1 вводят в количестве от приблизительно 50 мг до приблизительно 600 мг, например, приблизительно 50 мг, 100 мг, 150 мг, 200 мг, 250 мг или 300 мг. В определенных вариантах осуществления, где вводят два или более антител к Bet v 1, при каждой вводимой дозе антитела к Bet v 1 вводят в соотношении 1:1. В определенных вариантах осуществления, где вводят три или более антител к Bet v 1, при каждой вводимой дозе антитела к Bet v 1 вводят в соотношении 1:1:1.

[0131] В некоторых вариантах осуществления субъекту вводят несколько доз антитела к Bet v 1 или смеси антител к Bet v 1 в течение определенного времени. В некоторых вариантах осуществления способы по настоящему изобретению включают последовательное введение субъекту нескольких доз антитела или антител к Bet v 1. Используемый в данном документе термин «последовательное введение» означает,

что каждая доза антитела к Bet v 1 или антител к Bet v 1 вводят субъекту в разные моменты времени, например, в разные дни, разделенные предварительно определенным интервалом (например, часы, дни, недели или месяцы). В некоторых вариантах осуществления способы по настоящему изобретению включают последовательное введение пациенту одной начальной дозы антитела к Bet v 1 или антител к Bet v 1, затем одной или нескольких вторичных доз антитела к Bet v 1 или антител к Bet v 1 и необязательно одной или нескольких третичных доз антитела к Bet v 1 или антител к Bet v 1. Термины «начальная доза», «вторичная(-ые) доза(-ы)» и «третичная(-ые) доза(-ы)» относятся к временной последовательности введения антитела или антител к Bet v 1. Соответственно, «начальная доза» представляет собой дозу, которую вводят в начале схемы лечения (также называется «нагрузочной дозой»); «вторичные дозы» представляют собой дозы, которые вводят после начальной дозы; и «третичные дозы» представляют собой дозы, которые вводят после вторичных доз.

[0132] В некоторых вариантах осуществления начальная, вторичная и третичная дозы содержат одинаковое количество антитела или антител к Bet v 1, но отличаются друг от друга частотой введения. В других вариантах осуществления количество антитела или антител к Bet v 1, содержащихся в начальной, вторичной и/или третичной дозах, варьирует между собой (например, корректируется в сторону увеличения или уменьшения в зависимости от ситуации) в течение курса лечения. В определенных вариантах осуществления одна или более (например, 1, 2, 3, 4 или 5) доз вводятся в начале режима лечения в качестве «нагрузочных доз» с последующим введением последующих доз, которые вводятся с меньшей частотой (например «поддерживающие дозы»). Например, первое количество антитела к Bet v 1 или смеси антител к Bet v 1 может быть в 1,5 раза, 2 раза, 2,5 раза, 3 раза, 3,5 раза, 4 раза или 5 раз или больше второго количества антитела к Bet v 1 или смеси антител к Bet v 1.

[0133] В некоторых вариантах осуществления каждую вторичную и/или третичную дозу вводят через 1—30 (например, 1, 1½, 2, 2½, 3, 3½, 4, 4½, 5, 5½, 6, 6½, 7, 7½, 8, 8½, 9, 9½, 10, 10½, 11, 11½, 12, 12½, 13, 13½, 14, 14½, 15, 15½, 16, 16½, 17, 17½, 18, 18½, 19, 19½, 20, 20½, 21, 21½, 22, 22½, 23, 23½, 24, 24½, 25, 25½, 26, 26½,

27, 27½, 28, 28½, 29, 29½, 30 или более) недель после непосредственно предшествующей дозы. Фраза «непосредственно предшествующая доза», используемая в данном документе, означает в контексте последовательности из нескольких введений дозу антитела к Bet v 1, которую вводят пациенту до введения ближайшей следующей дозы в последовательности без промежуточных введений доз.

[0134] Способы по настоящему изобретению могут включать введение пациенту любого количества вторичных и/или третичных доз антитела к Bet v 1 или смеси антител к Bet v 1. Например, в определенных вариантах осуществления пациенту вводят только одну вторичную дозу. В других вариантах осуществления пациенту вводят две или больше (например, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8 или больше) вторичных доз. Аналогично в определенных вариантах осуществления пациенту вводят только одну третичную дозу. В других вариантах осуществления пациенту вводят две или больше (например, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8 или больше) третичных доз.

[0135] В некоторых вариантах осуществления, включающих множество вторичных доз, каждую вторичную дозу вводят с той же частотой, что и другие вторичные дозы. Аналогичным образом в некоторых вариантах осуществления, включающих несколько третичных доз, каждую третичную дозу вводят с той же частотой, что и другие третичные дозы. В качестве альтернативы частота, с которой пациенту вводят вторичные и/или третичные дозы, может варьироваться на протяжении схемы лечения. Врач может корректировать частоту введения в ходе курса лечения в зависимости от потребностей отдельного пациента после клинического обследования.

[0136] В некоторых вариантах осуществления фармацевтическую композицию, содержащую каждое из первого антитела к Bet v 1, второго антитела к Bet v 1 и третьего антитела к Bet v 1, раскрытых в данном документе, вводят субъекту в дозе, составляющей приблизительно 50 мг на антитело (общая доза для трех антител составляет приблизительно 150 мг). В некоторых вариантах осуществления фармацевтическую композицию вводят субъекту подкожно или внутривенно.

[0137] В некоторых вариантах осуществления фармацевтическую композицию, содержащую каждое из первого антитела к Bet v 1, второго антитела к Bet v 1 и

третьего антитела к Bet v 1, раскрытых в данном документе, вводят субъекту в дозе, составляющей приблизительно 150 мг на антитело (общая доза для трех антител составляет приблизительно 450 мг). В некоторых вариантах осуществления фармацевтическую композицию вводят субъекту подкожно или внутривенно.

[0138] В некоторых вариантах осуществления фармацевтическую композицию, содержащую каждое из первого антитела к Bet v 1, второго антитела к Bet v 1 и третьего антитела к Bet v 1, раскрытых в данном документе, вводят субъекту в дозе, составляющей приблизительно 300 мг на антитело (общая доза для трех антител составляет приблизительно 900 мг). В некоторых вариантах осуществления фармацевтическую композицию вводят субъекту подкожно или внутривенно.

[0139] В некоторых вариантах осуществления, в которых вводят более одного антитела к Bet v 1, антитела к Bet v 1 находятся в отдельных фармацевтических композициях. В некоторых вариантах осуществления фармацевтические композиции вводят одновременно (например, путем объединения композиций в растворе перед введением). В некоторых вариантах осуществления фармацевтические композиции вводят по отдельности (например, путем последовательного введения).

Виды комбинированной терапии

[0140] В некоторых вариантах осуществления способы по настоящему изобретению включают введение субъекту одного или нескольких дополнительных терапевтических средств в комбинации с антителом к Bet v 1 или смесью антител к Bet v 1, раскрытых в данном документе. Используемое в данном документе выражение «в комбинации с» означает, что дополнительные терапевтические средства вводят до, после или одновременно с антителом или антителами к Bet v 1, или фармацевтической композицией, содержащей антитело или антитела к Bet v 1. Термин «в комбинации с» также включает последовательное или одновременное введение антитела к Bet v 1 и второго терапевтического средства или терапии.

[0141] В некоторых вариантах осуществления дополнительное терапевтическое средство представляет собой стероид, антигистамин, деконгестант, средство на основе антитела к IgE или средство, истощающее плазматические клетки и/или В-клетки. В некоторых вариантах осуществления дополнительное терапевтическое

средство представляет собой стероид (например, кортикостероид, такой как ингаляционный кортикостероид (ICS)). В некоторых вариантах осуществления дополнительным терапевтическим средством является антигистамин (например, лоратадин, фексофенадин, цетиризин, дифенгидрамин, прометазин, карбиноксамин, дезлоратадин, гидроксизин, левоцетиризин, трипролидин, бромфенирамин или хлорфенирамин). В некоторых вариантах осуществления дополнительное терапевтическое средство представляет собой деконгестант (например, псевдоэфедрин или фенилэфрин). В некоторых вариантах осуществления дополнительным терапевтическим средством является средство на основе антитела к IgE (например, омализумаб). В некоторых вариантах осуществления дополнительным терапевтическим средством является средство, истощающее плазматические клетки и/или В-клетки, например, нацеливающееся на ВСМА средства (например, антитела к ВСМА, конъюгированные с терапевтическим средством, таким как цитотоксическое лекарственное средство («ВСМА ADC» или «ADC к ВСМА»), химерные антигенные рецепторы (CAR), которые специфически связываются с ВСМА («ВСМА CAR» или «CAR к ВСМА») и биспецифические антитела к ВСМА/к CD3, такие как раскрытые в WO 2020/018820).

ПРИМЕРЫ

[0142] Следующие примеры представлены с тем, чтобы обеспечить специалистов средней квалификации в данной области полным раскрытием и описанием того, как осуществлять и применять способы и получать и применять композиции по настоящему изобретению, и они не предполагают ограничение объема того, что авторы настоящего изобретения рассматривают в качестве своего изобретения. Были приложены усилия для обеспечения точности по отношению к используемым числам (например, количеству, температуре и т. п.), однако необходимо учитывать некоторые экспериментальные погрешности и отклонения. Если не указано иное, то части являются частями по весу, молекулярная масса представляет собой среднюю молекулярную массу, температура представлена в градусах Цельсия, а давление является атмосферным или близким к атмосферному.

Пример 1. Клиническое испытание по изучению безопасности, переносимости, фармакокинетических и фармакодинамических эффектов однократной дозы REGN5713-5714-5715 у здоровых взрослых субъектов

Схема и цели исследования

[0143] В данном примере описана фаза 1 состоящего из двух частей, рандомизированного, двойного слепого, плацебо-контролируемого исследования безопасности, переносимости, фармакокинетических (PK) и фармакодинамических (PD) эффектов однократной дозы REGN5713-5714-5715 у здоровых взрослых субъектов (NCT03969849). В части А оценивали безопасность, переносимость и PK однократных возрастающих доз, составляющих 150 подкожно (SC), 450 мг SC, 900 мг SC и 900 мг внутривенно (IV) у здоровых взрослых субъектов. В части Б оценивали безопасность, переносимость, PK и PD одной дозы REGN5713-5714-5715 у здоровых взрослых субъектов с аллергией на пыльцу березы.

[0144] REGN5713 представляет собой полностью человеческое антитело к Bet v 1, содержащее HCVR под SEQ ID NO:1, HCDR1 под SEQ ID NO:2, HCDR2 под SEQ ID NO:3, HCDR3 под SEQ ID NO:4, LCVR под SEQ ID NO:5, LCDR1 под SEQ ID NO:6, LCDR2 под SEQ ID NO:7 и LCDR3 под SEQ ID NO:8.

[0145] REGN5714 представляет собой полностью человеческое антитело к Bet v 1, содержащее HCVR под SEQ ID NO:11, HCDR1 под SEQ ID NO:12, HCDR2 под SEQ ID NO:13, HCDR3 под SEQ ID NO:14, LCVR под SEQ ID NO:15, LCDR1 под SEQ ID NO:16, LCDR2 под SEQ ID NO:17 и LCDR3 под SEQ ID NO:18.

[0146] REGN5715 представляет собой полностью человеческое антитело к Bet v 1, содержащее HCVR под SEQ ID NO:21, HCDR1 под SEQ ID NO:22, HCDR2 под SEQ ID NO:23, HCDR3 под SEQ ID NO:24, LCVR под SEQ ID NO:25, LCDR1 под SEQ ID NO:26, LCDR2 под SEQ ID NO:27 и LCDR3 под SEQ ID NO:28.

[0147] Основная цель исследования представляет собой оценку безопасности и переносимости REGN5713-5714-5715 у здоровых взрослых субъектов. Вторичными целями исследования были характеристика временного профиля концентрации однократных доз REGN5713-5714-5715 у здоровых взрослых (части А и В); оценка иммуногенности однократной дозы REGN5713-5714-5715 (части А и В); оценка

подавления аллергических симптомов, измеряемых по показателю по шкале общей оценки назальных симптомов (TNSS), спровоцированных назальной аллергенной провокации (NAC) аллергена березы у субъектов-аллергиков, сенсibilизированных к пыльце березы, после однократной SC дозы REGN5713-5714-5715 (часть В); и оценка реактивности кожного теста, спровоцированной кожным прик-тестом (SPT) с серийным титрованием аллергена березы после однократной SC дозы, составляющей 900 мг REGN5713-5714-5715 (часть В). Для части В дополнительными исследовательскими целями были оценка подавления аллергических симптомов, измеренная по TOSS, спровоцированных NAC аллергеном березы, у субъектов с AR, сенсibilизированных к пыльце березы, после однократной SC дозы REGN5713-5714-5715; оценка подавления аллергических ответов, измеренных с помощью PNIF, у субъектов с AR, сенсibilизированных к пыльце березы, которым интраназально вводили экстракт пыльцы березы (NAC) после однократной SC дозы REGN5713-5714-5715; оценка подавления аллергических ответов, измеренных с помощью секвенирования РНК в ткани слизистой оболочки носа и хемокина/цитокинов в назальной жидкости после NAC у сенсibilизированных к пыльце березы субъектов с AR, которым интраназально вводили экстракт пыльцы березы (NAC) после однократной SC дозы REGN5713-5714-5715; и оценка взаимосвязи между клиническим ответом на REGN5713-5714-5715 и способностью REGN5713-5714-5715 и его компонентов препятствовать связыванию эндогенного IgE сыворотки крови с Bet V 1 на исходном уровне до воздействия лекарственного средства.

[0148] В части А после получения информированного согласия субъектов оценивали в отношении соответствия критериям. Соответствующие критериям субъекты участвовали в предисходном визите, во время которого их госпитализировали. Введение дозы исследуемого лекарственного средства происходило на следующий день, день 1 исследования (рандомизация). Субъекты находились под наблюдением в клинике в течение по меньшей мере 48 часов после введения SC дозы или по меньшей мере 24 часов после введения IV дозы. После оценок безопасности субъектов выписывали в день 3 после введения SC дозы или в день 2 после введения IV дозы соответственно. Субъекты возвращались в клинику для оценок безопасности в дни 8, 15, 22, 29, 43, 57, 85, 99 и 113 (для когорт SC

введения дозы) или в дни 4, 8, 15, 22, 29, 43, 57, 85, 99 и 113 (для когорт IV введения дозы).

[0149] Часть В представляла собой рандомизированное, плацебо-контролируемое и двойное слепое исследование с однократной дозой назальной аллергенной провокации (NAC) для оценки безопасности, переносимости и концентраций лекарственного средства в течение определенного времени, а также PD эффектов 900 мг SC REGN5713-5714-5715 у здоровых взрослых субъектов с аллергией на пыльцу березы. Включение в исследование части В проводили вне сезона аллергии на березу в эндемичном для березы географическом районе. После получения информированного согласия субъектов оценивали в отношении критериям на протяжении скринингового периода из 3 частей продолжительностью до 12 недель. Во время скринингового визита 1 субъекты, имеющие в анамнезе AR на березу, проходили изучение анамнеза, физический осмотр, SPT на березу и забор крови для определения IgE, специфического к пыльце березы и Bet v 1. Если субъект соответствовал критериям: положительный SPT на березу, а также IgE, специфический к пыльце березы и Bet v 1, согласно критериям включения/исключения, его приглашали на скрининговый визит 2. На скрининговом визите 2 они проходили тест на беременность по сыворотке крови, если применимо, спирометрию, ЭКГ, серологическое тестирование на хронические вирусные инфекции (вирус иммунодефицита человека [ВИЧ] и гепатиты В и С), гематологию, химический анализ, анализ мочи и оценивались в отношении соответствия остальным критериям соответствия исследования. Скрининговые визиты 1 и 2 могли быть объединены в один визит, если у субъекта в прошлом были положительные SPT на березу или IgE к березе, которые были получены в течение последних 12 месяцев. На скрининговом визите 3/визите включения субъектов наблюдали в течение по меньшей мере 10 минут, при этом необходимо было достичь TNSS в состоянии покоя/исходной $TNSS \leq 2$, что означало отсутствие у субъекта активных назальных симптомов в состоянии покоя (вследствие вирусной инфекции, синусита, аллергии и т. д.) до NAC. Перед началом NAC проводили SPT с серийным титрованием аллергенов для выполнения оценки реакции ранней фазы (EPR). По завершении оценки EPR проводили NAC следующим образом:

- NAC выполняли с применением возрастающих доз экстракта березы каждые 10 минут до 1 часа (фаза повышающего титрования) или до достижения $TNSS \geq 7$.
- Пиковое значение $TNSS$ регистрировали.
- Регистрировали концентрацию экстракта березы, которую использовали для достижения $TNSS \geq 7$.
- За субъектами наблюдали в течение последующего часа, и $TNSS$ регистрировали через приблизительно 5 минут, 15 минут, 30 минут, 45 минут, 1 час, а затем ежечасно до 6 часов послепикового значения $TNSS$.
- В дополнение к $TNSS$, $TOSS$, $PNIF$ (измеряется по назальной проходимости, л/минута) и общее количество чиханий измеряли во время процедуры NAC и 6-часового периода наблюдения.

[0150] Субъекты с аллергией на березу соответствовали критериям включения в исследование на основании наличия $TNSS \leq 2$ перед скрининговым NAC (визит 3), пикового значения $TNSS \geq 7$ в течение первого часа во время фазы повышающего титрования. Кроме того, для соответствия критерия между первой ненулевой дозой и через приблизительно 10 минут после самой высокой/пиковой дозы у субъектов должно было наблюдаться либо снижение $PNIF$ на $> 20\%$, либо ≥ 3 чиханий.

[0151] Введение дозы исследуемого лекарственного средства происходило в день 1 исследования. Субъекты находились под наблюдением в клинике в течение по меньшей мере 8 часов после SC дозы. После оценок безопасности субъектов выписывали через по меньшей мере 8 часов после введения SC дозы. Субъекты возвращались в клинику для оценок безопасности в дни 4, 8, 29, 57, 85, 99 и 113. Окончание визитов исследования наступало через приблизительно 16 недель после введения исследуемого лекарственного средства. Субъекты находились в исследовании на протяжении приблизительно 28 недель, включая скрининговый период.

[0152] Данное исследование проводили в соответствии с положениями Хельсинкской декларации, руководством по надлежащей клинической практике

Международной конференции по гармонизации и применимыми нормативными требованиями. Протокол рассматривали и одобрили институциональные наблюдательные советы/комитеты по этике на всех участках. От всех взрослых пациентов было получено письменное информированное согласие.

Популяция пациентов

[0153] В данное исследование были включены взрослые здоровые мужчины и женщины в возрасте от 18 до 60 лет (включительно) на момент скринингового визита.

[0154] Критерии включения. Для включения в исследование пациент должен был соответствовать следующим критериям: (1) мужчина или женщина в возрасте от 18 до 60 лет (включительно) на момент скринингового визита; (2) индекс массы тела (BMI) от 18 до 31 кг/м² (включительно) на момент скринингового визита; (3) состояние здоровья субъекта оценивалось исследователем как хорошее на основании данных анамнеза, физического осмотра, измерений жизненно важных показателей и ЭКГ, проведенных до введения дозы исследуемого лекарственного средства; (4) субъект здоров по результатам лабораторного тестирования безопасности, проведенного на скрининговых визитах до введения дозы исследуемого лекарственного средства; (5) желает и может осуществлять визиты в клинику и процедуры, связанные с исследованием; (6) дает информированное согласие, подписанное субъектом исследования или юридически приемлемым представителем. Дополнительные критерии включения в часть В: (7) способность понимать и заполнять опросники, связанные с исследованием; (8) наличие в анамнезе симптомов AR, вызываемых пылью березы, с конъюнктивитом или без него (не менее 2 сезонов) по воспоминаниям субъекта; (9) имеет положительный результат SPT с экстрактом пыльцы березы (средний диаметр папулы на ≥ 5 мм больше, чем у отрицательного контроля) в период скрининга; (10) имеет положительные тесты на аллерген-специфический IgE (sIgE) к пыльце березы и Bet v 1 ($\geq 0,35$ kUa/л) в период скрининга; (11) имеет положительный результат NAC с экстрактом березы с пиковым значением TNSS ≥ 7 из 12 на момент скринингового визита; и (12) испытывает $> 20\%$ снижение PNIF и/или ≥ 3 чиханий между первой ненулевой дозой и через приблизительно 10 минут после приема самой высокой дозы NAC на момент скринингового визита.

[0155] Критерии исключения. Критерии исключения из исследования были следующими: (1) наличие в анамнезе клинически значимых сердечно-сосудистых, респираторных, печеночных, почечных, желудочно-кишечных, эндокринных, гематологических, психиатрических или неврологических заболеваний, которые, по оценке исследователя, могут повлиять на результаты исследования или создать дополнительный риск для субъекта в связи с участием в исследовании; (2) наличие любых результатов физического осмотра и/или заболеваний в анамнезе, которые, по мнению исследователя данного исследования, могут повлиять на результаты исследования или создать дополнительный риск для субъекта в связи с участием в исследовании; (3) госпитализация (> 24 часов) по любой причине в течение 60 дней до скринингового визита 1; (4) текущий курильщик сигарет или бывший курильщик (сигарет или электронных сигарет), который бросил курить в течение 3 месяцев до скринингового визита 1; (5) история злоупотребления наркотиками или алкоголем в течение года до скринингового визита 1 (примечание: анализ на наркотики и алкоголь должен быть отрицательным до введения дозы исследуемого лекарственного средства); (6) наличие серопозитивности в отношении ВИЧ, гепатита В или гепатита С во время скрининга или в течение 3 месяцев до введения дозы, за исключением ложноположительных скрининговых тестов, подтвержденных полимеразной цепной реакцией или вестернблоттингом; (7) любое злокачественное новообразование в течение последних 5 лет, за исключением базальноклеточных или сквамозных эпителиально-клеточных карцином кожи или карциномы *in situ* шейки матки или ануса, которые были резецированы, без признаков местного рецидива или метастатической болезни в течение 3 лет; (8) расчетная скорость клубочковой фильтрации (с применением уравнения исследования «Modification of Diet in Renal Disease» или уравнения «Chronic Kidney Disease Epidemiology Collaboration») < 60 мл/минута/1,73 м² при скрининге; (9) клинически значимые аномалии ЭКГ по оценке исследователя или аномальные интервалы (QTcF > 470 мс для мужчин; > 480 мс для женщин) при скрининге или перед введением дозы и подтвержденные при повторном измерении; (10) в анамнезе острая гиперчувствительность и/или анафилаксия к белковым терапевтическим средствам или компонентам состава, или аллергии, которые, по мнению исследователя, могут представлять существенный риск для

субъекта; (11) участие в любом клиническом исследовании по оценке другого исследуемого лекарственного средства или терапии в течение 90 дней или по меньшей мере 5 периодов полувыведения (в зависимости от того, что дольше) для исследуемого биологического лекарственного средства, или по меньшей мере 28 дней для других исследуемых продуктов, или в течение 6 месяцев для иммунотерапии до скринингового визита в рамках текущего исследования; (12) нежелание или неспособность соблюдать режим приема разрешенных и запрещенных для данного исследования лекарственных препаратов; (13) представитель исследовательской группы клинического участка и/или его/ее ближайшие родственники, если только спонсор не дал предварительного разрешения; (14) известная чувствительность к доксициклину или аналогичным соединениям (т. е. тетрациклинам); (15) беременные или кормящие грудью женщины; (16) женщины с детородным потенциалом, имеющие положительный результат теста на беременность или не имеющие результата теста на беременность на исходном визите; (17) женщины с детородным потенциалом, не желающие использовать высокоэффективную контрацепцию до начала первого курса лечения, во время исследования и в течение по меньшей мере 6 месяцев после последней дозы; (18) сексуально активные мужчины, не желающие использовать следующие формы приемлемого с медицинской точки зрения контроля рождаемости в период последующего наблюдения после приема исследуемого лекарственного средства и в течение 6 месяцев после последней дозы исследуемого лекарственного средства: вазэктомия с медицинской оценкой успешности хирургического вмешательства или постоянное использование презерватива. Дополнительные критерии исключения для части В: (19) получение исследуемого лекарственного средства REGN5713-5714-5715 в части А; (20) появление системных симптомов в ответ на NAC на визите 3, включая без ограничения хрипы, першение в горле или одышку; (21) значительный ринит или синусит вне сезона пыления березы или вследствие ежедневного контакта с другими аллергенами, вызывающими симптомы, которые, как ожидается, совпадут с оценками NAC в исследовании по оценке исследователя; (22) субъекты, у которых ожидаются значительные изменения в воздействии аллергенов в их домашней или рабочей среде, которые, как ожидается, совпадут с оценками NAC в рамках исследования, по оценке исследователя; (23)

нарушение функции легких по оценке исследователя с FEV1 < 80% от прогнозируемого; (24) клиническая история астмы, требующая хронического приема лекарственных препаратов, таких как регулярные ингаляционные кортикостероиды в течение > 6 месяцев в год; (25) клиническая история астмы с 2 или более обострениями астмы, требующими госпитализации или системных кортикостероидов в течение предыдущего года; (26) в анамнезе значительный, рецидивирующий синусит, определяемый как по меньшей мере 3 эпизода, требующих лечения антибиотиками в год в течение последних 2 лет; (27) в анамнезе хроническая обструктивная болезнь легких (COPD); (28) в анамнезе иммунотерапия аллергии на березу (SCIT, сублингвальная иммунотерапия или пероральная иммунотерапия) в течение 5 лет до скрининга; (29) применение антитела к IgE или другой биологической терапии в течение 6 месяцев до скрининга; (30) аллерген-специфическая иммунотерапия с любым аллергеном в течение 6 месяцев до скрининга; (31) АСТ < 20 во время любых скрининговых визитов.

Исследуемые виды лечения

[0156] REGN5713, REGN5714 и REGN5715 были предоставлены для данного исследования в следующих концентрациях для каждого лекарственного средства:

- лекарственные продукты REGN5713, REGN5714 и REGN5715, лиофилизированные по 265 мг во флаконах по 20 мл;
- продукт плацебо REGN5713/REGN5714/REGN5715, лиофилизированный, во флаконах по 20 мл.

[0157] Восстановленное лекарственное средство составляло 150 мг/мл для каждого лекарственного средства: REGN5713, REGN5714 и REGN5715. Таким образом, общий объем инъеклируемого лекарственного средства (SC) составлял 1 мл для общей дозы 150 мг REGN5713, REGN5714 и REGN5715 (когорты 1), 3 мл для общей дозы 450 мг REGN5713, REGN5714 и REGN5715 (когорты 2) и 6 мл для общей дозы 900 мг REGN5713, REGN5714 и REGN5715 (когорты 3 и часть В). Для SC инъекции можно использовать несколько шприцев. Например, в когорте 3 и части В для SC инъекции лекарственного средства использовали 3 шприца (2 мл на шприц).

Предпочтительным участком SC инъекций является живот, но инъекции можно делать в живот, бедро или верхнюю часть руки.

[0158] Для части А формировали четыре когорты следующим образом.

Когорты	Лечение исследуемым лекарственным средством	Введение дозы	Введение лечения
Когорта 1 8 субъектов/когорты (6 для активного ингредиента: 2 для плацебо)	REGN5713-5714-5715 или плацебо	150 мг SC (50 мг/mAb)	День 1
Когорта 2 8 субъектов/когорты (6 для активного ингредиента: 2 для плацебо)	REGN5713-5714-5715 или плацебо	450 мг SC (150 мг/mAb)	День 1
Когорта 3 8 субъектов/когорты (6 для активного ингредиента: 2 для плацебо)	REGN5713-5714-5715 или плацебо	900 мг SC (300 мг/mAb)	День 1
Когорта 4 8 субъектов/когорты (6 для активного ингредиента: 2 для плацебо)	REGN5713-5714-5715 или плацебо	900 мг IV (300 мг/mAb)	День 1

[0159] Для части В в день 1 вводили REGN5713-5714-5715 при 900 мг SC (300 мг/mAb) или плацебо.

[0160] Виды лечения неотложной помощи. При необходимости субъекты, испытывающие аллергические реакции, получали противоаллергическое лечение неотложной помощи по усмотрению исследователя. Субъекты также могли принимать пероральные антигистамины по мере необходимости при симптомах АР в ходе исследования. Однако пероральные антигистамины запрещалось принимать в течение 5 дней до или во время визита для проведения NAC или кожного прик-теста.

Оцениваемые результаты

[0161] Для частей А и В первичной конечной точкой была частота и тяжесть вызванных лечением нежелательных явлений (TEAE), о которых сообщали субъекты или которые наблюдал исследователь, а также другие переменные безопасности у субъектов, получавших REGN5713-5714-5715, вводимый SC или IV, по сравнению с плацебо.

[0162] Вторичными конечными точками для частей А и В были общая концентрация REGN5713, REGN5714 и REGN5715 в сыворотке крови в моменты времени отбора образцов, указанные в графике визитов; и частота вызванного лечением появления у субъектов антител к лекарственным средствам REGN5713, REGN5714 и REGN5715.

[0163] Вторичными конечными точками только для части В были изменение и процентное изменение площади под кривой (AUC) для TNSS (от 0 до 1 часа после пикового значения TNSS) в ответ на NAC в дни 8, 29 и 57 по сравнению с исходной AUC TNSS (от 0 до 1 часа после пикового значения TNSS) для 900 мг SC REGN5713-5714-5715 по сравнению с плацебо; изменение и процентное изменение средних диаметров папулы при кожном прик-тесте с серийным титрованием аллергена березы в дни 8, 29 и 57 по сравнению с исходным до лечения для 900 мг SC REGN5713-5714-5715 по сравнению с плацебо.

[0164] Процедуры оценки эффективности описаны ниже.

[0165] Показатель по шкале общей оценки назальных симптомов (TNSS). Показатель по шкале общей оценки назальных симптомов (TNSS), измеряемый по шкале от 0 до 12, представляет собой комплексную оценку симптомов заложенности, зуда, ринореи (каждый из которых оценивается по шкале от 0 до 3, 3 является тяжелой степенью) и чихания (3 — >5 чиханий). Для оценки эффективности REGN5713-5714-5715 в отношении симптомов AR, вызванных NAC с аллергеном березы, регистрируется TNSS в ответ на NAC в дни 8, 29 и 57 по сравнению с исходным TNSS в ответ на NAC до лечения.

[0166] Показатель по шкале общей оценки глазных симптомов (TOSS). Показатель по шкале общей оценки назальных симптомов (TOSS), измеряемый по

шкале от 0 до 12, представляет собой комплексную оценку глазных симптомов (зуд/жжение, покраснение, выделение глазной жидкости, слезотечение, а также отечность и припухлость). Балл TOSS регистрируют во время оцениваний NAC.

[0167] Пиковый назальный инспираторный поток (PNIF). Пиковый назальный инспираторный поток (PNIF, л/минута) представляет собой показатель назальной проходимости или заложенности носа. PNIF измеряют и регистрируют во время оцениваний NAC.

Переменные безопасности

[0168] Безопасность оценивали на протяжении всего исследования (часть А и часть В) путем анализа нежелательных явлений (АЕ), показателей жизнедеятельности, электрокардиограммы с 12 отведениями (ЭКГ), физических осмотров и обычных лабораторных тестов на безопасность. Кроме того, в части В во время скрининга проводили спирометрию (соответствующую требованиям Американского торакального общества [ATS]/Европейского респираторного общества [ERS]), включая измерения форсированной жизненной емкости (FVC) (л), форсированного экспираторного объема (FEV1) (л), FEV1/FVC (%), пикового экспираторного потока (L/s), максимальной скорости выдоха от 25 до 75 (л/с) и тест контроля астмы (ACT), чтобы исключить любых субъектов с аномальной функцией легких и/или плохо контролируемой астмой. ACT проводили перед каждой процедурой NAC у всех субъектов, а спирометрию измеряли перед NAC у любого субъекта с астмой в анамнезе. FEV1 должен быть $\geq 80\%$ прогнозируемого для проведения NAC у любого субъекта с астмой в анамнезе.

Фармакокинетические, фармакодинамические и другие биомаркерные переменные

[0169] Фармакокинетические переменные включают следующее: концентрация REGN5713, REGN5714 и REGN5715 в сыворотке крови в каждый определенный момент времени.

[0170] В части В стандартный SPT с серийным титрованием аллергенов к экстракту аллергена березы и по меньшей мере одним другим аллергеном гомологичного березе дерева (например, ольхи) проводили на момент скринингового

визита 1 для оценки статуса сенсибилизации, а также в определенные дни исследования (например, дни 8, 29, 57 и 113). Данные кожного прик-теста могут быть использованы для определения взаимосвязи между сенсибилизацией к аллергену березы на исходном уровне и PD эффектами REGN5713-5714-5715 для уменьшения назальных симптомов при НАС. Титрованный SPT с серийным титрованием аллергена с экстрактом аллергена березы будет проведен на скрининге и в день 29 для оценки PD эффектов REGN5713-5714-5715 в отношении ответа в виде размера кожной папулы (опосредованный дегрануляцией тучных клеток).

[0171] Антитела в сыворотке крови оценивали следующим образом.

- Уровни аллерген-специфического IgE (пыльца березы, Bet v 1) на момент скринингового визита 1 (V1) и исходного визита.
- Уровни аллерген-специфического IgE (Bet v 1 и другие распространенные аллергены) при скрининге и исходном визите для оценки статуса сенсибилизации и для оценки взаимосвязи между ответом на REGN5713-5714-5715 и поли-/моносенсибилизацией
- Уровни аллерген-специфического IgE (Bet v 1 и другие распространенные аллергены) в дни 8, 29 и 57 с применением образцов крови, собранных до НАС.
- Дополнительный подкласс антител сыворотки крови (например, IgG и IgG4 к пыльце березы и Bet v 1) могут быть измерены при скрининге, на исходном визите, а также в дни 8, 29 и 57 с применением образцов крови, собранных до НАС.

[0172] Кроме того, кровь может быть получена для дополнительных поисковых исследовательских тестов, чтобы лучше понять эффекты REGN5713-5714-5715 в отношении аллергии на березу. Это может включать оценку эффективной конкуренции между REGN5713-5714-5715 и эндогенным IgE сыворотки крови за связывание аллергена в анализе *in vitro*. Также будут измерены IgE сыворотки крови к аллергенам других родственных деревьев для корреляции с улучшением симптомов после лечения с помощью REGN5713-5714-5715. Образцы периферической крови (цельная кровь, мононуклеарные клетки периферической крови [PBMC]) также могут

быть собраны для поискового исследования биомаркеров с целью изучения изменений аллергического ответа *ex vivo* на пыльцу березы и другие аллергены после лечения. У субъектов с аллергией на пыльцу березы можно собирать назальные мазки через приблизительно 6 часов после NAC. Изменения в генных сигнатурах воспалительного ответа 2 типа после NAC будут проанализированы с помощью RNA-seq.

[0173] У субъектов с аллергией на пыльцу березы можно получать назальную жидкость через приблизительно 6 часов после NAC. Будут определены цитокины 2 типа и хемокины в назальной жидкости субъектов с аллергией на пыльцу березы, при этом уровни цитокинов 2 типа (например, IL-4, IL-13) и хемокинов (например, TARC, эотаксина) будут измерены до 6 часов после NAC для оценки подавления аллергического ответа на пыльцу березы после лечения с помощью REGN5713-5714-5715.

Результаты

Исследуемые субъекты

[0174] В части А рандомизировали всего 32 субъекта (24 субъекта на REGN5713-5714-5715 и 8 субъектов на плацебо). В части В рандомизировали всего 64 субъекта (32 субъекта на REGN5713-5714-5715 и 32 субъекта на плацебо). Все субъекты, рандомизированные в частях А и В, получали запланированное лечение исследования и завершили исследование к дню 113 – визиту окончания исследования.

[0175] Исходные демографические показатели возраста, расы, этнической принадлежности и ВМІ были в целом схожи в получавших лечение группах в части А (таблица 1). Среди получавших REGN5713-5714-5715 субъектов в части А 16 (66,7%) были женщинами, средние рост и масса составляли 169,2 см и 67,5 кг соответственно, по сравнению с 2 (25%) субъектами-женщинами и средними ростом и массой 177,9 см и 75,6 кг у получавших плацебо субъектах. В части В исходные демографические показатели возраста, пола, расы, этнической принадлежности, роста, массы и ВМІ были в целом схожи в получавших лечение группах (таблица 2).

	60 SC (N = 6)	60 IV (N = 2)		6)	6)	6)	5715 SC (N = 18)	(N = 8)	(N = 24)
Возраст (годы) Среднее значение (SD)	34,3 (14,6)	36,0 (7,1)	36,0 (11,7)	31,7 (14,6)	36,8 (7,2)	34,5 (5,9)	34,8 (11,1)	34,8 (12,7)	34,8 (9,9)
Пол, n (%)									
Мужской пол	4 (66,7%)	2 (100%)	2 (33,3%)	2 (33,3%)	3 (50,0%)	1 (16,7%)	7 (38,9%)	6 (75,0%)	8 (33,3%)
Женский пол	2 (33,3%)	0	4 (66,7%)	4 (66,7%)	3 (50,0%)	5 (83,3%)	11 (61,1%)	2 (25,0%)	16 (66,7%)
Этническая принадлежность, n (%) Отличный от испанского или латиноамериканского происхождения	6 (100%)	2 (100%)	6 (100%)	6 (100%)	6 (100%)	6 (100%)	18 (100%)	8 (100%)	24 (100%)
Раса, n (%) Европеоид	6 (100%)	2 (100%)	6 (100%)	6 (100%)	6 (100%)	6 (100%)	18 (100%)	8 (100%)	24 (100%)
Масса (кг) Среднее значение (SD)	72,9 (11,8)	83,7 (15,4)	69,5 (13,3)	67,4 (11,4)	69,8 (14,1)	63,3 (4,2)	68,9 (12,6)	75,6 (12,6)	67,5 (11,0)
ВМІ	23,6	24,6	24,5	23,3	23,7	22,7	23,8	23,9	23,5

(кг/м ²) Среднее значение (SD)	(3,8)	(3,6)	(3,5)	(2,0)	(4,1)	(2,7)	(3,2)	(3,5)	(3,1)
---	-------	-------	-------	-------	-------	-------	-------	-------	-------

Таблица 2. Краткое описание демографических и исходных характеристик для части В

	Общее количество, получавших плацебо SC (N = 32)	900 мг REGN5713-5714-5715 SC (N = 32)	Всего (N = 64)
Возраст (годы) Среднее значение (SD)	39,9 (11,4)	33,8 (11,2)	36,9 (11,6)
Пол, n (%)			
Мужской пол	13 (40,6%)	9 (28,1%)	22 (34,4%)
Женский пол	19 (59,4%)	23 (71,9%)	42 (65,6%)
Этническая принадлежность, n (%) Отличный от испанского или латино-американского происхождения	32 (100%)	32 (100%)	64 (100%)
Раса, n (%)			
Европеоид	32 (100%)	31 (96,9%)	63 (98,4%)
Негроид или афроамериканец	0	0	0
Азиат	0	1 (3,1%)	0
Другое	0	0	0
Масса (кг) Среднее значение (SD)	72,6 (12,9)	71,0 (14,1)	71,8 (13,4)
ВМІ (кг/м ²) Среднее значение (SD)	24,6 (3,4)	24,2 (3,2)	24,4 (3,3)
AUC (0-1 ч) для TNSS, среднее значение (SD)	4,1 (1,4)	4,1 (1,6)	4,1 (1,5)
Пиковое значение (0-1 ч) TNSS, среднее значение (SD)	7,7 (0,8)	8,0 (1,0)	7,8 (0,9)
AUC (0-1 ч) TOSS, среднее значение (SD)	2,1 (2,2)	1,3 (1,2)	1,7 (1,8)
AUC (0-1 ч) PNIF, среднее значение (SD)	53,1 (27,9)	59,9 (32,2)	56,5 (30,1)

Скрининговый кожный прик-тест на аллерген березы (мм), среднее значение (SD)	6,8 (2,0)	6,5 (1,3)	6,7 (1,7)
AUC кожного прик-теста с серийным титрованием аллергена березы, среднее значение (SD)	3,9 (1,3)	4,1 (1,4)	4,0 (1,3)
AUC кожного прик-теста с серийным титрованием аллергена ольхи, среднее значение (SD)	4,9 (1,5)	5,3 (1,5)	5,1 (1,5)
IgE к Bet v 1, среднее значение (SD)	22,9 (29,9)	22,9 (25,2)	22,9 (27,5)
IgE к березе бородавчатой, среднее значение (SD)	23,9 (29,9)	25,9 (26,4)	24,9 (28,0)
IgE к Bet v 2, среднее значение (SD)	0,6 (1,9)	0,6 (2,1)	0,6 (2,0)
Общий IgE, среднее значение (SD)	195,7 (307,5)	251,6 (322,1)	223,6 (313,7)

Таблица 3. Обзор возникающих во время лечения нежелательных явлений для части А

	Общее количество, получавших плацебо SC (N = 6)	Общее количество, получавших плацебо IV (N = 2)	REG N571 3-5714-5715, 150 мг SC (N = 6)	REG N571 3-5714-5715, 450 мг SC (N = 6)	REG N571 3-5714-5715, 900 мг SC (N = 6)	REG N571 3-5714-5715, 900 мг IV (N = 6)	Общее количество, получавших REGN 5713-5714-5715 SC (N = 18)	Общее количество, получавших их плацебо IV+S C (N = 8)	Общее количество, получавших REG N571 3-5714-5715 IV+S C (N = 24)
Общее количество	27	12	19	15	35	15	69	39	84

смерти									
--------	--	--	--	--	--	--	--	--	--

Таблица 4. Обзор возникающих во время лечения нежелательных явлений для части В

	Общее количество, получавших плацебо SC (N = 32)	900 мг REGN5713-5714-5715 SC (N = 32)	Всего (N = 64)
Общее количество ТЕАЕ	89	71	160
Общее число тяжелых ТЕАЕ	0	0	0
Общее число ТЕАЕ с тяжелыми ТЕАЕ	0	0	0
Субъекты с любым ТЕАЕ	30 (93,8%)	26 (81,3%)	56 (87,5%)
Головная боль	9 (28,1%)	11 (34,4%)	20 (31,3%)
Назофарингит	11 (34,4%)	5 (15,6%)	16 (25,0%)
Синусит	5 (15,6%)	2 (6,3%)	7 (10,9%)
Субъекты с любым тяжелым ТЕАЕ	0	0	0
Субъекты с любым тяжелым ТЕАЕ	0	0	0
Субъекты с любым ТЕАЕ, приводящим к смерти	0	0	0

Фармакокинетика

[0178] В части А после SC введения РК профили демонстрировали начальную фазу абсорбции с T_{max} приблизительно 8,5 дня, за которой следовала монофазная фаза выведения для всех трех введенных антител. Периоды полувыведения всех трех антител были схожими: средний период полувыведения составлял $25,9 \pm 5,0$ дня для REGN5713 при трех SC дозах, $31,7 \pm 4,3$ дня для REGN5714 при трех SC дозах и $34,7 \pm 5,9$ дня для REGN5715 при трех SC дозах. Концентрации REGN5713-5714-5715 увеличивались пропорционально дозе, демонстрируя пропорциональное дозе увеличение AUC_{inf} и C_{max} , что соответствует линейной РК для всех трех антител. После IV введения наблюдали быструю начальную фазу распределения, за которой следовала монофазная фаза выведения. Периоды полувыведения всех трех антител

соответствовали SC введению: $26,7 \pm 5,0$ дня, $29,9 \pm 4,7$ дня и $32,1 \pm 5,1$ дня для REGN5713, 5714 и 5715 соответственно. REGN5713 показал немного более высокий клиренс и более низкие концентрации в сыворотке крови, а также немного более короткий период полувыведения, чем REGN5714 и REGN5715, но все три антитела показали в целом схожие PK характеристики. Введение IV дозы позволило рассчитать биодоступность (F) на основе среднего AUC_{inf} . У трех антител F варьировала от 70 до 93% при различных уровнях дозы, при этом средняя F составила 72% для REGN5713, 79% для REGN5714 и 88% для REGN5715 при всех SC дозах.

[0179] В части В при введении REGN5713-5714-5715 SC пациентам, чувствительным к Bet v 1, наблюдали такие же временные профили концентрации, как и при введении здоровым субъектам, вследствие линейной PK. Визуальный осмотр и графическое наложение временных профилей концентрации показали незначительную разницу между пациентами, чувствительными к Bet v 1, и здоровыми добровольцами.

Эффективность

[0180] Основные конечные точки эффективности, оцененные в части В, были достигнуты. Как показано на фиг. 1 и в таблице 5, однократная доза REGN5713-5714-5715 значительно снижала значения AUC (0-1 ч) для TNSS, определенного после NAC, по сравнению с плацебо через 8, 29 и 57 дней после однократной дозы (скорректированные на плацебо изменения значения AUC для TNSS по сравнению с исходным уровнем NAC составили $-1,17$ [$p = 0,001$], $-1,18$ [$p = 0,001$] и $-0,85$ [$p = 0,024$] для дней 8, 29 и 57 исследования соответственно). Процентное изменение по сравнению с исходным уровнем дало подобные результаты: значительные снижения AUC (0-1 ч) для TNSS по сравнению с исходным NAC до дня 57 (скорректированные по плацебо изменения значения AUC для TNSS по сравнению с исходным уровнем NAC составили $-31,57\%$ [$p = 0,002$], $-27,35\%$ [$p = 0,003$] и $-19,00\%$ [$p = 0,053$] для дней 8, 29 и 57 исследования соответственно). См. фиг. 2 и таблицу 5. Лечение смесью антител к Bet v 1 последовательно уменьшало назальные симптомы в течение двух месяцев, при этом у 8 субъектов через 2 месяца наблюдалось 100% снижение AUC TNSS. Снижение относительной эффективности лечения REGN5713-5714-5715 в день 57 было связано с увеличением эффекта плацебо (процентное снижение AUC (0-1 ч)

для TNSS -31,39%, -31,15% и -41,96% в дни 8, 29 и 57 исследования соответственно). Эффект лечения REGN5714-5714-5715 составлял стабильно приблизительно 60% во все дни исследования (процентное снижение AUC (0-1 ч) для TNSS -62,96%, -58,50% и -60,96% в дни 8, 29 и 57 исследования соответственно). Лечение однократной дозой REGN5713-5714-5715 также значительно снизило пиковое значение TNSS после NAC по сравнению с плацебо в дни 8, 29 и 57. См. фиг. 3 и таблицу 5.

[0181] Средние диаметры папулы при SPT с серийным титрованием аллергена березы при исходном визите были подобными в получавших REGN5713-5714-5715 и плацебо (данные не показаны) группах, и при исходном визите наблюдали подобную AUC средних диаметров папулы 4,14 и 3,93 соответственно (таблица 2). REGN5713-5714-5715 значительно снижал AUC средних диаметров папулы при SPT относительно плацебо вплоть до дня 113 (скорректированные по плацебо процентные изменения относительно исходного SPT составляли -72,39% [p < 0,001], -65,61% [p < 0,001], -77,90% [p < 0,001], -73,56% [p < 0,001] в дни 8, 29, 57 и 113 исследования соответственно). См. фиг. 4A и таблицу 5. Таким образом, однократная доза смеси антител к Bet v 1 показала стойкий ответ в снижении сенсibilизации к аллергену березы даже через 3,5 месяца после введения дозы.

Таблица 5. Основные конечные точки эффективности

День исследования	Плацебо	900 мг REGN5713-5714-5715 SC	Разница (плацебо по сравнению с 900 мг SC)	p-значение (плацебо по сравнению с 900 мг SC)
Изменение от исходного уровня в значения AUC (0-1 ч) для TNSS, определенного после NAC,				
День 8	-1,50 (0,24)	-2,67 (0,24)	-1,17 (0,34)	0,001
День 29	-1,39 (0,25)	-2,57 (0,24)	-1,18 (0,35)	0,001
День 57	-1,79 (0,26)	-2,64 (0,26)	-0,85 (0,37)	0,024
Процентное изменение от исходного уровня в значения AUC (0-1 ч) для TNSS, определенного после NAC,				
День 8	-31,39%	-62,96%	-31,57%	0,002
День 29	-31,15%	-58,50%	-27,35%	0,003
День 57	-41,96%	-60,96%	-19,00%	0,053
Изменение от исходного уровня в AUC (0-1 ч) TOSS после NAC				
День 8	-0,88 (0,13)	-1,36 (0,13)	-0,48 (0,19)	0,013
День 29	-0,85 (0,15)	-1,44 (0,15)	-0,59 (0,21)	0,007
День 57	-0,99 (0,16)	-1,29 (0,16)	-0,30 (0,23)	0,191

Изменение от исходного уровня в AUC (0-1 ч) PNIF после NAC				
День 8	22,07 (6,25)	38,53 (6,09)	16,45 (8,74)	0,065
День 29	22,37 (6,40)	47,65 (6,29)	25,28 (8,98)	0,007
День 57	33,58 (6,56)	50,32 (6,61)	16,74 (9,33)	0,078
Изменение от исходного уровня в AUC кожного прик-теста				
День 8	0,11	-2,43	-2,54	<0,001
День 29	0,00	-2,27	-2,27	<0,001
День 57	0,21	-2,57	-2,78	<0,001
День 113	0,50	-1,97	-2,46	<0,001
Процентное изменение от исходного уровня в AUC кожного прик-теста				
День 8	13,12%	-59,27%	-72,39%	<0,001
День 29	11,24%	-54,38%	-65,61%	<0,001
День 57	14,53%	-63,36%	-77,90%	<0,001
День 113	25,58%	-47,98%	-73,56%	<0,001

[0182] На исходном визите спровоцированные NAC глазные симптомы у субъектов были минимальными; среднее значение AUC для TOSS составляло 1,3 и 2,1 в получавших REGN5713-5714-5715 и плацебо группах соответственно (таблица 2). Как показано в таблице 5 и на фиг. 5А—5В, однократная доза REGN5713-5714-5715 значительно снижала значения AUC (0-1 ч) для TOSS, определенного после NAC, по сравнению с плацебо через 8 и 29 дней после введения дозы, при этом тенденция присутствовала в день 57 после введения дозы (скорректированные по плацебо изменения значения AUC для TOSS по сравнению с исходным уровнем NAC составляли -0,48 [p = 0,013], -0,59 [p = 0,007] и -0,30 [p = 0,191] в дни 8, 29 и 57 исследования соответственно). У двух (6,3%) получавших плацебо субъект и пяти (15,6%) получавших REGN5713-5714-5715 субъектов не было глазных симптомов на исходном уровне с AUC = 0. Кроме того, пиковый назальный инспираторный поток (PNIF) улучшался по меньшей мере на 30% при получении смеси антител к Bet v 1 по сравнению с плацебо, при этом статистическая значимость была достигнута в день 29 (скорректированные по плацебо процентные изменения по сравнению с исходным уровнем AUC составляли 32% [p = 0,092], 47% [p = 0,017] и 35% [p = 0,121] в дни 8, 29 и 57 исследования, соответственно). См. фиг. 6 и таблицу 5.

Титрационный кожный прик-тест на аллерген растения, гомологичного березе

[0183] AUC средних диаметров папулы при SPT с серийным титрованием аллергена ольхи на исходном уровне также были сходными между получавшими REGN5713-5714-5715 (5,3) и плацебо (4,9) группами (таблица 2). REGN5713-5714-

5715 значительно снижал AUC средних диаметров папул при SPT с аллергеном ольхи по сравнению с плацебо до дня 113. Скорректированные по плацебо процентные изменения по сравнению с исходным SPT составляли $-44,7\%$ (день 8, $P < 0,001$), $-46,3\%$ (день 29, $P < 0,001$), $-52,8$ (день 57, $P < 0,001$), $-49,8$ (день 113, $P < 0,001$). См. фиг. 4B.

Активация базофилов

[0184] Для подгруппы пациентов из части В проводили субисследование биомаркеров. Анализы активации базофилов проводили в одном центре с 26 субъектами исследования (13 получали лечение REGN5713-5714-5715; 13 - плацебо). Активация базофилов характеризуется поверхностной экспрессией CD63; процентное отношение базофилов, которые являются CD63+, измеряется, например, с помощью проточной цитометрии. Для стимуляции базофилов в цельной крови пациентов *ex vivo* использовали возрастающие концентрации экстракта аллергена березы. Ответимость базофилов на стимуляцию аллергеном измеряли по EC50, которая представляет собой концентрацию аллергена березы, необходимую для достижения 50% максимальной активации базофилов. Более высокое значение EC50 указывает на более низкую ответимость базофилов на стимуляцию аллергеном (т. е. повышенное подавление ответимости базофилов). Процентное изменение EC50 по сравнению с исходным уровнем сравнивали между получавшими лечения и плацебо группами с применением непараметрического критерия. EC50 для березы коррелировала с клиническими ответами, включая показатель по шкале общей оценки назальных симптомов (TNSS) после NAC и SPT.

[0185] Тесты активации базофилов (BAT) проводили с применением наборов Flow CAST® компании Bühlmann (Bühlmann Laboratories AG, Швейцария), в которых CCR3 и CD63 использовали для выявления базофилов после стимуляции базофилов в цельной крови пациентов *ex vivo* семью возрастающими концентрациями экстракта аллергена (0,0055—22,72 нг/мл) для создания кривой «доза-ответ». Активацию базофилов измеряли по процентному отношению базофилов, позитивных в отношении поверхностной экспрессии CD63, в анализе проточной цитометрии. Ответимость базофилов на экстракт березы, ольхи, лещины, яблони и смеси трав

(источник аллергенов: Bühlmann Laboratories AG, Швейцария, или Biomay AG, Вена) измеряли по EC50.

[0186] Значительное подавление ответа базофилов на экстракт пыльцы березы, ольхи, лещины и яблони наблюдали у получавших лечение пациентов ($n = 13$) по сравнению с плацебо ($n = 13$), что измеряли по % изменения EC50 по сравнению с исходным уровнем (береза и ольха: дни 8, 57, 113, все $p < 0,001$; лещина: день 8, $p < 0,001$, день 57 $p = 0,01$; яблоня: день 8, $p < 0,01$; дни 57 и 113, $p < 0,05$); самую высокую EC50 выявляли в день 8. См. фиг. 7A—7D. При лечении с помощью REGN5713-5714-5715 не выявляли подавление ответа базофилов на смесь аллергенов трав (отрицательный контроль) (фиг. 7E).

[0187] Связь между подавлением базофилов и снижением показателя кожного прик-теста (SPT) оценивали у пациентов, получавших лечение с помощью REGN5713-5714-5715. SPT проводили путем укола кожи предплечья пациента с возрастающими концентрациями аллергена березы. Средние диаметры папулы (MWD), полученные при каждой концентрации аллергена березы, использовали для анализа AUC. В получавшей лечение группе наблюдали обратные корреляции между EC50 согласно результатам анализа активации базофилов (BAT) с аллергеном березы и процентным изменением AUC для результатов SPT с аллергеном березы (средний диаметр папулы) в день 8 ($r = -0,6$, $p = 0,04$) и день 57 ($r = -0,57$, $p = 0,04$). См. фиг. 8.

[0188] Также оценивали взаимосвязь между подавлением базофилов и ответом TNSS. Анализ получавшей активное лечение с помощью REGN5713-5714-5715 группы также показал обратную корреляцию между процентным изменением AUC_(0-1 ч) для TNSS и EC50 для аллергена березы в день 8, когда ответ базофилов на стимуляцию аллергеном березы был максимально подавлен ($r = -0,71$, $p = 0,0095$). См. фиг. 9A—9B. У одного субъекта не было достигнуто никакого клинического улучшения; в крови этого субъекта не было выявлено подавления ответа базофилов.

Заключение

[0189] REGN5713-5714-5715 в целом хорошо переносился при IV или SC путях введения. Смертей и TEAE, приведших к прекращению лечения или исследования, не

было. Временные профили концентрации REGN5713-5714-5715 демонстрировали линейную PK. Однократная доза REGN5713-5714-5715 уменьшала аллергические симптомы, измеренные по TNSS, в течение 8 дней и по меньшей мере двух месяцев, и обеспечивала стойкий ответ на снижение сенсibilизации к аллергену березы ко дню 113 исследования.

[0190] Лечение с помощью REGN5713-5714-5715, но не плацебо, значительно снижало ответ базофилов на экстракт пыльцы березы. Примечательно, что EC50 для аллергена березы коррелировала с улучшениями клинических ответов, что указывает на то, что чем менее чувствительны базофилы к пыльце березы (т.е. чем выше EC50), тем большего клинического эффекта могут достичь пациенты. Это исследование предполагает, что клиническая эффективность моноклональных антител к Bet v1 у пациентов с аллергией на березу может быть достигнута частично за счет подавления аллергических ответов, опосредованных базофилами и тучными клетками.

[0191] После лечения с помощью REGN5713-5714-5715 наблюдали значительное подавление отвечаемости базофилов на экстракт пыльцы ольхи (r Aln g 1), лещины (r Cor a 1) и на яблоню (r Mal d 1). Эти данные также согласуются с результатами SPT, которые показали, что REGN5713-5714-5715 значительно уменьшил средний диаметр папулы после SPT с экстрактом пыльцы ольхи. Значительный ингибирующий эффект в отношении ответов базофилов на гомологичные аллергены указывает на то, что REGN5713-5714-5715 в виде смеси может снижать выраженность аллергического ответа на аллергены родственных деревьев, помимо березы, и лечить OAS, связанный с пылью березы.

[0192] В заключение следует отметить, что однократная подкожная доза REGN5713-5714-5715 хорошо переносится и обеспечивает быстрое и стойкое снижение аллергических симптомов после провокации аллергеном березы. Подавление аллергического ответа на другие перекрестно реагирующие аллергены с помощью новой смеси mAb к Bet v 1 может предложить удобную, быструю и длительно действующую терапию для предупреждения и лечения сезонных аллергических реакций на аллерген березы и родственные аллергены. Смесь из трех антител, направленный на доминирующий аллерген березы, Bet v 1, обеспечивает значительное клиническое улучшение у большинства пациентов.

Пример 2. Клиническое испытание эффективности моноклональных антител к Bet v 1 для уменьшения симптомов сезонного аллергического ринита

Схема и цели исследования

[0193] В данном примере описана фаза 3 многоцентрового рандомизированного двойного слепого плацебо-контролируемого исследования в параллельных группах по оценке эффективности моноклональных антител к Bet v 1 для уменьшения симптомов аллергического ринита и конъюнктивита и применения лекарственных препаратов неотложной помощи в сезон пыления березы (NCT04709575).

[0194] Первичная цель заключалась в оценке уменьшения аллергических симптомов, измеренных по комбинированной оценке симптомов и приема лекарственных препаратов (CSMS) на протяжении сезона пыления березы после однократной дозы REGN5713-5714-5715 по сравнению с плацебо. Вторичная цель заключалась в (1) оценке уменьшения аллергических симптомов и применения облегчающих аллергию лекарственных препаратов после однократной дозы REGN5713-5714-5715 по сравнению с плацебо, что измеряли с помощью общей оценки симптомов (TSS), общей оценки назальных симптомов (TNSS), общей оценки глазных симптомов (TOSS) и ежедневной оценки приема лекарственных препаратов (DMS); (2) оценке безопасности и переносимости REGN5713-5714-5715, включая частоту возникновения реакций гиперчувствительности и местных реакций в участке инъекции; (3) оценке снижения раннего аллергического ответа на аллерген березы после однократной дозы REGN5713-5714-5715 по сравнению с плацебо, что измеряли с помощью среднего диаметра папулы при кожном прик-тесте (SPT); (4) определении системного воздействия общего антитела (т. е. свободного и связанного с антигеном) в виде концентрации REGN5713, REGN5714 и REGN5715 в сыворотке крови; (5) оценке иммуногенности REGN5713, REGN5714 и REGN5715 у субъектов после однократной дозы REGN5713-5714-5715 и (6) оценке дней хорошего самочувствия (определяемых как дни, когда TSS составляет ≤ 2 без применения противоаллергических препаратов неотложной помощи).

[0195] Общая продолжительность исследования составляет приблизительно 28 недель, включая скрининг, и зависит от времени начала и окончания местного сезона

пыления березы. Продолжительность сезона пыления березы будет зависеть от географического положения. Приблизительно 300 субъектов с аллергией на березу будут рандомизированы 1:1 для получения REGN5713-5714-5715 или плацебо.

Популяция пациентов

[0196] В данное исследование будут включены здоровые взрослые субъекты мужчины и женщины с аллергией на березу.

[0197] Критерии включения. Для включения в исследование субъект должен был соответствовать следующим критериям: (1) в целом здоровые мужчины и женщины возрастом 18 лет и старше на момент скрининга; (2) документально подтвержденная или сообщенная субъектом история аллергического ринита, вызванного пыльцой березы, с конъюнктивитом или без него, в течение по меньшей мере 2 лет; (3) положительный SPT с экстрактом пыльцы березы (т. е. средний диаметр папулы на по меньшей мере 5 мм больше, чем в отрицательном контроле) в период скрининга; (4) положительные тесты на sIgE к пыльце березы и Bet v 1 (т. е. $\geq 0,7$ кЕдА/л) в период скрининга; (5) желает и может осуществлять визиты в клинику и процедуры, связанные с исследованием; (6) дает информированное согласие, подписанное субъектом исследования или юридически приемлемым представителем; (7) способен понимать и заполнять связанные с исследованием опросники.

[0198] Критерии исключения. Субъект, отвечающий любому из следующих критериев, будет исключен из исследования: (1) участие в предыдущем клиническом испытании REGN5713-5714-5715; (2) рецидивирующий или хронический ринит или синусит, не связанный с сезоном пыления березы, или вызванный ежедневным контактом с другими аллергенами, вызывающими симптомы, которые, как ожидается, совпадут с сезоном пыления березы, по оценке исследователя; (3) субъекты, у которых ожидаются значительные изменения в воздействии аллергенов в домашней или рабочей обстановке, которые, по мнению исследователя, должны совпасть с оценкой результатов исследования; (4) персистирующие хронические или рецидивирующие острые инфекции, требующие лечения антибиотиками, противовирусными средствами или противогрибковыми средствами, или любые не поддающиеся лечению респираторные инфекции в пределах 4 недель до скрининга.

Участники могут пройти повторную оценку на предмет соответствия критериям после того, как симптомы пройдут; (5) документальное подтверждение активной инфекции SARS-CoV-2; (6) аномальная функция легких по оценке исследователя с FEV1 < 70% от прогнозируемого при скрининге или рандомизации; (7) клиническая история астмы от умеренной или тяжелой степени с 2 или более обострениями астмы, требующими госпитализации или применения системных кортикостероидов в течение предыдущего года; (8) в анамнезе значительный, рецидивирующий синусит, определяемый как по меньшей мере 3 эпизода, требующих лечения антибиотиками, в год в течение последних 2 лет до скрининга; (9) в анамнезе назальные полипы; (10) активное заболевание легких, кроме астмы; (11) в анамнезе иммунотерапия аллергии на аллерген березы или родственных деревьев (SCIT, SLIT или пероральная иммунотерапия) в течение 5 лет до скрининга; (12) применение антитела к IgE или другой биологической терапии, модифицирующей воспаление 2 типа в течение 6 месяцев до скрининга; (13) аллерген-специфическая иммунотерапия любым аллергеном, отличным от аллергена березы, в течение 6 месяцев до скрининга; (14) в анамнезе клинически значимые сердечно-сосудистые, респираторные, печеночные, почечные, желудочно-кишечные, эндокринные, гематологические, психиатрические или неврологические заболевания, которые, по мнению исследователя, могут повлиять на результаты исследования или создать дополнительный риск для субъекта в связи с участием в исследовании; (15) любые результаты физического обследования и/или в любое заболевание анамнезе, что, по мнению исследователя, может повлиять на результаты исследования или создать дополнительный риск для субъекта в связи с участием в исследовании; (16) субъекты с любыми результатами лабораторных исследований, свидетельствующими о дисфункции органов или любом клинически значимом отклонении от нормы, по мнению исследователя при скрининговом визите, включая без ограничения (а) клинически значимое/активное основное заболевание гепатобилиарной системы или (б) аномальные лабораторные значения при скрининге, например нейтрофилы < $1,5 \times 10^3$ /мкл или тромбоциты < 100000 клеток/мм³; (17) история злоупотребления наркотиками или алкоголем в течение года до скрининга; (18) любое злокачественное новообразование в течение последних 5 лет, за исключением базальноклеточных или сквамозных эпителиальноклеточных карцином

кожи или карциномы *in situ* шейки матки или ануса, которые были резецированы, без признаков местного рецидива или метастатического заболевания в течение 3 лет; (19) клинически значимая аномальная ЭКГ в период скрининга по оценке исследователя; (20) в анамнезе острая гиперчувствительность и/или анафилаксия к вспомогательным веществам в исследуемом лекарственном препарате или аллергии, которые могут представлять существенный риск для субъекта по мнению исследователя; (21) лечение исследуемыми лекарственным средством или терапией в течение 2 месяцев или по меньшей мере 5 периодов полувыведения (если известно), в зависимости от того, что дольше; (22) нежелание или неспособность соблюдать режим приема разрешенных и запрещенных для данного исследования лекарственных препаратов; (23) представитель исследовательской группы клинического участка и/или его/ее ближайшие родственники, если только спонсор не дал предварительного разрешения; (24) беременные или кормящие грудью женщины; (25) женщины с детородным потенциалом (WOCBP)*, не желающие использовать высокоэффективную контрацепцию до введения исследуемого лекарственного средства, во время исследования и в течение по меньшей мере 6 месяцев после введения дозы исследуемого лекарственного препарата; (26) сексуально активные мужчины, не желающие использовать следующие формы приемлемого с медицинской точки зрения контроля рождаемости в период последующего наблюдения после приема исследуемого лекарственного средства и в течение 6 месяцев после последней дозы исследуемого лекарственного средства: вазэктомия с медицинской оценкой успешности хирургического вмешательства или постоянное использование презерватива.

Исследуемые виды лечения

[0199] REGN5713, REGN5714 и REGN5715 поставляются по отдельности во флаконах с открытой этикеткой в картонной упаковке. Каждый флакон объемом 20 мл содержит 265 мг лиофилизированного белка. Соответствующее плацебо поставляется в виде лиофилизированного порошка во флаконах объемом 20 мл с открытой этикеткой в картонной упаковке. В аптечном руководстве приведены инструкции по созданию следующих средств лечения:

- однократная подкожная (SC) доза 900 мг REGN5713-5714-5715 (300 мг на mAb);
- однократная SC доза соответствующего плацебо, заменяющего REGN5713-5714-5715.

[0200] Во время исследования субъектам будут предоставлены следующие лекарственные препараты для лечения аллергических симптомов:

- 5 мг дезлоратадина (антигистамина второго поколения);
- 1 мг/мл олопатадина (антигистаминные глазные капли);
- 50 мкг/доза мометазона фууроата (интраназального стероида).

[0201] С момента введения дозы исследуемого лекарственного средства на протяжении всего сезона пыления березы субъектов попросят записывать ежедневный прием лекарственных препаратов с применением электронного дневника, включая информацию о том, какие лекарственные препараты были использованы и в каком количестве предварительно определенные лекарственные препараты были использованы. Использование препаратов неотложной помощи должно быть начато, когда субъекты достигнут порога симптомов, составляющего приблизительно $TSS \geq 4/18$. Субъекты будут обучены пониманию тяжести симптомов, ассоциированных с $TSS \geq 4/18$. Субъекты должны быть проинструктированы не использовать лекарственные препараты неотложной помощи в преддверии сезона пыления березы. Субъекты также должны быть проинструктированы не использовать антигистамины (т. е. дезлоратадин или олопатадин) в течение 5 дней до окончательного визита исследования.

[0202] Субъекты будут рандомизированы 1:1 для получения REGN5713-5714-5715 или соответствующего плацебо. Рандомизация будет стратифицирована на основании следующего:

- уровни специфического IgE к пыльце березы в сыворотке крови при скрининге ($< 17,5$ кЕдА/л по сравнению с $\geq 17,5$ кЕдА/л);
- только в Северной Америке: уровни специфического IgE к пыльце дуба в сыворотке крови при скрининге ($< 0,7$ кЕдА/л по сравнению с $\geq 0,7$ кЕдА/л);

- географический регион (Северная Америка по сравнению с Европой).

Процедуры оценки эффективности

[0203] Процедуры оценки эффективности описаны ниже.

[0204] Показатель по шкале общей оценки назальных симптомов (TNSS). TNSS варьирует от 0 до 12 и основан на оценке 4 назальных симптомов, оцениваемых по шкале Лайкерта от 0 (отсутствует) до 3 (тяжелый) для заложенности, зуда и ринореи, а также для чихания. TNSS будут регистрировать с применением электронного дневника.

[0205] Показатель по шкале общей оценки глазных симптомов (TOSS). TOSS варьирует от 0 до 6 и основан на оценке 2 симптомов: зуд/покраснение/ощущение зернистости и слезотечение/выделение глазной жидкости. Каждый из этих 2 симптомов оцениваются как 0 (отсутствует), 1 (легкий), 2 (умеренный) или 3 (тяжелый). TOSS будут регистрировать с применением электронного дневника.

[0206] Показатель по шкале общей оценки симптомов (TSS). TSS рассчитывали путем сложения TNSS и TOSS вместе для получения комбинированной оценки TSS от 0 до 18.

[0207] Ежедневная оценка приема лекарственных препаратов. Субъектов попросят записывать ежедневное применение лекарственных препаратов неотложной помощи с применением электронного дневника, включая информацию о том, какие лекарственные препараты и в каком количестве предварительно определенные лекарственные препараты были использованы. Эта информация будет использована для расчета DMS следующим образом: 5 мг дезлоратадина 6 баллов/доза; максимальная ежедневная оценка 6 баллов, каждая капля 1 мг/мл олопатадина 1,5 балла/капля; максимальная ежедневная оценка 6 баллов, 50 мкг/доза мометазона фууроата 2,0 балла/впрыскивание; максимальная ежедневная оценка 8 баллов). Максимальное значение показателя DMS составляет 20.

[0208] Комбинированная оценка симптомов и приема лекарственных препаратов (CSMS). CSMS рассчитывают путем сложения DMS и TSS, при этом баллы варьируют от 0 до 38.

[0209] Опросник контроля астмы (ACQ). ACQ измеряет адекватность контроля астмы и изменения в контроле астмы, которые происходят спонтанно или в результате лечения. ACQ-5 состоит из 5 сообщаемых пациентом пунктов, которые были оценены клиницистами как наиболее важные для оценки контроля (1) пробуждение ночью ввиду симптомов, (2) утренние симптомы, (3) ограничение повседневной деятельности, (4) одышка и (5) хрипы. Общий балл варьирует от 0 до 6, при этом более высокие баллы означают меньший контроль астмы. Балл $\geq 1,5$ считается неконтролируемой астмой. ACQ-5 будет регистрироваться с применением электронного дневника.

[0210] Стандартизированный опросник качества жизни при риноконъюнктивите (RQLQ (S)) RQLQ (S) состоит из 28 вопросов в 7 областях: ограничение активности, проблемы со сном, носовые симптомы, глазные симптомы, симптомы, отличные от носовых/глазных, практические проблемы и эмоциональное функционирование. В области активности есть 3 специфических для субъекта вопроса, которые позволяют субъектам выбрать 3 вида активности, в которых они наиболее ограничены ввиду риноконъюнктивита у них. Субъекты вспоминают, насколько их беспокоил риноконъюнктивит в течение предыдущей недели, и отвечают на каждый вопрос по 7-балльной шкале (от 0 [совсем не беспокоит] до 6 [сильно беспокоит]). Общий балл RQLQ (S) представляет собой среднее значение всех 28 ответов, а баллы отдельных областей представляют собой среднее значение пунктов в этих областях. RQLQ (S) будет регистрироваться с применением электронного дневника.

[0211] Опросник по симптомам синдрома пищевой аллергии, ассоциированный с пылью (PFASQ). PFASQ будет заполняться в определенные моменты времени для определения типов продуктов питания, вызывающих аллергическую реакцию, типа реакции и того, как скоро возникают реакции.

[0212] Общая оценка тяжести заболевания пациентом (PGI-S). PGI-S оценивает тяжесть симптомов сезонной аллергии за последнюю 1 неделю. Степень тяжести симптомов может составлять 0 (отсутствие симптомов), 1 (легкая), 2 (умеренная) и 3 (тяжелая).

Информационный перечень последовательностей		
SEQ	Последовательность	Описание

ID NO		
1	QVQLQESGPGLVKPSETLSLTCSVSGGSITNYFWTWI RQSPGKGLEWIGYIYYSSGGTNYNPSLKSRVTISIDTSK NQFSLNMNSVTAADTAVYYCAGSYYYGVDVWGQG TTVTVSS	вариабельная область тяжелой цепи REGN5713
2	GGSTITNYF	REGN5713 HCDR1
3	IYYSSGGT	REGN5713 HCDR2
4	AGSYYYGVDV	REGN5713 HCDR3
5	EIVLTQSPATLSLSPGERATLSCRASQSIKSFLAWYRQ KPGQAPRLLIYDASNRPTGIPARFSGSGSGTDFTLTIN SLESEDFAVYFCQQRNNWPFTFGPGTKVDIK	вариабельная область легкой цепи REGN5713
6	QSIKSF	REGN5713 LCDR1
7	DAS	REGN5713 LCDR2
8	QQRNNWPFT	REGN5713 LCDR3
9	QVQLQESGPGLVKPSETLSLTCSVSGGSITNYFWTWI RQSPGKGLEWIGYIYYSSGGTNYNPSLKSRVTISIDTSK NQFSLNMNSVTAADTAVYYCAGSYYYGVDVWGQG TTVTVSSASTKGPSVFPLAPCSRSTSESTAALGCLVK DYFPEPVTVSWNSGALTSGVHTFPAVLQSSGLYSLSS VVTVPSSSLGKTYTCNVDPKPSNTKVDKRVESKYG PPCPPCPAPEFLGGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTC VVVDVSDPEVQFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQF NSTYRVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKGLPSSI EKTISKAKGQPREPQVYTLPPSQEEMTKNQVSLTCLV KGFYPSDIAVEWESNGQPENNYKTTTPVLDSDGSFFL YSRLTVDKSRWQEGNVFSCSVMHEALHNHYTQKSL SLSLGK	тяжелая цепь REGN5713
10	EIVLTQSPATLSLSPGERATLSCRASQSIKSFLAWYRQ KPGQAPRLLIYDASNRPTGIPARFSGSGSGTDFTLTIN SLESEDFAVYFCQQRNNWPFTFGPGTKVDIKRTVAA PSVFIFPPSDEQLKSGTASVVCLLNNFYPREAKVQWK VDNALQSGNSQESVTEQDSKDSSTYSLSSTLTLSKAD YEKHKVYACEVTHQGLSSPVTKSFNRGEC	легкая цепь REGN5713
11	EVQLVESGGDLVQPGGSLRLSCAASGFTFSSYEMNW VRQAPGKGLEWVSFISDSSSNIYYADSVKGRFTISR NAKKSLEYLQMTSLRAEDTAVYYCAREAIIGSTSF DNWGQGTLLVTVSS	вариабельная область тяжелой цепи REGN5714
12	GFTFSSYE	REGN5714 HCDR1
13	ISDSSSNI	REGN5714

		HCDR2
14	AREAIGSTSFDN	REGN5714 HCDR3
15	EIVMTQSPATLSVSPGERATLSCRASQSVSSSLAWYQ QKPGQAPRRLIYSASTRATGIPARFSGSGSGTEFTLTIS SLQSEDFAIYYCHQYNNWPLTFGGGKVEIK	вариабельная область легкой цепи REGN5714
16	QSVSSS	REGN5714 LCDR1
17	SAS	REGN5714 LCDR2
18	HQYNNWPLT	REGN5714 LCDR3
19	EVQLVESGGDLVQPGGSLRLSCAASGFTFSSYEMNW VRQAPGKLEWVSFISDSSSNIYYADSVKGRFTISR NAKKSLEYLQMTSLRAEDTAVYYCAREAIGSTSFDN WGQGTLLTVSSASTKGPSVFPLAPCSRSTSESTAALG CLVKDYFPEPVTVSWNSGALTSGVHTFPAVLQSSGL YLSVSSVTVPSSSLGKTYTCNVDHKPSNTKVDKRV ESKYGPPCPPCPAPEFLGGPSVFLFPPKPKDTLMISRT PEVTCVVVDVSDPEVQFNWYVDGVEVHNAKTKP REEQFNSTYRVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNK GLPSSIEKTIKAKGQPREPQVYTLPPSQEEMTKNQV SLTCLVKGFYPSDIAVEWESNGQPENNYKTTTPVLDS DGSFFLYSRLTVDKSRWQEGNVFSCSVMHEALHNH YTQKSLSLSLGK	тяжелая цепь REGN5714
20	EIVMTQSPATLSVSPGERATLSCRASQSVSSSLAWYQ QKPGQAPRRLIYSASTRATGIPARFSGSGSGTEFTLTIS SLQSEDFAIYYCHQYNNWPLTFGGGKVEIKRTVAA PSVFIFPPSDEQLKSGTASVCLLNRFYPREAKVQWK VDNALQSGNSQESVTEQDSKDYSLSTLTLKAD YEKHKVYACEVTHQGLSSPVTKSFNRGEC	легкая цепь REGN5714
21	QVQLVQSGAEVKKPGASVKVSCKASGYTFISYNIFW VRQATGQGLDWMGMNPFRRNAGYAQKFQGRVT VTWDTISITAYMELSSLSEDTAIYYCAREHGSSWGF FDYWGQGTLLTVSS	вариабельная область тяжелой цепи REGN5715
22	GYTFISYN	REGN5715 HCDR1
23	MNPFRRNA	REGN5715 HCDR2
24	AREHGSSWGFFDY	REGN5715 HCDR3
25	EIVLTQSPGTLSPGERATLSCRASQSVSSSYLAWY QQKPGQAPRLLIYGASSRATGIPDRFSGSGSGTDFTLT ISRLEPEDFAVYYCQYGGSPWTFGQGTVEIK	вариабельная область легкой цепи REGN5715
26	QSVSSSY	REGN5715 LCDR1

27	GAS	REGN5715 LCDR2
28	QQYGSSPWT	REGN5715 LCDR3
29	QVQLVQSGAEVKKPGASVKVSCKASGYTFISYNIFW VRQATGQGLDWMGWMNPFRRNAGYAQKFQGRVT VTWDTISISTAYMELSSLSEDTAIYYCAREHGSSWGF FDYWGQGTLLVTVSSASTKGPSVFPLAPCSRSTSESTA ALGCLVKDYFPEPVTVSWNSGALTSGVHTFPAVLQS SGLYSLSSTVVPSSSLGTQTYTCNVDPHFKPSNFKVD KRVEKSKYGGPPCPAPPEFLGGPSVFLFPPKPKDTLMI SRTPEVTCVVVDVSDPEVQFNWYVDGVEVHNAK TKPREEQFNSTYRVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKV SNKGLPSSIEKTISKAKGQPREPQVYTLPPSQEEMTK NQVSLTCLVKGFYPSDIAVEWESNGQPENNYKTPPP VLDSDGSSFLYSRLTVDKSRWQEGNVFSCSVMHEAL HNHYTQKSLSLGLGK	тяжелая цепь REGN5715
30	EIVLTQSPGTLSPGERATLSCRASQSVSSSYLAWY QQKPGQAPRLLIYGASSRATGIPDRFSGSGSGTDFTLT ISRLEPEDFAVYYCQQYGSSPWTFTGQGTKVEIKRTVA APSVFIFPPSDEQLKSGTASVVCLLNNFYPREAKVQW KVDNALQSGNSQESVTEQDSKDSTYSLSSTLTLSKA DYEKHKVYACEVTHQGLSSPVTKSFNRGEC	легкая цепь REGN5715
31	MGVFNLETETTSVIPAARLFKAFILDGDNLFPKVAPQ AISSVENIEGNGGPGTIKKISFPEGLPFKYVKDRVDEV DHTNFKYNYSVIEGGPIGDTLEKISNEIKIVATPDGGS LKISNKYHTKGDHEVKAQVQKASKEMGETLLRAVE SYLLAHS DAYN	аминокислотная последовательность Bet v 1 из CAB02159
32	MGVFNLETETTSVIPAARLFKAFILDGDNLFPKVAPQ AISSVENIEGNGGPGTIKKISFPEGFPFKYVKDRVDEV DHTNFKYNYSVIEGGPIGDTLEKISNEIKIVATPDGGS LKISNKYHTKGDHEVKAQVQKASKEMGETLLRAVE SYLLAHS DAYN	аминокислотная последовательность Bet v 1 из Uniprot P15494

[0213] Объем настоящего изобретения не ограничен конкретными вариантами осуществления, описанными в данном документе. И действительно, разные модификации настоящего изобретения помимо описанных в данном документе будут очевидны специалистам в данной области техники из вышеизложенного описания и сопутствующих фигур. Предполагается, что такие модификации охватываются объемом прилагаемой формулы изобретения. Раскрытия всех патентов и непатентных литературных источников, цитируемых в данном документе, явным образом включены в данный документ посредством ссылки во всей своей полноте.

ФОРМУЛА ИЗОБРЕТЕНИЯ

1. Способ лечения аллергии на березу у субъекта, при этом способ включает введение субъекту фармацевтической композиции, содержащей

(a) первое антитело к Bet v 1 или его антигенсвязывающий фрагмент, где первое антитело к Bet v 1 содержит определяющую комплементарность область тяжелой цепи (HCDR) 1, содержащую аминокислотную последовательность под SEQ ID NO:2, HCDR2, содержащую аминокислотную последовательность под SEQ ID NO:3, HCDR3, содержащую аминокислотную последовательность под SEQ ID NO:4, определяющую комплементарность область легкой цепи (LCDR) 1, содержащую аминокислотную последовательность под SEQ ID NO:6, LCDR2, содержащую аминокислотную последовательность под SEQ ID NO:7, и LCDR3, содержащую аминокислотную последовательность под SEQ ID NO:8; и/или

(b) второе антитело к Bet v 1 или его антигенсвязывающий фрагмент, где второе антитело к Bet v 1 содержит HCDR1, содержащую аминокислотную последовательность под SEQ ID NO:12, HCDR2, содержащую аминокислотную последовательность под SEQ ID NO:13, HCDR3, содержащую аминокислотную последовательность под SEQ ID NO:14, LCDR1, содержащую аминокислотную последовательность под SEQ ID NO:16, LCDR2, содержащую аминокислотную последовательность под SEQ ID NO:17, и LCDR3, содержащую аминокислотную последовательность под SEQ ID NO:18; и/или

(c) третье антитело к Bet v 1 или его антигенсвязывающий фрагмент, где третье антитело к Bet v 1 содержит HCDR1, содержащую аминокислотную последовательность под SEQ ID NO:22, HCDR2, содержащую аминокислотную последовательность под SEQ ID NO:23, HCDR3, содержащую аминокислотную последовательность под SEQ ID NO:24, LCDR1, содержащую аминокислотную последовательность под SEQ ID NO:26, LCDR2, содержащую аминокислотную последовательность под SEQ ID NO:27, и LCDR3, содержащую аминокислотную последовательность под SEQ ID NO:28.

2. Способ по п. 1, где фармацевтическая композиция содержит первое антитело к Bet v 1, второе антитело к Bet v 1 и третье антитело к Bet v 1.

3. Способ по п. 2, где фармацевтическая композиция содержит каждое из первого антитела к Bet v 1, второго антитела к Bet v 1 и третьего антитела к Bet v 1 в дозе от приблизительно 5 мг до приблизительно 500 мг.

4. Способ по п. 3, где фармацевтическая композиция содержит каждое из первого антитела к Bet v 1, второго антитела к Bet v 1 и третьего антитела к Bet v 1 в дозе приблизительно 50 мг.

5. Способ по п. 3, где фармацевтическая композиция содержит каждое из первого антитела к Bet v 1, второго антитела к Bet v 1 и третьего антитела к Bet v 1 в дозе приблизительно 150 мг.

6. Способ по п. 3, где фармацевтическая композиция содержит каждое из первого антитела к Bet v 1, второго антитела к Bet v 1 и третьего антитела к Bet v 1 в дозе приблизительно 300 мг.

7. Способ по любому из пп. 1—6, где фармацевтическую композицию вводят подкожно.

8. Способ по любому из пп. 1—6, где фармацевтическую композицию вводят внутривенно.

9. Способ по любому из пп. 1—8, где однократную дозу фармацевтической композиции вводят перед началом сезона пыления березы.

10. Способ по любому из пп. 1—9, где первое антитело к Bet v 1 содержит переменную область тяжелой цепи (HCVR), содержащую аминокислотную последовательность под SEQ ID NO:1, и переменную область легкой цепи (LCVR), содержащую аминокислотную последовательность под SEQ ID NO:5.

11. Способ по п. 10, где первое антитело к Bet v 1 содержит тяжелую цепь, содержащую аминокислотную последовательность под SEQ ID NO:9, и легкую цепь, содержащую аминокислотную последовательность под SEQ ID NO:10.

12. Способ по любому из пп. 1—9, где второе антитело к Bet v 1 содержит HCVR, содержащую аминокислотную последовательность под SEQ ID NO:11, и LCVR, содержащую аминокислотную последовательность под SEQ ID NO:15.

13. Способ по п. 12, где второе антитело к Bet v 1 содержит тяжелую цепь, содержащую аминокислотную последовательность под SEQ ID NO:19, и легкую цепь, содержащую аминокислотную последовательность под SEQ ID NO:20.

14. Способ по любому из пп. 1—9, где третье антитело к Bet v 1 содержит HCVR, содержащую аминокислотную последовательность под SEQ ID NO:21, и LCVR, содержащую аминокислотную последовательность под SEQ ID NO:25.

15. Способ по п. 14, где третье антитело к Bet v 1 содержит тяжелую цепь, содержащую аминокислотную последовательность под SEQ ID NO:29, и легкую цепь, содержащую аминокислотную последовательность под SEQ ID NO:30.

16. Способ по любому из пп. 1—15, где лечение с помощью фармацевтической композиции обеспечивает

снижение у субъекта показателя по шкале общей оценки назальных симптомов (TNSS);

снижение у субъекта показателя по шкале общей оценки глазных симптомов (TOSS);

снижение у субъекта показателя по шкале общей оценки симптомов (TSS);

снижение у субъекта показателя ежедневной оценки применения лекарственных препаратов (DMS);

снижение у субъекта показателя по комбинированной шкале оценки симптомов и применения лекарственных препаратов (CSMS);

снижение у субъекта среднего диаметра папулы, образовавшейся при проведении кожного прик-теста на сенсibilизацию к пыльце березы (SPT); и/или

увеличение для субъекта количества дней хорошего самочувствия, в течение которых не используются лекарственные препараты неотложной помощи и значение TSS у субъекта составляет 2 или меньше из 18.

17. Способ по п. 16, где лечение с помощью фармацевтической композиции обеспечивает снижение у субъекта значений TNSS, TOSS, TSS, DMS и/или CSMS на протяжении сезона пыления березы.

18. Способ по любому из пп. 1—17, где лечение с помощью фармацевтической композиции обеспечивает уменьшение выраженности симптомов аллергического ринита у субъекта.

19. Способ по п. 18, где лечение с помощью фармацевтической композиции обеспечивает

снижение у субъекта значения AUC (0-1 ч) для показателя по шкале общей оценки назальных симптомов (TNSS), определенного после назальной аллергенной провокации (NAC), на по меньшей мере приблизительно 20% относительно значения AUC (0-1 ч) для TNSS на исходном уровне, определенного после NAC для субъекта до начала лечения; и/или

снижение у субъекта пикового значения TNSS, определенного после NAC, на по меньшей мере приблизительно 25% относительно пикового значения TNSS на исходном уровне, определенного после NAC для субъекта до начала лечения.

20. Способ по п. 19, где введение однократной дозы фармацевтической композиции обеспечивает

снижение у субъекта значения AUC (0-1 ч) для TNSS, определенного после NAC, на по меньшей мере приблизительно 20% в течение по меньшей мере двух месяцев после введения фармацевтической композиции и/или

снижение у субъекта пикового значения TNSS, определенного после NAC, на по меньшей мере приблизительно 25% в течение по меньшей мере двух месяцев после введения фармацевтической композиции.

21. Способ по любому из пп. 1—20, где лечение с помощью фармацевтической композиции обеспечивает уменьшение выраженности симптомов аллергического конъюнктивита у субъекта.

22. Способ по п. 21, где лечение с помощью фармацевтической композиции обеспечивает снижение у субъекта значения AUC (0-1 ч) для TOSS, определенного после NAC, относительно значения AUC (0-1 ч) для TOSS на исходном уровне, определенного после NAC для субъекта до начала лечения.

23. Способ по любому из пп. 1—22, где лечение с помощью фармацевтической композиции обеспечивает улучшение у субъекта пиковой скорости инспираторного носового потока (PNIF) на по меньшей мере приблизительно 30% относительно значения PNIF на исходном уровне, определенного для субъекта до начала лечения.

24. Способ по любому из пп. 1—23, где лечение с помощью фармацевтической композиции обеспечивает снижение у субъекта сенсibilизации к аллергену березы на по меньшей мере приблизительно 50%, как измерено посредством кожного прик-теста (SPT) с использованием экстракта аллергена березы.

25. Способ по п. 24, где введение однократной дозы фармацевтической композиции обеспечивает снижение у субъекта сенсibilизации к аллергену березы на по меньшей мере приблизительно 60% в течение по меньшей мере двух месяцев после введения фармацевтической композиции.

26. Способ по любому из пп. 1—25, где субъект, подлежащий лечению, характеризуется исходным уровнем аллерген-специфического IgE в сыворотке крови, составляющим 0,35 кЕдА/л или больше, определенным по отношению к пыльце дерева, представленного березой, и/или аллергену Bet v 1.

27. Способ по любому из пп. 1—26, где субъект, подлежащий лечению, характеризуется положительным результатом SPT с использованием экстракта аллергена березы на исходном уровне.

28. Способ уменьшения выраженности одного или более симптомов аллергической реакции на аллерген представителя Fagales у субъекта, при этом способ включает введение субъекту фармацевтической композиции, содержащей

(а) первое антитело к Bet v 1 или его антигенсвязывающий фрагмент, где первое антитело к Bet v 1 содержит определяющую комплементарность область тяжелой цепи (HCDR) 1, содержащую аминокислотную последовательность под SEQ ID NO:2, HCDR2, содержащую аминокислотную последовательность под SEQ ID NO:3, HCDR3, содержащую аминокислотную последовательность под SEQ ID NO:4, определяющую комплементарность область легкой цепи (LCDR) 1, содержащую аминокислотную последовательность под SEQ ID NO:6, LCDR2, содержащую

аминокислотную последовательность под SEQ ID NO:7, и LCDR3, содержащую аминокислотную последовательность под SEQ ID NO:8; и/или

(b) второе антитело к Bet v 1 или его антигенсвязывающий фрагмент, где второе антитело к Bet v 1 содержит HCDR1, содержащую аминокислотную последовательность под SEQ ID NO:12, HCDR2, содержащую аминокислотную последовательность под SEQ ID NO:13, HCDR3, содержащую аминокислотную последовательность под SEQ ID NO:14, LCDR1, содержащую аминокислотную последовательность под SEQ ID NO:16, LCDR2, содержащую аминокислотную последовательность под SEQ ID NO:17, и LCDR3, содержащую аминокислотную последовательность под SEQ ID NO:18; и/или

(c) третье антитело к Bet v 1 или его антигенсвязывающий фрагмент, где третье антитело к Bet v 1 содержит HCDR1, содержащую аминокислотную последовательность под SEQ ID NO:22, HCDR2, содержащую аминокислотную последовательность под SEQ ID NO:23, HCDR3, содержащую аминокислотную последовательность под SEQ ID NO:24, LCDR1, содержащую аминокислотную последовательность под SEQ ID NO:26, LCDR2, содержащую аминокислотную последовательность под SEQ ID NO:27, и LCDR3, содержащую аминокислотную последовательность под SEQ ID NO:28.

29. Способ по п. 28, где аллерген представителя Fagales представляет собой Bet v 1.

30. Способ по п. 28 или п. 29, где субъект является сенсibilизированным к Bet v 1 и к по меньшей мере одному другому аллергену представителя Fagales.

31. Способ по любому из пп. 28—30, где фармацевтическая композиция содержит первое антитело к Bet v 1, второе антитело к Bet v 1 и третье антитело к Bet v 1.

32. Способ по п. 31, где фармацевтическая композиция содержит каждое из первого антитела к Bet v 1, второго антитела к Bet v 1 и третьего антитела к Bet v 1 в дозе от приблизительно 5 мг до приблизительно 500 мг.

33. Способ по п. 32, где фармацевтическая композиция содержит каждое из первого антитела к Bet v 1, второго антитела к Bet v 1 и третьего антитела к Bet v 1 в дозе приблизительно 50 мг.

34. Способ по п. 32, где фармацевтическая композиция содержит каждое из первого антитела к Bet v 1, второго антитела к Bet v 1 и третьего антитела к Bet v 1 в дозе приблизительно 150 мг.

35. Способ по п. 32, где фармацевтическая композиция содержит каждое из первого антитела к Bet v 1, второго антитела к Bet v 1 и третьего антитела к Bet v 1 в дозе приблизительно 300 мг.

36. Способ по любому из пп. 28—35, где фармацевтическую композицию вводят подкожно.

37. Способ по любому из пп. 28—35, где фармацевтическую композицию вводят внутривенно.

38. Способ по любому из пп. 28—37, где первое антитело к Bet v 1 содержит переменную область тяжелой цепи (HCVR), содержащую аминокислотную последовательность под SEQ ID NO:1, и переменную область легкой цепи (LCVR), содержащую аминокислотную последовательность под SEQ ID NO:5.

39. Способ по п. 38, где первое антитело к Bet v 1 содержит тяжелую цепь, содержащую аминокислотную последовательность под SEQ ID NO:9, и легкую цепь, содержащую аминокислотную последовательность под SEQ ID NO:10.

40. Способ по любому из пп. 28—37, где второе антитело к Bet v 1 содержит HCVR, содержащую аминокислотную последовательность под SEQ ID NO:11, и LCVR, содержащую аминокислотную последовательность под SEQ ID NO:15.

41. Способ по п. 40, где второе антитело к Bet v 1 содержит тяжелую цепь, содержащую аминокислотную последовательность под SEQ ID NO:19, и легкую цепь, содержащую аминокислотную последовательность под SEQ ID NO:20.

42. Способ по любому из пп. 28—37, где третье антитело к Bet v 1 содержит HCVR, содержащую аминокислотную последовательность под SEQ ID NO:21, и LCVR, содержащую аминокислотную последовательность под SEQ ID NO:25.

43. Способ по п. 42, где третье антитело к Bet v 1 содержит тяжелую цепь, содержащую аминокислотную последовательность под SEQ ID NO:29, и легкую цепь, содержащую аминокислотную последовательность под SEQ ID NO:30.

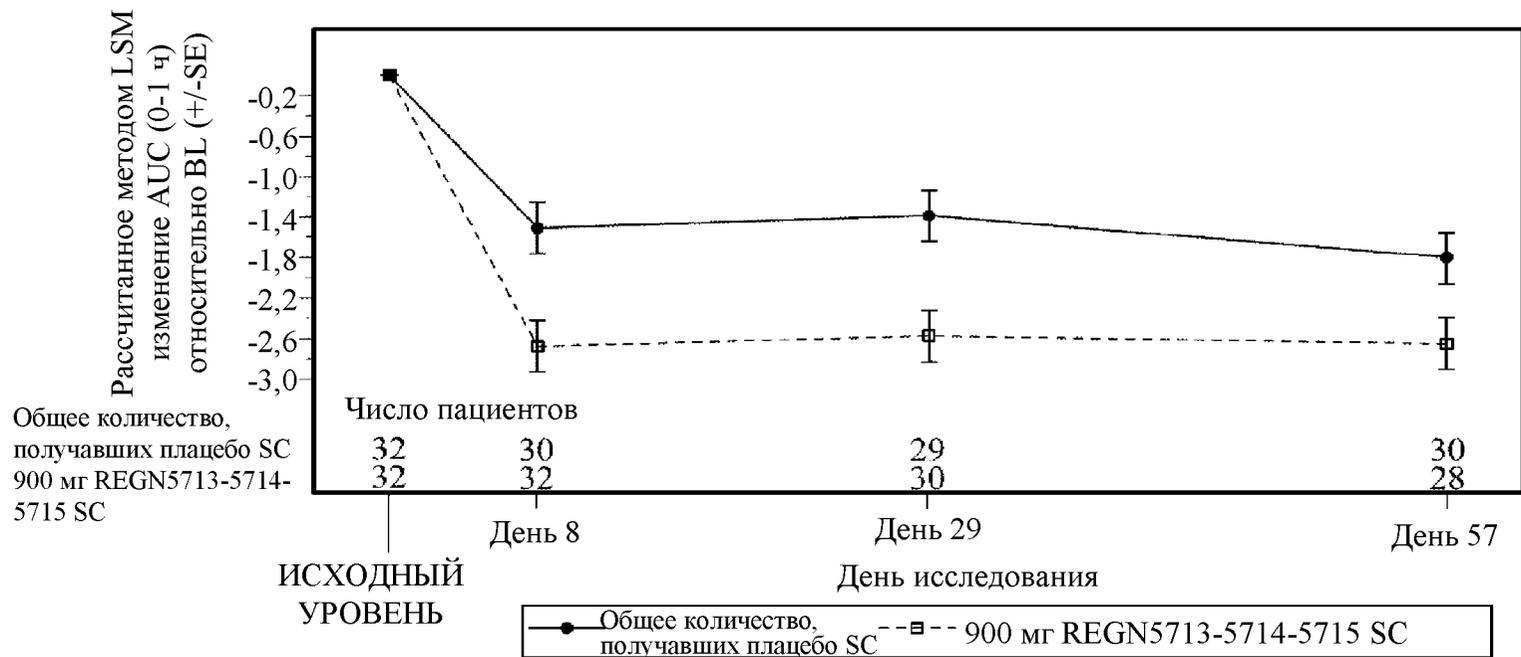
44. Способ по любому из пп. 28—43, где лечение с помощью фармацевтической композиции обеспечивает уменьшение выраженности симптомов аллергического ринита у субъекта.

45. Способ по любому из пп. 28—44, где лечение с помощью фармацевтической композиции обеспечивает уменьшение выраженности симптомов аллергического конъюнктивита у субъекта.

46. Способ по любому из пп. 28—45, где лечение с помощью фармацевтической композиции обеспечивает снижение у субъекта сенсibilизации к аллергену представителя Fagales.

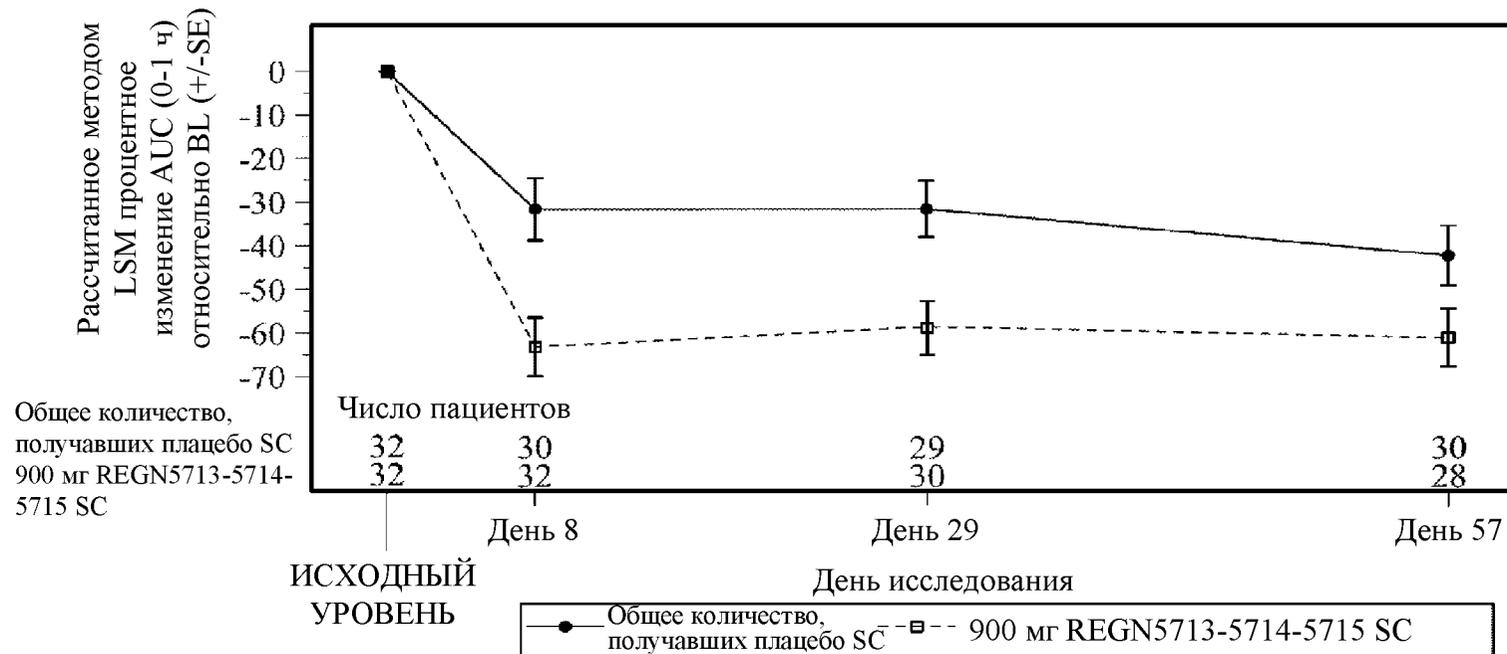
47. Способ по любому из пп. 28—46, где субъект, подлежащий лечению, характеризуется исходным уровнем аллерген-специфического IgE в сыворотке крови, составляющим 0,35 кЕдА/л или больше, определенным по отношению к аллергену представителя Fagales.

48. Способ по любому из пп. 28—47, где субъект, подлежащий лечению, характеризуется положительным результатом SPT в отношении аллергена представителя Fagales на исходном уровне.



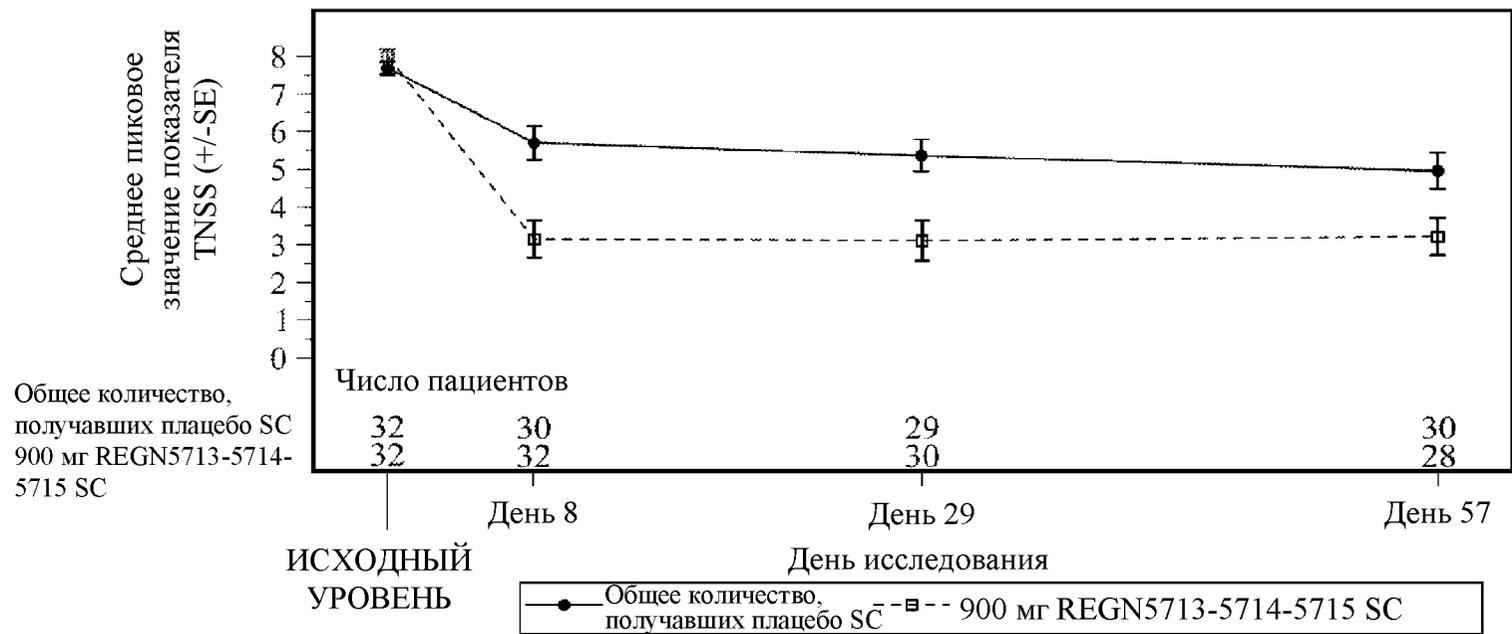
TNSS = показатель по шкале общей оценки назальных симптомов, NAC = назальная аллергенная провокация
 Рассчитанное методом наименьших квадратов среднее изменение AUC, представленное с поправкой на значение AUC на исходном уровне

Фиг. 1

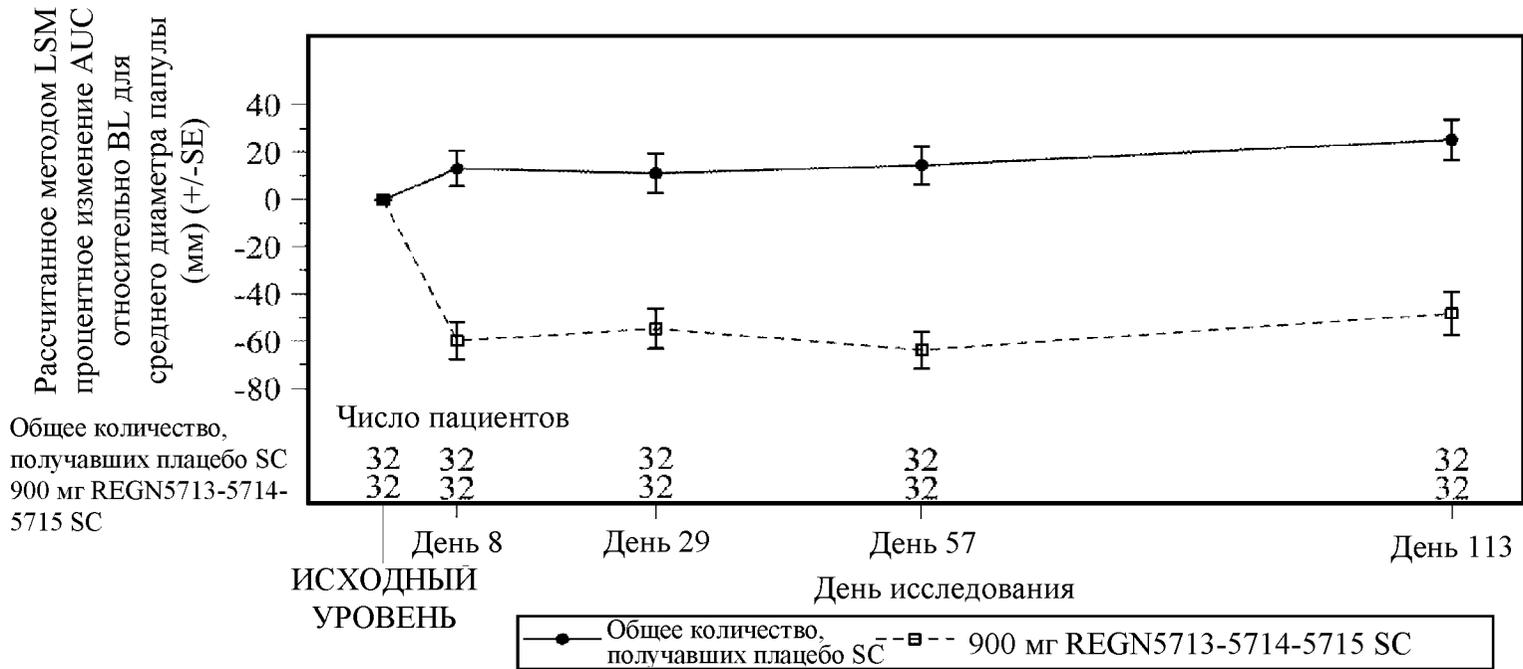


TNSS = показатель по шкале общей оценки назальных симптомов, NAC = назальная аллергенная провокация
 Рассчитанное методом наименьших квадратов среднее процентное изменение AUC, представленное с поправкой на значение AUC на исходном уровне

Фиг. 2

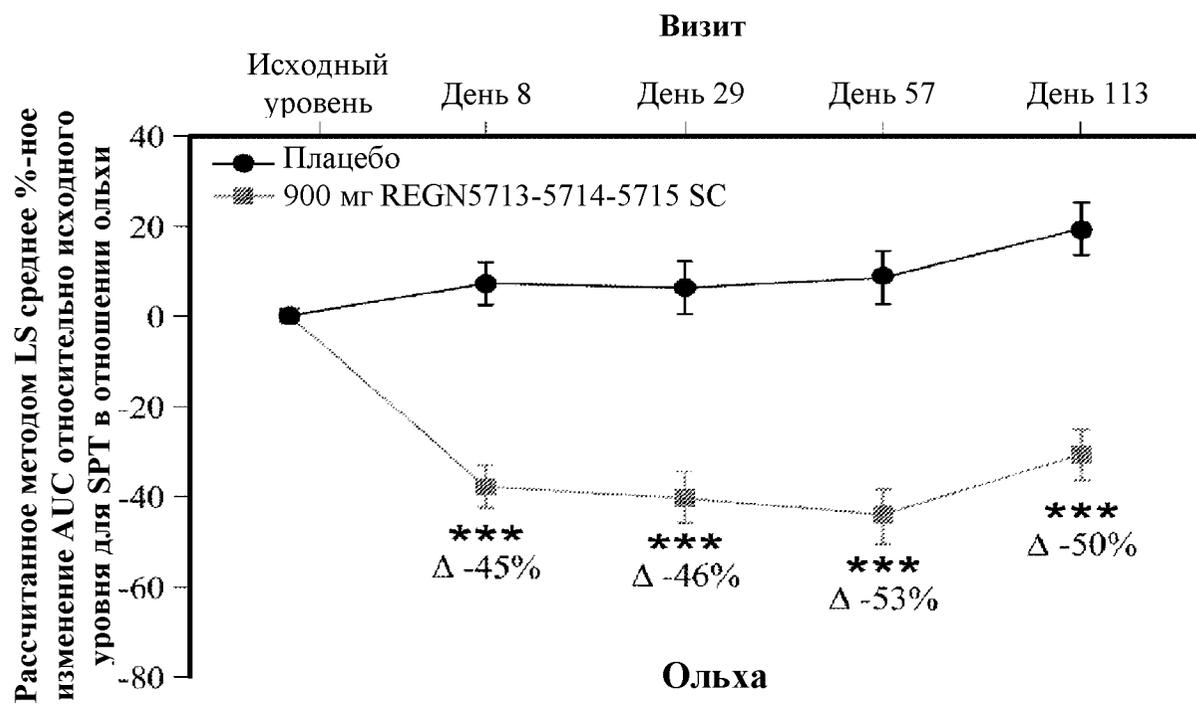


Фиг. 3

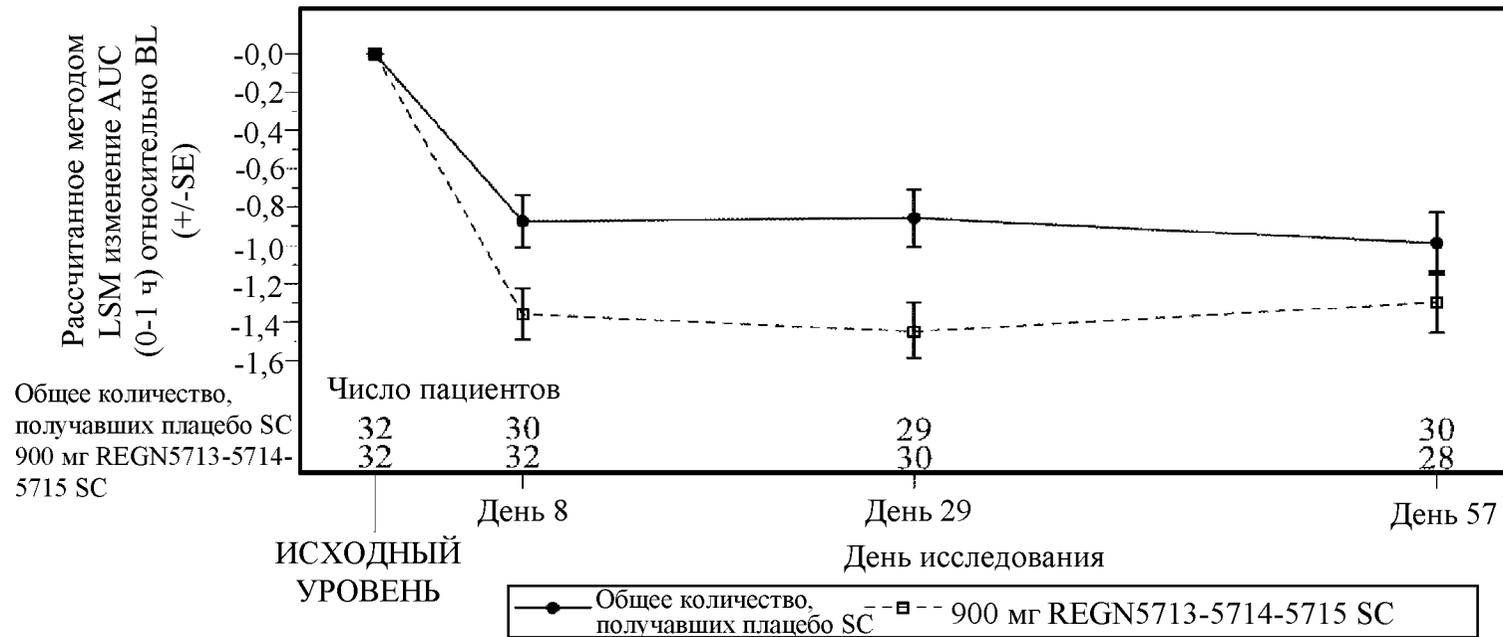


AUC = площадь под кривой, SPT = кожный прик-тест
 Расчитанное методом наименьших квадратов среднее процентное изменение AUC, представленное с поправкой на значение AUC на исходном уровне

Фиг. 4А

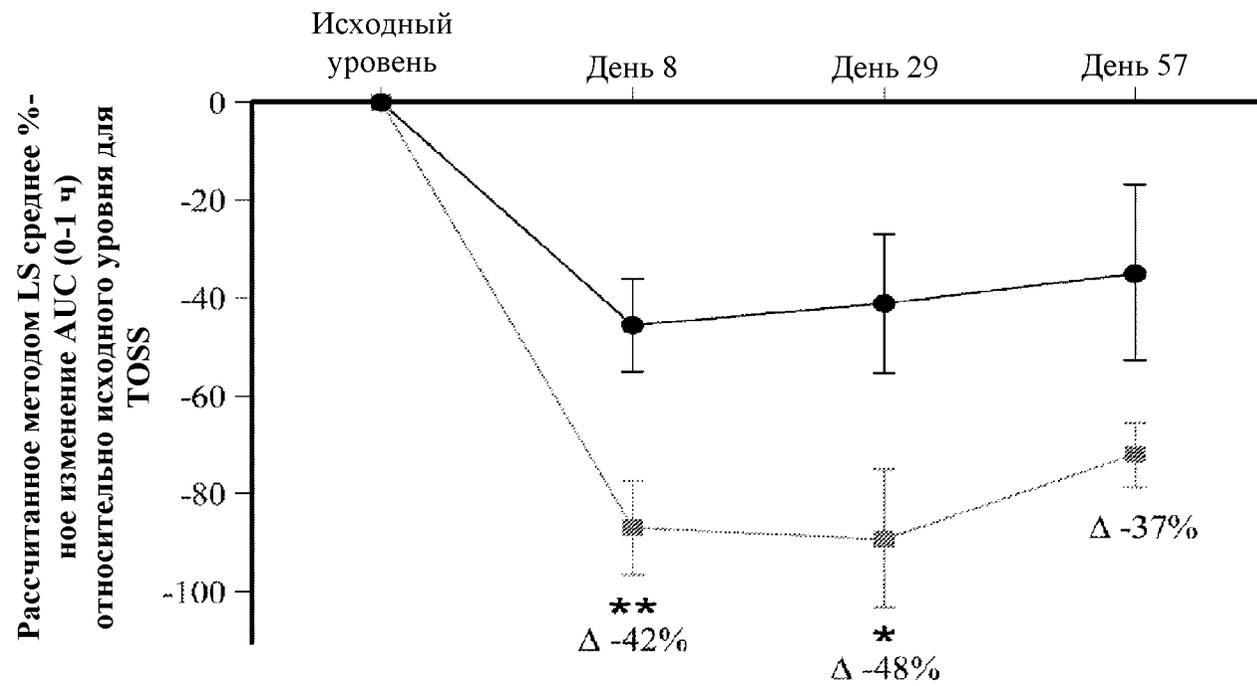


Фиг. 4В

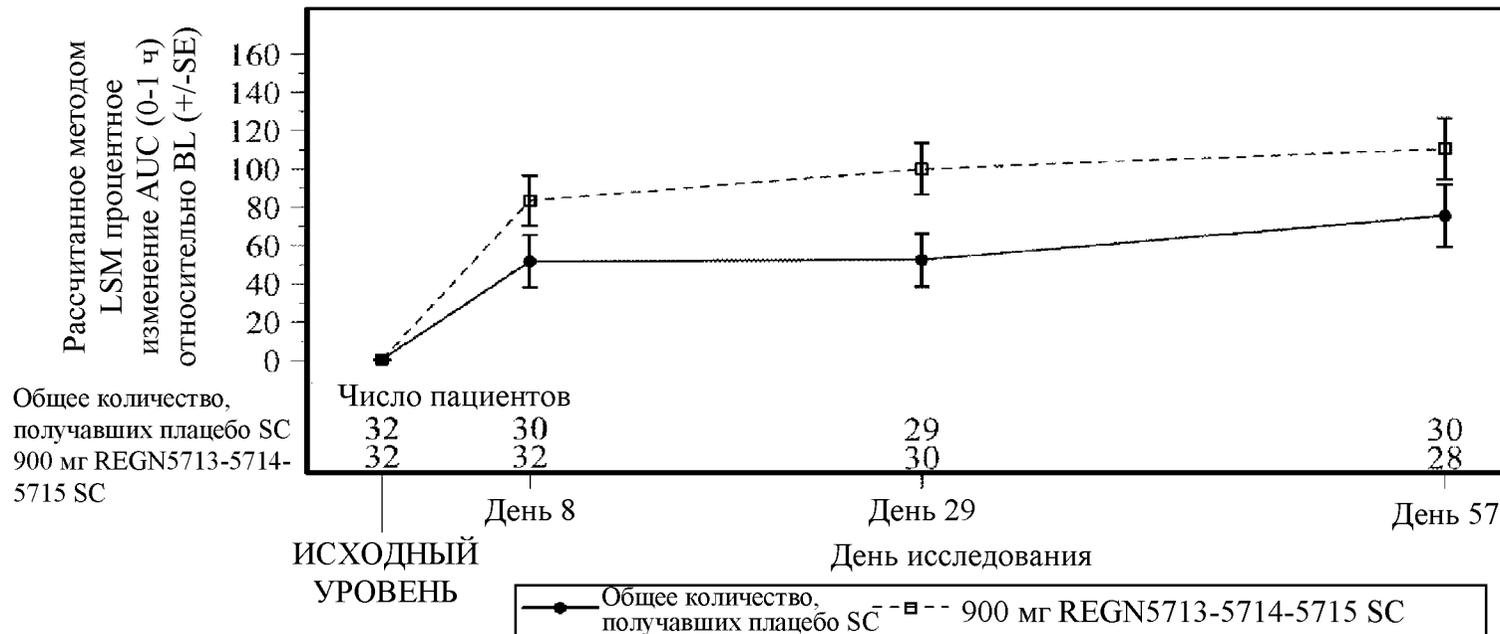


TOSS = показатель по шкале общей оценки глазных симптомов, NAC = назальная аллергенная провокация

Фиг. 5А



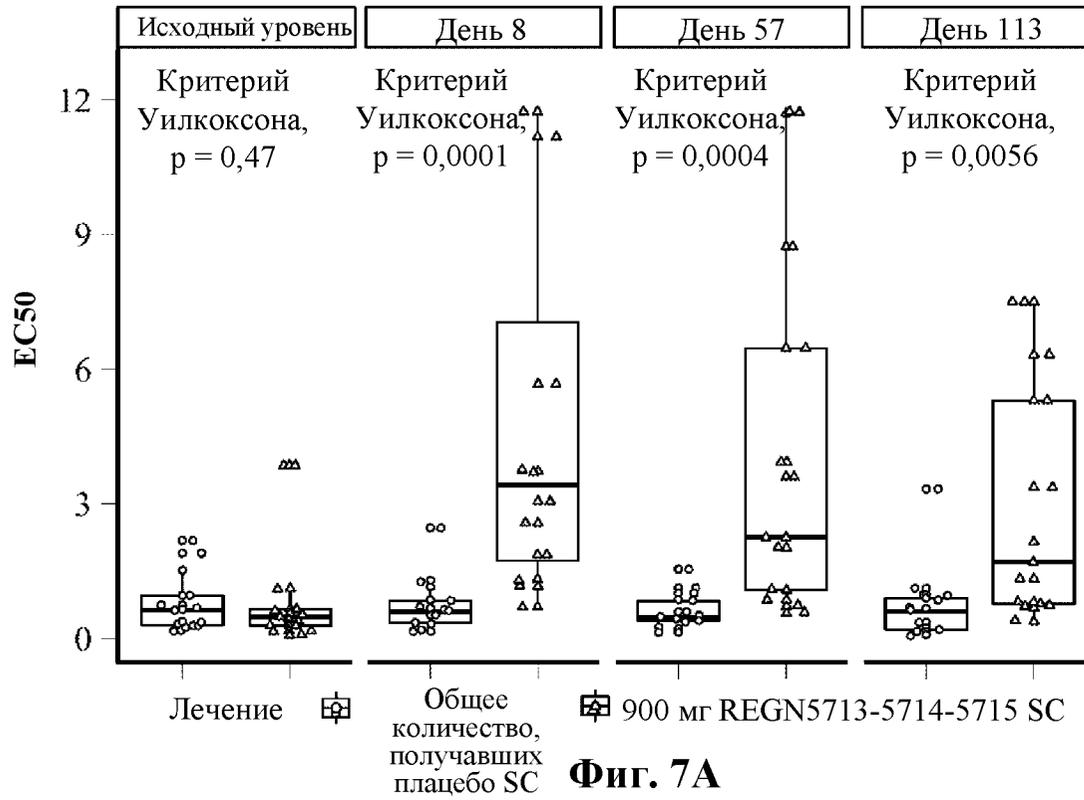
Фиг. 5В



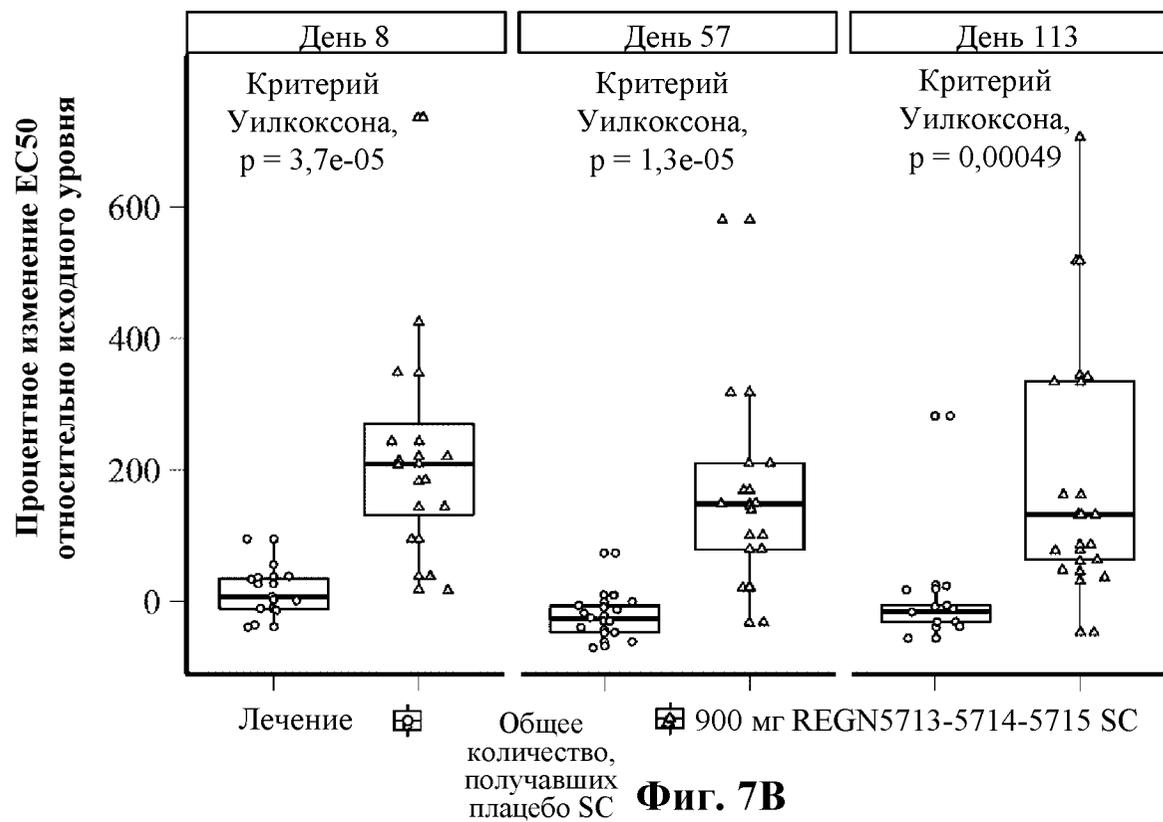
AUC = площадь под кривой, PNIF = пиковая скорость инспираторного носового потока, NAC = назальная аллергенная провокация
 Рассчитанное методом наименьших квадратов среднее процентное изменение AUC, представленное с поправкой на значение AUC на исходном уровне

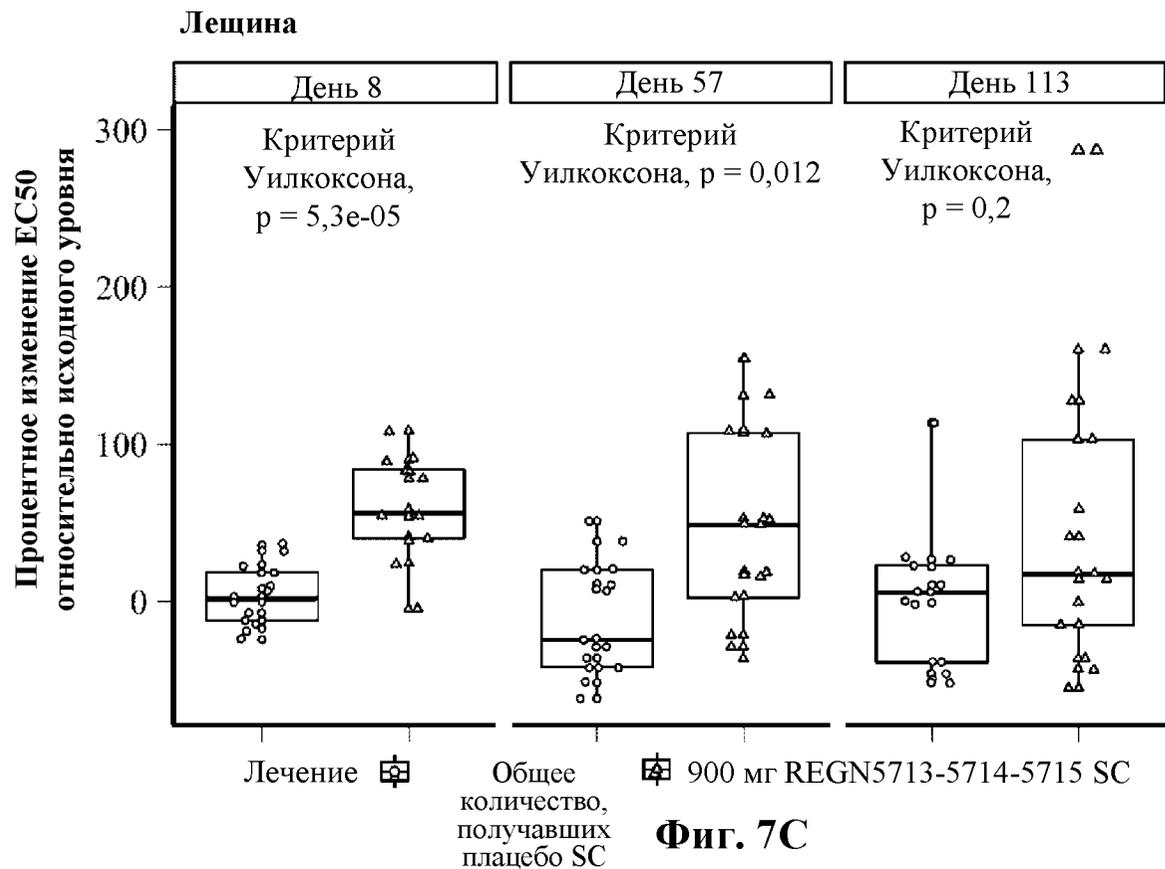
Фиг. 6

Береза

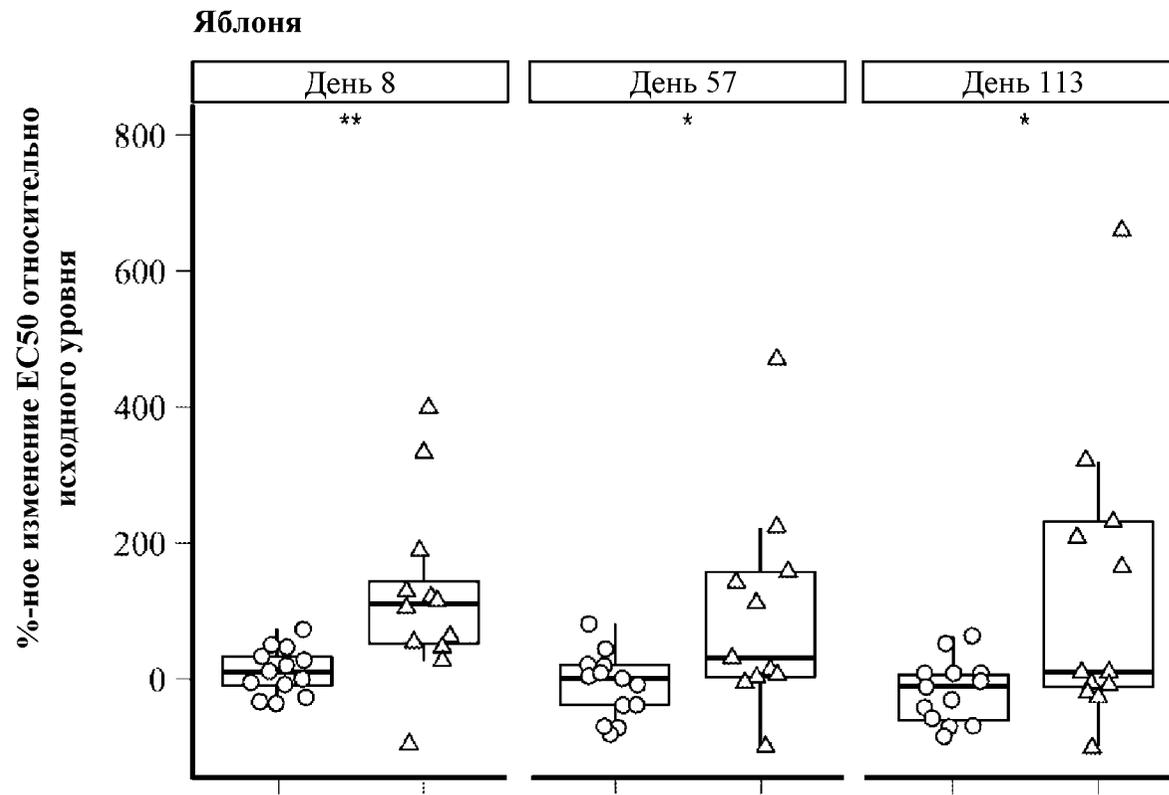


Ольха

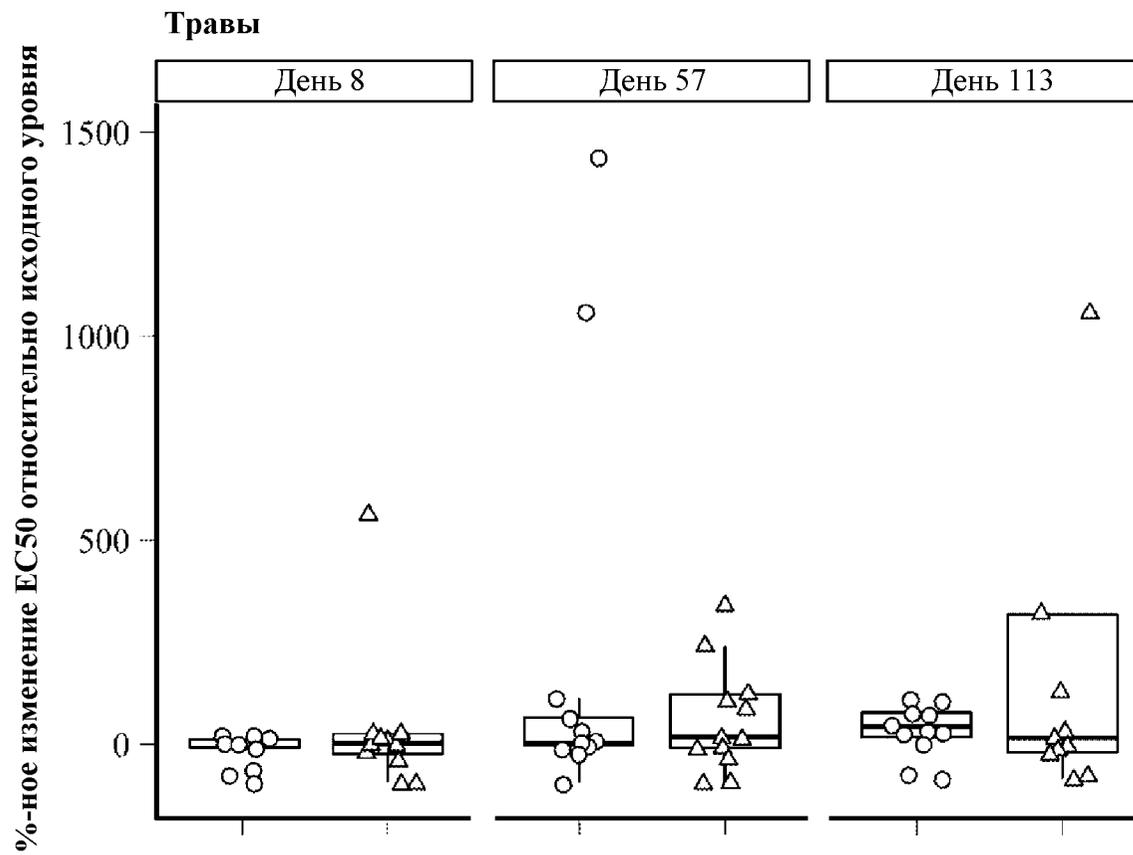




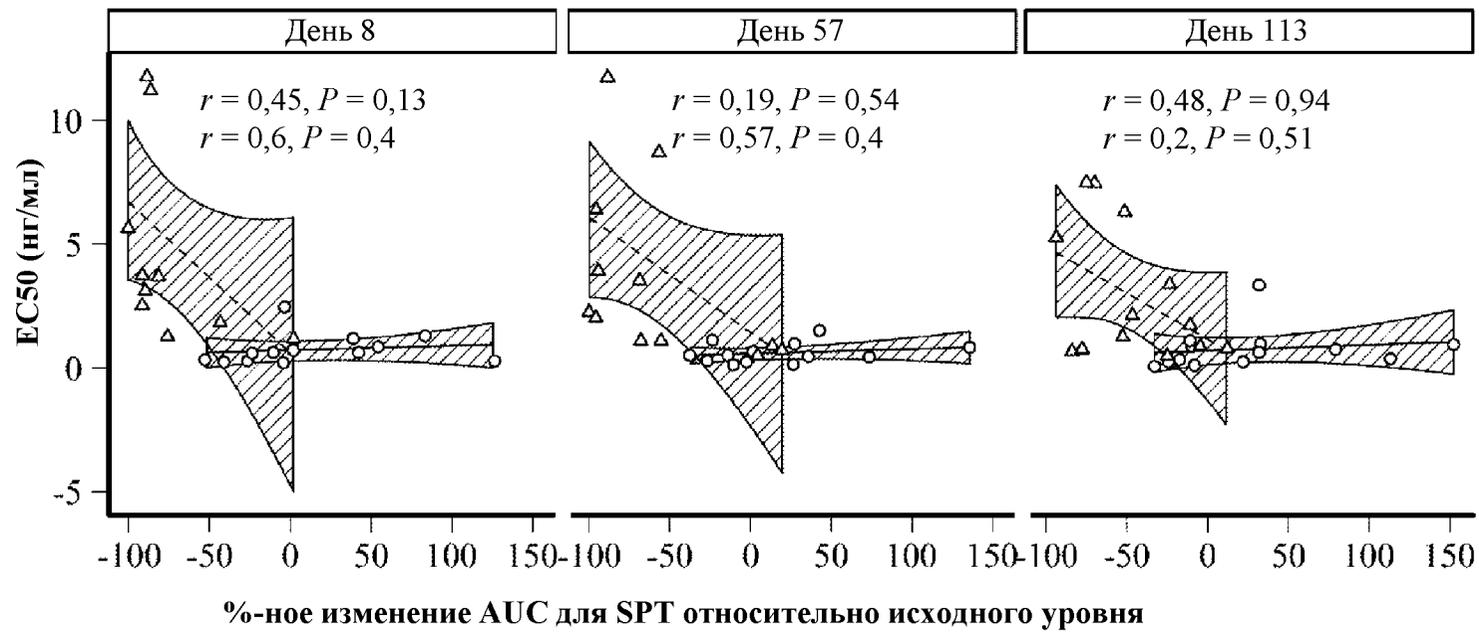
Фиг. 7С



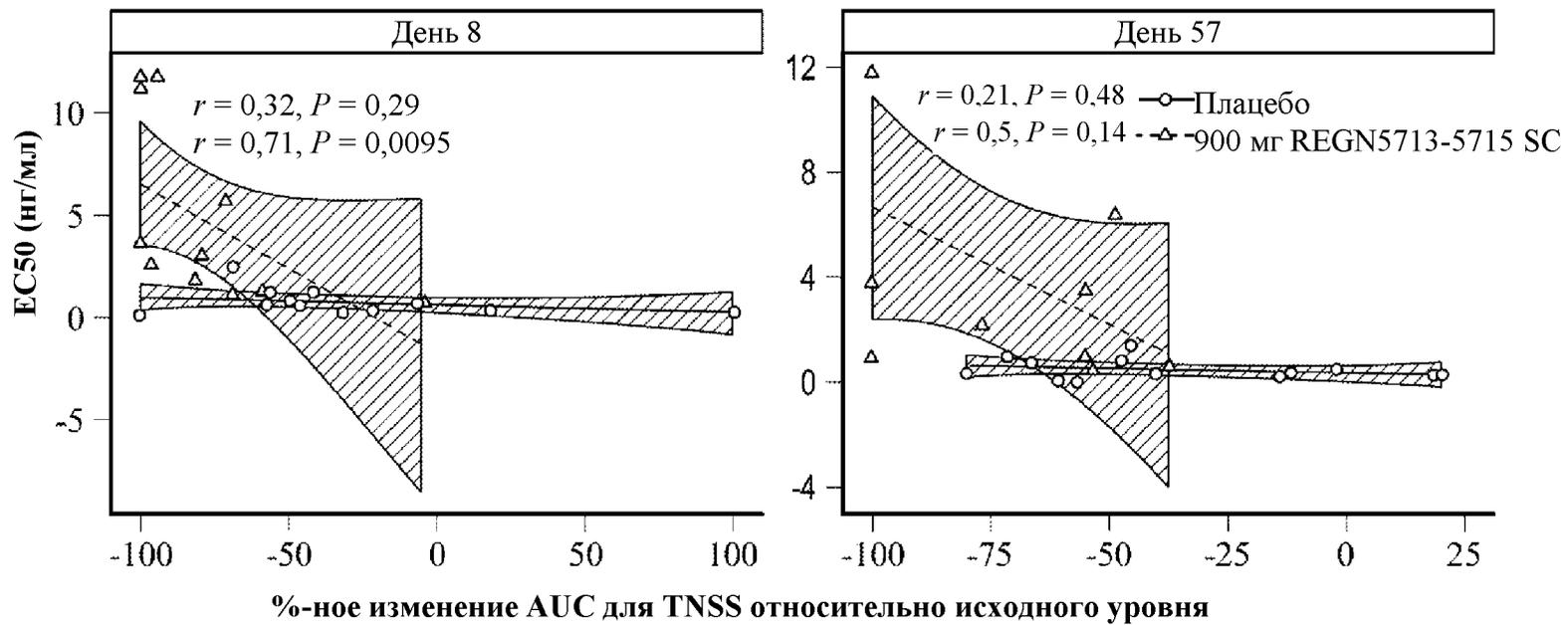
Фиг. 7D



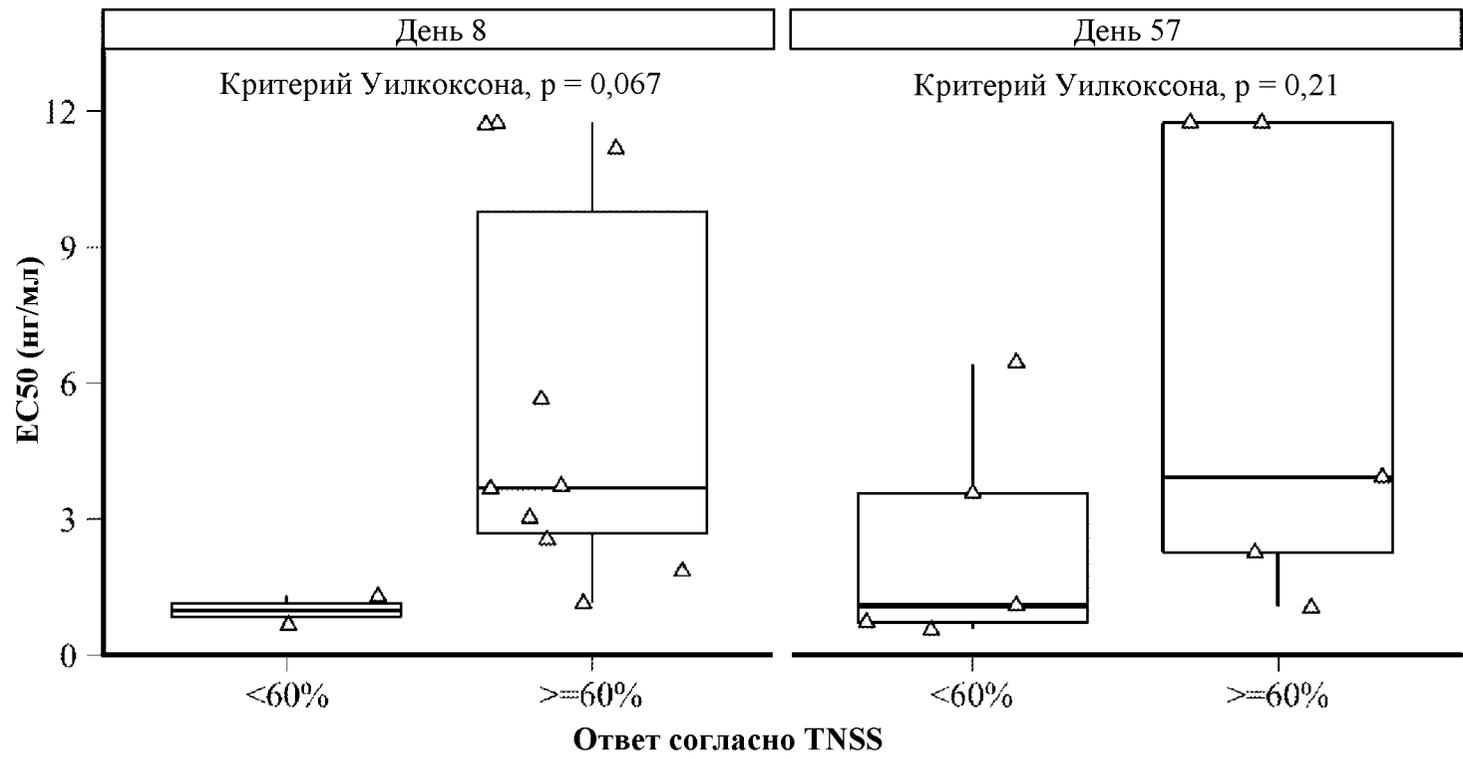
Фиг. 7Е



Фиг. 8



Фиг. 9А



Фиг. 9В