

(19)



**Евразийское
патентное
ведомство**

(21) **202391745** (13) **A1**

(12) ОПИСАНИЕ ИЗОБРЕТЕНИЯ К ЕВРАЗИЙСКОЙ ЗАЯВКЕ

(43) Дата публикации заявки
2023.09.27

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

(22) Дата подачи заявки
2022.01.11

(54) АНТИТЕЛА К БЕТА-АМИЛОИДНОМУ ПЕПТИДУ N3pGlu И ВАРИАНТЫ ИХ ПРИМЕНЕНИЯ

(31) 63/135,932; 63/155,029; 63/160,380;
63/192,262; 63/227,054; 63/277,298;
63/284,248; 63/296,694

(32) 2021.01.11; 2021.03.01; 2021.03.12;
2021.05.24; 2021.07.29; 2021.11.09;
2021.11.30; 2022.01.05

(33) US

(86) PCT/US2022/011894

(87) WO 2022/150735 2022.07.14

(71) Заявитель:
ЭЛИ ЛИЛЛИ ЭНД КОМПАНИ (US)

(72) Изобретатель:
**Флейшер Адам С., Минтун Марк,
Смит Джон Рэндалл II, Спаркс
Джон Дэвид (US)**

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

(57) Изобретение направлено на лечение или предупреждение заболевания, характеризующегося отложением Aβ в головном мозге, с помощью антител к N3pGlu Aβ. Заболевания, которые можно лечить или предупреждать, включают, например, болезнь Альцгеймера, синдром Дауна и церебральную амилоидную ангиопатию. Настоящее изобретение в некоторых аспектах относится к дозам и схемам введения дозы, применимым для таких видов лечения. Настоящее изобретение также относится в некоторых аспектах к субъектам-людям, которые отвечают на лечение или предупреждение заболевания, характеризующегося отложением Aβ в головном мозге, с помощью антител к N3pGlu Aβ. Настоящее изобретение также относится к субъекту-человеку, который имеет один или два аллеля APOE4.

A1

202391745

202391745

A1

АНТИТЕЛА К БЕТА-АМИЛОИДНОМУ ПЕПТИДУ N3pGlu И ВАРИАНТЫ ИХ ПРИМЕНЕНИЯ

Настоящее изобретение относится к способам предупреждения или лечения заболевания с помощью антител к N3pGlu A β , где заболевание характеризуется отложением бета-амилоида (A β) у субъекта. Настоящее изобретение также относится к дозам и схемам введения антител к N3pGlu A β , применимых для лечения или предупреждения заболевания, характеризующегося отложением A β . Некоторые аспекты настоящего изобретения относятся к лечению или предупреждению заболевания, характеризующегося отложением A β у субъектов, где субъекты выбраны на основе i) их уровня/нагрузки тау-белка во всем мозге (глобальный тау-белок), ii) их уровня/нагрузки тау-белка в участках головного мозга (например, в различных долях головного мозга), и/или iii) наличия одного или двух аллелей *APOE4* в геноме субъекта. Заболевания, которые можно лечить или предупреждать с применением антител, схем введения дозы или способов, раскрытых в данном документе, включают, например, болезнь Альцгеймера (AD), синдром Дауна и церебральную амилоидную ангиопатию (CAA). Настоящее изобретение также относится к замедлению прогрессирования заболевания у субъектов с ранней симптоматической болезнью Альцгеймера, необязательно при наличии промежуточной нагрузки тау-белка в головном мозге. Настоящее изобретение также относится к замедлению прогрессирования заболевания, представленного болезнью AD. Лечение антителами к N3pG A β по настоящему изобретению можно было начинать у пациентов с признаками невропатологии AD и легкими когнитивными нарушениями или стадией заболевания, представленного легкой деменцией, необязательно при наличии нагрузки тау-белка в головном мозге. В некоторых вариантах осуществления нагрузка тау-белка в головном мозге является очень низкой, низкой, средней или высокой.

Лекарственное средство для AD является одной из самых значительных неудовлетворенных потребностей общества. Накопление пептида β -амилоида в форме амилоидных бляшек в головном мозге является ранним и существенным событием при болезни Альцгеймера, ведущим к нейродегенерации и, следовательно, к возникновению клинических симптомов, таких как когнитивные и функциональные нарушения (Selkoe, "The Origins of Alzheimer Disease: A is for Amyloid," *JAMA* 283:1615-7 (2000); Hardy *et al.*, "The Amyloid Hypothesis of Alzheimer's Disease: Progress and Problems on the Road to Therapeutics," *Science* 297:353-6 (2002); Masters *et al.*, "Alzheimer's Disease," *Nat. Rev. Dis. Primers* 1:15056 (2015); и Selkoe *et al.*, "The Amyloid Hypothesis of Alzheimer's Disease at 25 years," *EMBO Mol. Med.* 8:595-608 (2016)).

Бета-амилоид образуется в результате протеолитического расщепления более крупного гликопротеина, называемого белком-предшественником амилоида (APP). APP является интегральным мембранным белком, экспрессирующимся во многих тканях, но особенно в синапсах нейронов. APP расщепляется γ -секретазой с высвобождением пептида A β , который включает группу пептидов размером от 37 до 49 аминокислотных остатков. Мономеры A β агрегируют в различные типы структур более высокого порядка, включая олигомеры, протофибриллы и амилоидные фибриллы. Амилоидные олигомеры растворимы и могут распространяться по всему головному мозгу, в то время как амилоидные фибриллы крупнее и нерастворимы и могут в дальнейшем агрегировать с образованием амилоидных бляшек. Амилоидные бляшки, обнаруженные у пациентов, включают гетерогенную смесь пептидов A β , некоторые из которых включают N-концевые усечения и, кроме того, могут включать N-концевые модификации, такие как N-концевой остаток пироглутамата (pGlu).

Роль амилоидных бляшек в развитии прогрессирования заболевания подтверждается изучением необычных генетических вариантов, которые либо повышают, либо снижают отложение A β (Fleisher *et al.*, “Associations Between Biomarkers and Age in the Presenilin 1 E280A Autosomal Dominant Alzheimer Disease Kindred: A Cross-sectional Study,” *JAMA Neurol* 72:316-24 (2015); Jonsson *et al.*, “A Mutation in APP Protects Against Alzheimer’s Disease and Age-related Cognitive Decline,” *Nature* 488:96-9 (2012)). Кроме того, наличие амилоидных бляшек на ранних стадиях заболевания повышает вероятность прогрессирования легкого когнитивного нарушения (MPT) до деменции при AD (Doraiswamy *et al.*, “Amyloid- β Assessed by Florbetapir F18 PET and 18-month Cognitive Decline: A Multicenter Study,” *Neurology* 79:1636-44 (2012)). Предполагается, что мероприятия или средства терапии, направленные на удаление бляшек A β , замедляют клиническое прогрессирование AD.

Некоторые известные антитела к A β включают бапинезумаб, гантенерумаб, адуканумаб, GSK933776, соланезумаб, кренезумаб, понизумаб и леканемаб (BAN2401). Антитела, нацеленные на A β , продемонстрировали перспективность в качестве терапевтического средства для лечения болезни Альцгеймера как в доклинических, так и в клинических исследованиях. Несмотря на эту перспективу, многие антитела, нацеленные на амилоид, не достигли терапевтических конечных точек в многочисленных клинических испытаниях. История клинических испытаний средств, направленных на связывание амилоида, насчитывает почти два десятилетия и по большей части ставит под сомнение потенциал такой терапии для эффективного лечения AD (Aisen *et al.*, “The Future of Anti-amyloid Trials,” *The Journal of Prevention of Alzheimer’s Disease* 7:146-151 (2020), Budd *et*

al., “Clinical Development of Aducanumab, an Anti-A β Human Monoclonal Antibody Being Investigated for the Treatment of Early Alzheimer's Disease,” *The Journal of Prevention of Alzheimer's Disease* 4(4):255-263 (2017), и Klein *et al.*, “Gantenerumab Reduces Amyloid- β Plaques in Patients with Prodromal to Moderate Alzheimer's Disease: A PET Substudy Interim Analysis,” *Alzheimer's Research & Therapy* 11.1: 1-12 (2019)).

Амилоидные бляшки, обнаруженные у пациентов-людей, включают гетерогенную смесь пептидов А β . N3pGlu А β (также называемый N3pG А β , N3pE А β , А β pE3-42 или А β p3-42) является усеченной формой пептида А β и обнаруживается только в амилоидных бляшках. N3pGlu А β не имеет первых двух аминокислотных остатков на N-конце А β человека и имеет пироглутамат, который был получен из глутаминовой кислоты в третьем аминокислотном положении А β . Хотя пептид N3pGlu А β представляет собой минорный компонент отложенного А β в головном мозге, исследования показали, что пептид N3pGlu А β имеет агрессивные агрегационные свойства и накапливается в начале каскада отложения. Пассивная иммунизация путем длительного хронического введения антител к А β , обнаруженных в бляшках, включая N3pGlu А β , как было показано, разрушает агрегаты А β и способствует клиренсу бляшек в головном мозге в различных животных моделях.

Антитела к N3pGlu А β известны в данной области техники. Например, в патенте США № 8679498 (который включен в данный документ посредством ссылки во всей своей полноте, включая раскрытые в нем антитела к N3pGlu А β) раскрыты антитела к N3pGlu А β и способы лечения заболеваний, таких как болезнь Альцгеймера, с помощью этих антител.

Донанемаб (раскрытый в патенте США № 8679498) представляет собой антитело, направленное на пироглутаматную модификацию третьей аминокислоты эпитопа бета-амилоида (N3pGlu А β), который присутствует только в амилоидных бляшках в головном мозге. Механизм действия донанемаба заключается в нацеливании и удалении существующих амилоидных бляшек, что является ключевым патологическим признаком AD. Вторым нейропатологическим признаком AD является наличие внутриклеточных нейрофибриллярных клубков, содержащих гиперфосфорилированный тау-белок. Возможно, что А β запускает патологию тау-белка, при этом более сложное и синергетическое взаимодействие между А β и тау-белком проявляется на более поздних стадиях и способствует прогрессированию заболевания (Busche *et al.*, “Synergy Between Amyloid- β and Tau in Alzheimer's disease,” *Nature Neuroscience* 23:1183-93 (2020)).

Стратегия лечения и предупреждения для донанемаба включает нацеливание на

N3pGlu A β , специфическое к амилоидным бляшкам, например, у пациентов с ранней симптоматической AD с существующей амилоидной нагрузкой в головном мозге. Это обоснование основано на амилоидной гипотезе AD, которая утверждает, что продуцирование и отложение A β является ранним и необходимым событием в патогенезе AD. См., например, Selkoe, "The Origins of Alzheimer Disease: A is for Amyloid," *JAMA* 283:1615-1617 (2000). Клиническая поддержка этой гипотезы исходит из демонстрации того, что паренхиматозные уровни A β повышаются до появления симптомов AD и подтверждаются генетическими вариантами AD, которые сверхпродуцируют A β в головном мозге, и генетическими вариантами, которые защищают от продуцирования A β . См., например, Jonsson *et al.*, "A Mutation in APP Protects Against Alzheimer's Disease and Age-related Cognitive Decline," *Nature* 488 (7409):96-99 (2012), и Fleisher *et al.*, "Associations Between Biomarkers and Age in the Presenilin 1 E280A Autosomal Dominant Alzheimer Disease Kindred: A Cross-sectional Study," *JAMA Neurol.* 72:3 16-24 (2015).

Однако, существуют значительные проблемы при длительном хроническом введении антител к A β . Введение антител к A β приводило к нежелательным явлениям у людей, таким как связанные с амилоидом аномалии визуализации (ARIA), свидетельствующие о вазогенном отеке и бороздчатом выпоте (ARIA-E), микрокровоизлияния и отложения гемосидерина (ARIA-H), реакции в месте инфузии и риск иммуногенности. См., например, Piazza and Winblad, "Amyloid-Related Imaging Abnormalities (ARIA) in Immunotherapy Trials for Alzheimer's Disease: Need for Prognostic Biomarkers?" *Journal of Alzheimer's Disease*, 52:417-420 (2016); Sperling, *et al.*, "Amyloid-related Imaging Abnormalities in Patients with Alzheimer's Disease Treated with Bapineuzumab: A Retrospective Analysis," *The Lancet Neurology* 11.3: 241-249 (2012); Brashear *et al.*, "Clinical Evaluation of Amyloid-related Imaging Abnormalities in Bapineuzumab Phase III Studies," *J. of Alzheimer's Disease* 66.4:1409-1424 (2018); Budd *et al.*, "Clinical Development of Aducanumab, an Anti-A β Human Monoclonal Antibody Being Investigated for the Treatment of Early Alzheimer's Disease," *The Journal of Prevention of Alzheimer's Disease* 4.4: 255 (2017).

Хотя точная причина таких нежелательных явлений неизвестна, обычно считается, что лечение антителами разрушает гематоэнцефалический барьер посредством взаимодействия с амилоидом сосудов головного мозга и что это нарушение приводит к протеканию барьера и проявлению отека у пациентов. Было постулировано несколько возможных механизмов действия, например, что удаление амилоида из стенки сосуда дестабилизирует нейроваскулярную единицу, локализованное воспаление/инфильтраты в нейроваскулярной единице, повышение уровня амилоида в сосудах головного мозга вследствие более высоких уровней интерстициального растворимого A β в ответ на

клиренс паренхиматозных бляшек или измененную локализацию AQP-4 в проекциях астроцитарных синаптических нервных окончаний в нейроваскулярной единице.

Несколько терапевтических антител, нацеленных на амилоид, продемонстрировали дозозависимое повышение ARIA-E. См., например, Brashear *et al.*, “Clinical Evaluation of Amyloid-related Imaging Abnormalities in Bapineuzumab Phase III Studies,” *J. of Alzheimer’s Disease* 66.4:1409-1424 (2018); Budd *et al.*, “Clinical Development of Aducanumab, an Anti-A β Human Monoclonal Antibody Being Investigated for the Treatment of Early Alzheimer’s Disease,” *The Journal of Prevention of Alzheimer’s Disease* 4.4: 255 (2017). В некоторых случаях частота ARIA-E выше у пациентов, несущих аллель эпсилон-4 аполипопротеина E (обозначаемый в данном документе как *APOE4*, apoE4 или ApoE- ϵ 4).

Для снижения частоты нежелательных явлений в виде ARIA-E при сохранении клиренса бляшек, в некоторых программах лечения антителами используются схемы подбора дозы, которые включают многократное повышение дозы (3-4 стадии) в течение периода, составляющего ~6 месяцев, до достижения их эффективного уровня дозы. См., например, Budd *et al.*, “Clinical Development of Aducanumab, an Anti-A β Human Monoclonal Antibody Being Investigated for the Treatment of Early Alzheimer’s Disease,” *The Journal of Prevention of Alzheimer’s Disease* 4.4:255 (2017), и Klein *et al.*, “Gantenerumab Reduces Amyloid- β Plaques in Patients with Prodromal to Moderate Alzheimer’s Disease: a PET Substudy Interim Analysis,” *Alzheimer’s Research & Therapy* 11.1:101 (2019). Такие схемы лечения могут не полностью приводить к клиренсу амилоидных бляшек или могут задержать клиренс амилоидных бляшек.

Таким образом, существует потребность в улучшенных дозах, схемах введения дозы или способах, которые должным образом лечат субъектов, не вызывая или не увеличивая проблематичных нежелательных явлений.

В одном аспекте настоящего изобретения представлены дозы и схемы введения доз, которые позволяют избежать проблемных нежелательных явлений, таких как ARIA с вазогенным отеком, которые наблюдались у пациентов, получавших терапевтические антитела, которые связываются с отложенным амилоидом, и ограничивали дозу для некоторых программ клинических исследований.

Антитела по настоящему изобретению избирательно связываются с N3pGlu A β , обнаруживаемым преимущественно в отложенных амилоидных бляшках. Распространенность пептида N3pGlu A β в отложенных паренхиматозных бляшках является очень низкой по сравнению с другими молекулами пептидов A β (от 1 до 2%), где большинство представляет собой полноразмерный A β ₁₋₄₂. Таким образом, общее количество сайтов связывания для антител по настоящему изобретению по сравнению с

другими антителами к A β , связывающими бляшки, значительно ниже. Биохимический анализ САА, амилоида, откладывающегося вдоль кровеносных сосудов ЦНС, продемонстрировал аналогичную низкую распространенность пептидов N3pGlu (~2%).

Удивительно, что антитела по настоящему изобретению не требуют многократного повышения дозы в течение длительного времени. В некоторых случаях антитела могут достигать уровня эффективной дозы, не вызывая более высокой частоты побочных эффектов. Более того, в некоторых случаях антитела к N3pGlu A β по настоящему изобретению и их схема введения дозы, как описано в данном документе, способствуют быстрому клиренсу амилоида из головного мозга при минимизации частоты и/или тяжести нежелательных явлений в виде ARIA, наблюдаемых при применении антител к амилоиду.

Благоприятный эффект улучшенных доз по настоящему изобретению, схем введения дозы и способов по настоящему изобретению может заключаться, например, в том, что антитела приводят к быстрому клиренсу паренхиматозных бляшек, при этом их общее связывание с амилоидом сосудов ниже (например, вследствие более низкой распространенности пептида N3pGlu). Другими словами, благоприятный эффект улучшенных доз по настоящему изобретению, схем введения дозы и способов по настоящему изобретению может быть обусловлен комбинацией i) их способности нацеливаться на паренхиматозные/сосудистые бляшки и достигать быстрого снижения амилоидных бляшек и ii) относительного малого количества сайтов связывания антител, обнаруженных как в паренхиматозных, так и в сосудистых отложениях амилоида. Клинические исследования продемонстрировали, что лечение пациентов с болезнью Альцгеймера с применением улучшенных доз по настоящему изобретению, схем введения дозы и способов по настоящему изобретению приводит к быстрому клиренсу отложенного амилоида (такого как амилоидные бляшки) из головного мозга субъектов. Скорость клиренса амилоида была значительно выше, чем в опубликованных данных (Budd *et al.*, *The Journal of Prevention of Alzheimer's Disease* 4.4:255 (2017) and Klein *et al.*, *Alzheimer's Research & Therapy* 11.1:101 (2019)) по другим терапевтическим антителам, нацеленным на амилоид, в диапазоне доз, несмотря на редкую распространенность целевого эпитопа антител по настоящему изобретению.

Схемы введения дозы, описанные в данном документе, способствуют быстрому удалению амилоида из головного мозга антителами по настоящему изобретению при минимизации частоты и/или тяжести нежелательных явлений в виде ARIA, наблюдаемых с этим классом терапевтических антител. Более того, схема введения дозы, как раскрыто в данном документе, обеспечивает раннее удаление большого количества амилоида

(например, около 60% субъектов имеют «отрицательное по амилоиду» сканирование на неделе 52). Схемы введения дозы, описанные в настоящем документе, способствуют быстрому удалению антителом к N3pGlu A β паренхиматозных бляшек при более низком общем связывании с амилоидом сосудов (вследствие более низкой распространенности пептида N3pGlu).

Как упоминалось выше, антитела, нацеленные на амилоидные бляшки, такие как антитела, нацеленные на A β , продемонстрировали многообещающие свойства в качестве терапевтического средства для лечения болезни Альцгеймера как в доклинических, так и в клинических исследованиях. Несмотря на это обещание, антитела, нацеленные на амилоид, не достигли терапевтических конечных точек в многочисленных клинических испытаниях. История клинических испытаний препаратов, связывающих амилоид, насчитывает почти два десятилетия и по большей части ставит под сомнение потенциал такой терапии для эффективного лечения AD (Aisen *et al.*, “The Future of Anti-amyloid Trials,” *The Journal of Prevention of Alzheimer's Disease* 7 146-151 (2020)). К настоящему времени одобрено лишь несколько средств лечения AD. Проблема в лечении болезни Альцгеймера заключается в том, что ее по-прежнему диагностируют и лечат преимущественно на основе симптомов, например, как при психическом заболевании, а не на основе патологии головного мозга. Еще одной проблемой является кризис воспроизведения, с которым сталкиваются во время клинических испытаний, когда часто сложно получить воспроизводимые результаты, даже если клинические испытания разработаны почти одинаково. Это вызвано двумя основными факторами. Во-первых, в большинстве испытаний критерии включения основываются на симптомах, а не на патологии. Таким образом, они в конечном итоге охватывают гетерогенную популяцию с широким разбросом уровней основной патологии или, что хуже, пациентов с различными первопричинными заболеваниями. Соответственно, AD у этих пациентов прогрессирует с очень разной скоростью, а внутригрупповая вариабельность, измеряемая, например, стандартным отклонением среднего значения, в исследованиях AD довольно велика. Кроме того, проблема гетерогенности популяции усугубляется внутрисубъектным шумом в измерениях результатов.

Определение того, будут ли субъекты, имеющие бляшки A β , отвечать на лечение антителом к N3pGlu A β , является уникально сложной задачей. Частично это происходит вследствие физиологической и клинической гетерогенности среди субъектов, страдающих наличием бляшек A β , и потому, что субъекты все еще диагностируются в основном на основе их симптомов. Например, определение того, страдает ли пациент с малозаметными когнитивными симптомами, такими как ухудшение памяти, продромальной или

доклинической формой болезни Альцгеймера и может ли в ближайшем будущем прогрессировать до деменции при AD, остается сложной задачей для клиницистов.

Популяции с применением плацебо в клинических испытаниях AD значительно различаются по траекториям снижения когнитивных и функциональных способностей (Veitch *et al.*, “Understanding Disease Progression and Improving Alzheimer's Disease Clinical Trials: Recent Highlights from the Alzheimer's Disease Neuroimaging Initiative,” *Alzheimer's & Dementia* 15.1: 106-152 (2019)), что, как полагают, связано с гетерогенностью популяций в испытаниях (Devi *et al.*, “Heterogeneity of Alzheimer's Disease: Consequence for Drug Trials?” *Alzheimer's Research & Therapy* 10.1: 1-3 (2018)). Это усугубляет проблемы идентификации и лечения субъектов, которые могут получать пользу от конкретного лечения. Задача правильного определения того, может ли пациент отвечать на лечение антителами к N3pGlu A β , имеет первостепенное значение, например, для своевременного направления в клинику проблем памяти, корректной и ранней диагностики AD, начала симптоматического лечения, планирования будущего и начала лечения, модифицирующего заболевание.

Исторически сложилось так, что когорты в испытаниях отбирались по клиническим характеристикам, таким как диапазоны результатов когнитивных тестов и проблемы с памятью, о которых сообщали сами участники. После многих лет неудач эксперты в данной области выступили за тестирование видов терапии, модифицирующих заболевание (DMT), направленных на связывание амилоида, на более ранних стадиях заболевания (Aisen *et al.* 2020). Однако, несколько клинических исследований DMT, направленных на связывание амилоида, не достигли своих конечных точек, несмотря на то, что они были нацелены на пациентов на ранних стадиях болезни Альцгеймера. Например, в клиническом исследовании фазы III (испытание *Cread*) кренезумаба принимали участие пациенты с продромальной или легкой AD. Результаты этого исследования были исключительно отрицательными. Не было обнаружено различий по обоим конечным точкам — первичным и вторичным — между группами лечения и плацебо или в подгруппах продромальной AD и AD слабой степени (NCT03114657 на сайте clinicaltrials.gov; Therapeutics: Crenezumab. Alzforum. AC Immune SA, Genentech, Hoffmann-La Roche; 2019 [cited 2020Sep7]. Доступно по адресу: alzforum.org/therapeutics/crenezumab). Аналогично клиническое испытание фазы II/III (испытание *SCarlet RoAD*), оценивающее эффективность и безопасность гантенерумаба у пациентов с продромальной AD, было прекращено, поскольку вероятность получения эффективности по первичным и вторичным конечным точкам в исследовании была низкой (Ostrowitzki *et al.*, “A Phase III Randomized Trial of Gantenerumab in Prodromal

Alzheimer's Disease," *Alzheimer's research & therapy* 9.1: 1-15 (2017)).

Таким образом, существует потребность в улучшенных способах, которые должным образом определяют, будет ли субъект отвечать на терапевтические средства, нацеленные на амилоид.

Doody *et al.*, "Phase 3 Trials of Solanezumab for Mild-to-Moderate Alzheimer's Disease," *NEJM*, 370; 4, 311-321 (2014) указывают, что «[отсутствие] четких дифференциальных эффектов лечения на показатели эффективности не наблюдалось между носителями и неносителями APOE ε4». В настоящее время обнаружено, что введение антитела к N3pGlu Aβ человеку, имеющему один или два аллеля *APOE4* (например, гетерозиготному или гомозиготному носителю *APOE4*), обеспечивает неожиданную и поразительную эффективность по сравнению с неносителями одного или более этих аллелей. Таким образом, некоторые из вариантов осуществления настоящего изобретения включают введение доз антител к N3pGlu Aβ пациентам, которые имеют этот аллель, в качестве средства замедления снижения когнитивных функций у этих пациентов. В частности, было обнаружено, что у носителей *APOE4* наблюдается больший эффект, чем у неносителей, когда пациентам вводят антитела к N3pGlu Aβ. Это означает, что у пациентов, которым вводили антитела к N3pGlu, которые имеют *APOE4*, наблюдается меньшее снижение когнитивных функций, чем у неносителей, при измерении с использованием различных клинических измерений и в различных конечных точках.

Во всех терапевтических клинических испытаниях, выбранных в отношении наличия амилоидной патологии, на исходном уровне носители были моложе и имели более высокую амилоидную нагрузку и более высокую патологию тау-белка. Клиническое снижение по всем шкалам для групп плацебо не различается в зависимости от статуса носителя. Для групп плацебо сравнение статуса носителей показывает, что значимые лонгитюдные изменения амилоида, отсутствуют, однако существует тенденция к большему изменению тау-белка у носителей по сравнению с неносителями. Относительное лонгитюдное изменение амилоида во время терапии показывает большее снижение у неносителей, чем у носителей. Одной из гипотез, которую следует рассмотреть, является взаимодействие *APOE* с тау-белком. Известно, что отложения амилоида концентрируются и содержат *APOE*, встроенный в бляшку. Совсем недавно было показано, что *APOE* также выделяется с клубками тау-белка. Данные, полученные на животных, также предполагают, что существует взаимодействие *APOE* с тау-белком. Кроме того, редкая мутация в *APOE*, по-видимому, защищает субъекта, несущего аутосомно-доминантную мутацию PSEN1, намного старше возраста типичного начала, несмотря на значительную нагрузку амилоида в головном мозге, но относительно низкую

нагрузку тау-белка. В некоторых вариантах осуществления настоящее изобретение показывает, что *APOE* также влияет на тау-белок помимо взаимодействия с амилоидом и что скорость изменения тау-белка может быть выше у носителей. Кроме того, воздействие лечения может иметь большее влияние на прогрессирование тау-белка, что более непосредственно связано с клиническим прогрессированием. Прогрессирование и распространение тау-белка было связано с белком 1, родственным рецептору липопротеинов низкой плотности (LRP1, также известным как рецептор альфа-2-макроглобулина, рецептор аполипопротеина E или кластер дифференцировки 91). См. Rauch *et al.*, “LRP1 is a Master Regulator of Tau Uptake and Spread,” *Nature* 580 (7803):381-385 (2020), которая тем самым включена посредством ссылки во всей своей полноте. Недавно сообщалось, что LRP1, по-видимому, способствует интернализации и расщеплению тау-белка посредством механизма, опосредованного *APOE*. См. Cooper *et al.*, “Regulation of Tau Internalization, Degradation, and Seeding by LRP1 Reveals Multiple Pathways for Tau Catabolism,” *Journal of Biological Chemistry* 100715 (2021), который тем самым включена посредством ссылки во всей своей полноте.

Один аспект настоящего изобретения основан на обнаружении того, что пациенты с болезнью Альцгеймера с низким или умеренным уровнем тау-белка, очень низким или умеренным уровнем тау-белка или не имеющие высокого уровня тау-белка, отвечают на лечение антителами к N3pGlu A β , а пациенты, имеющие высокий уровень тау-белка, даже если это клинически классифицируются как доклиническая или ранняя стадия AD, могут получать не такое эффективное лечение антителами к N3pGlu A β . Другой аспект настоящего изобретения основан на обнаружении того, что пациенты с болезнью Альцгеймера, имеющие один или два аллеля *APOE4*, отвечают на лечение антителами к N3pGlu A β . Еще один аспект настоящего изобретения основан на обнаружении того, что пациенты с болезнью Альцгеймера, имеющие один или два аллеля *APOE4* и низкий или умеренный уровень тау-белка, очень низкий или умеренный уровень тау-белка, или не имеющие высокого уровня тау-белка, отвечают на лечение антителами к N3pGlu A β .

Идентификация субъектов, которые наиболее восприимчивы к лечению антителом к N3pGlu A β , решает более чем 20-летнюю проблему поиска клинически эффективного лечения, направленного на связывание амилоида, и отражает значительный прогресс в данной области. Некоторые аспекты настоящего изобретения направлены на диагностику и лечение пациентов на основе их патологии головного мозга. Отбор пациентов на основе их патологии головного мозга не только обеспечивает более гомогенную популяцию в клинических испытаниях и снижает уровень шума для обеспечения высокой воспроизводимости результатов, но также обеспечивает надлежащее определение стадии

AD и ее прогрессирования. Надлежащая идентификация стадии AD позволяет, например, своевременно направить в клинику проблем памяти, поставить правильный и ранний диагноз AD, начать симптоматическое лечение, спланировать будущее и начать лечение, модифицирующее заболевание.

В некоторых аспектах настоящего изобретения представлена схема введения дозы, где субъекту-человеку, страдающему заболеванием, характеризующимся наличием бляшек A β в головном мозге, вводят антитело к N3pGlu A β в две стадии. На первой стадии субъекту-человеку вводят одну или более первых доз (или низких доз) от около 100 мг до около 700 мг антитела к N3pGlu A β , где каждую первую дозу (низкую дозу) вводят один раз приблизительно в 4 недели (т.е. с частотой один раз в четыре недели). Через приблизительно четыре недели после введения одной или более первых доз субъекту-человеку вводят одну или более вторых доз (или высоких доз) от более чем 700 мг до около 1400 мг на второй стадии, где каждую вторую дозу (высокую дозу) вводят один раз в четыре недели.

Некоторые аспекты настоящего изобретения связаны с идентификацией стадии/прогрессирования AD у субъекта на основе i) глобальной или общей нагрузки тау-белка в головном мозге человека или ii) распространения тау-белка в головном мозге субъекта или его участках. В некоторых аспектах антитела к N3pGlu A β по настоящему изобретению можно вводить субъекту i) без определения стадии/прогрессирования AD у субъекта или ii) независимо от стадии/прогрессирования AD у субъекта.

В некоторых вариантах осуществления пациентов можно стратифицировать/идентифицировать/выбирать/лечить на основе количества тау-белка, присутствующего в головном мозге субъекта (например, во всем головном мозге или в участках головного мозга). В некоторых вариантах осуществления пациентов можно стратифицировать/идентифицировать/выбирать/лечить на основе количества тау-белка, присутствующего в головном мозге субъекта (например, во всем головном мозге или в участках головного мозга) и присутствия одного или двух аллелей *APOE4*.

В других вариантах осуществления пациентов стратифицируют/идентифицируют/выбирают/лечат на основе стадий прогрессирования AD (например, на основе распространения тау-белка в головном мозге). Например, во время некоторых стадий нагрузка тау-белка у пациентов с AD локализуется в лобной доле или областях височной доли, которые не включают заднелатеральную височную область (PLT). На другой стадии AD нагрузка тау-белка у пациента с AD ограничивается заднелатеральной височной (PLT) или затылочной областями. Еще одна стадия AD представляет собой такую, когда нагрузка тау-белка у пациента с AD присутствует в

теменной области или области предклинья или в лобной области вместе с нагрузкой тау-белка в PLT или затылочной областях. В некоторых вариантах осуществления пациентов можно стратифицировать/идентифицировать/выбрать/лечить на основе стадий прогрессирования AD (например, на основе распространения тау-белка в головном мозге) и наличия одного или двух аллелей *APOE4*.

Стратификацию пациентов на основе количества тау-белка в головном мозге, прогрессирования AD в участках головного мозга и/или наличия одного или двух аллелей *APOE4* можно использовать для определения того, например, будет ли пациент отвечать на лечение антителами к N3pGlu A β . Стратификация/отбор популяции пациентов на основе количества тау-белка в головном мозге, прогрессирования AD в участках головного мозга и/или наличия одного или двух аллелей *APOE4* также способствует решению проблем гетерогенности и воспроизводимости у пациентов, с которыми сталкиваются при разработке и проведении клинических испытаний.

Другие аспекты настоящего изобретения относятся к субъектам-людям, которые отвечают на лечение или предупреждение заболевания, характеризующегося наличием бета-амилоидных бляшек в головном мозге субъекта-человека. В некоторых вариантах осуществления этого аспекта настоящего изобретения восприимчивые субъекты-люди включают людей, имеющих низкую или умеренную нагрузку тау-белка, очень низкую или умеренную нагрузкой тау-белка и/или один или два аллеля *APOE4*. В некоторых вариантах осуществления этого аспекта настоящего изобретения восприимчивые субъекты-люди исключают субъектов-людей с высокой нагрузкой тау-белка. В некоторых вариантах осуществления этого аспекта настоящего изобретения восприимчивые субъекты-люди исключают субъектов-людей с высокой нагрузкой тау-белка и/или с одним или двумя аллелями *APOE4*.

В некоторых вариантах осуществления антитело к N3pGlu A β по настоящему изобретению вводят восприимчивым субъектам-людям для лечения или предупреждения заболевания, характеризующегося наличием бета-амилоидных бляшек в головном мозге субъекта-человека. В некоторых вариантах осуществления антитело к N3pGlu A β по настоящему изобретению вводят людям для лечения или предупреждения заболевания, характеризующегося наличием бета-амилоидных бляшек в головном мозге субъекта-человека. В некоторых вариантах осуществления антитело анти-N3pGlu A β по настоящему изобретению вводят людям независимо от уровня тау-белка в их мозге для лечения или профилактики заболевания, характеризующегося наличием бета-амилоидных бляшек в головном мозге субъекта-человека.

В одном аспекте настоящее изобретение относится к способу лечения или

предупреждения заболевания, характеризующегося наличием бляшек Аβ в головном мозге субъекта-человека, включающему i) введение субъекту-человеку одной или более первых доз от около 100 мг до около 700 мг антитела к N3pGlu Аβ, где каждую первую дозу вводят один раз приблизительно в 4 недели, и ii) приблизительно через четыре недели после введения одной или более первых доз, введение субъекту-человеку одной или более вторых доз от более 700 мг до около 1400 мг антитела к N3pGlu Аβ, где каждую вторую дозу вводят один раз приблизительно в 4 недели, где антитело к N3pGlu Аβ содержит вариабельную область легкой цепи (LCVR) и вариабельную область тяжелой цепи (HCVR), где LCVR содержит аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 1, а HCVR содержит аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 2. В некоторых вариантах осуществления этого аспекта настоящего изобретения субъектам-людям вводят антитело к N3pGlu Аβ независимо от уровней тау-белка в их головном мозге. Некоторые аспекты настоящего изобретения относятся к способу лечения или предупреждения заболевания, характеризующегося наличием бляшек Аβ в головном мозге субъекта-человека, включающему введение субъекту антитела к N3pGlu Аβ для снижения содержания бляшек Аβ в головном мозге.

В некоторых вариантах осуществления такое лечение приводит к уменьшению или снижению отложений амилоида, бета-амилоидных бляшек или нагрузки Аβ в головном мозге пациента, имеющего заболевание, характеризующееся наличием бляшек Аβ. В некоторых вариантах осуществления такое лечение приводит к уменьшению или снижению уровней тау-белка в головном мозге пациента, имеющего заболевание, характеризующееся наличием бляшек Аβ. В некоторых вариантах осуществления такое лечение приводит к уменьшению или снижению уровней тау-белка в плазме крови у пациента, имеющего заболевание, характеризующееся наличием бляшек Аβ. В некоторых вариантах осуществления антитела к N3pGlu Аβ по настоящему изобретению замедляют патофизиологию в виде накопления тау-белка, как измеряется с помощью ПЭТ тау-белка в головном мозге и/или p-Tau в плазме крови.

В некоторых вариантах осуществления такое лечение приводит к уменьшению или снижению уровней легких цепей нейрофиламента (NfL) в головном мозге пациента, имеющего заболевание, характеризующееся наличием бляшек Аβ. В некоторых вариантах осуществления такое лечение приводит к увеличению соотношения Аβ_{42/40} в плазме крови или спинномозговой жидкости (CSF) пациента, имеющего заболевание, характеризующееся наличием бляшек Аβ. В некоторых вариантах осуществления такое лечение приводит к уменьшению или снижению уровня глиального фибриллярного кислого белка (GFAP) в крови пациента, имеющего заболевание, характеризующееся

наличием бляшек Аβ. В некоторых вариантах осуществления такое лечение приводит к уменьшению или снижению уровней P-tau 217 у пациента, страдающего заболеванием, характеризующимся наличием бляшек Аβ.

Другой аспект настоящего изобретения относится к антителу к N3pGlu Аβ для применения в лечении или предупреждении заболевания, характеризующегося наличием бляшек Аβ в головном мозге человека, где антитело к N3pGlu Аβ предназначено для введения одной или более первых доз от около 100 мг до около 700 мг, где каждую первую дозу вводят один раз приблизительно в 4 недели с последующим введением одной или более вторых доз от более 700 мг до около 1400 мг через четыре недели после введения одной или более первых доз, где каждую вторую дозу вводят один раз приблизительно в 4 недели, и где антитело к N3pGlu Аβ содержит LCVR и HCVR, где LCVR содержит аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 1, а HCVR содержит аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 2.

Аспект настоящего изобретения относится к способу снижения содержания бета-амилоидных бляшек в головном мозге человека с болезнью Альцгеймера (AD), включающему введение субъекту трех первых доз по 700 мг антитела к N3pG Аβ, где каждую первую дозу вводят с частотой один раз в четыре недели; и через четыре недели после введения трех первых доз введение субъекту одной или более вторых доз по 1400 мг антитела к N3pG Аβ с частотой один раз в четыре недели; где антитело к N3pGlu Аβ содержит переменную область легкой цепи (LCVR) и переменную область тяжелой цепи (HCVR), где LCVR состоит из аминокислотной последовательности SEQ ID NO: 1, а HCVR состоит из аминокислотной последовательности SEQ ID NO: 2.

Другой аспект настоящего изобретения относится к антителу к N3pGlu Аβ для применения в лечении или предупреждении заболевания, характеризующегося наличием бляшек Аβ в головном мозге человека, где одну или более первых доз от около 100 мг до около 700 мг антитела вводят и каждую первую дозу вводят один раз приблизительно в 4 недели с последующим введением одной или более вторых доз от более 700 мг до около 1400 мг через четыре недели после введения одной или более первых доз, и каждую вторую дозу вводят один раз приблизительно в 4 недели, и где антитело к N3pGlu Аβ содержит LCVR и HCVR, где LCVR содержит аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 1, а HCVR содержит аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 2.

Другой аспект настоящего изобретения относится к применению антитела к N3pGlu Аβ в производстве лекарственного препарата для лечения или предупреждения заболевания, характеризующегося наличием бляшек Аβ в головном мозге субъекта-человека, где вводят одну или более первых доз от около 100 мг до около 700 мг антитела,

где каждую первую дозу вводят один раз приблизительно в 4 недели с последующим введением одной или более вторых доз от более 700 мг до около 1400 мг через четыре недели после введения одной или более первых доз, где каждую вторую дозу вводят один раз приблизительно в 4 недели, и где антитело к N3pGlu A β содержит LCVR и HCVR, где LCVR содержит аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 1, а HCVR содержит аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 2.

Другой аспект настоящего изобретения относится к способу лечения или предупреждения клинической или доклинической болезни Альцгеймера, синдрома Дауна или клинической или доклинической САА у субъекта, включающему i) введение субъекту-человеку одной или более первых доз от около 100 мг до около 700 мг антитела к N3pGlu A β , где каждую первую дозу вводят один раз приблизительно в 4 недели, и ii) через приблизительно четыре недели введение одной или более первых доз, введение субъекту-человеку одной или более вторых доз от более 700 мг до около 1400 мг антитела к N3pGlu A β , где каждую вторую дозу вводят один раз приблизительно в 4 недели, где антитело к N3pGlu A β содержит вариабельную область легкой цепи (LCVR) и вариабельную область тяжелой цепи (HCVR), где LCVR содержит аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 1, а HCVR содержит аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 2.

Другой аспект настоящего изобретения относится к способу лечения или профилактики доклинической AD (субъекты без когнитивных нарушений с признаками патологии AD), продромальной AD (иногда также называемой легким когнитивным нарушением, связанным с A β , MPT или MPT вследствие AD), AD легкой степени, AD средней степени и AD тяжелой степени, включающему i) введение субъекту-человеку одной или более первых доз от около 100 мг до около 700 мг антитела к N3pGlu A β , где каждую первую дозу вводят один раз приблизительно в 4 недели и ii) через приблизительно четыре недели после введения одной или более первых доз, введение субъекту-человеку одной или более вторых доз от более 700 мг до около 1400 мг антитела к N3pGlu A β , где каждую вторую дозу вводят один раз приблизительно в 4 недели, где антитело к N3pGlu A β содержит вариабельную область легкой цепи (LCVR) и вариабельную область тяжелой цепи (HCVR), где LCVR содержит аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 1, а HCVR содержит аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 2.

Другой аспект настоящего изобретения относится к способу замедления снижения когнитивных или функциональных способностей у пациента, имеющего заболевание, характеризующееся наличием бляшек A β , включающему i) введение субъекту-человеку

одной или более первых доз от около 100 мг до около 700 мг антитела к N3pGlu A β , где каждую первую дозу вводят один раз приблизительно в 4 недели и ii) через приблизительно четыре недели после введения одной или более первых доз введение субъекту-человеку одной или нескольких вторых доз от более 700 мг до около 1400 мг антитела к N3pGlu A β , где каждую вторую дозу вводят один раз приблизительно в 4 недели, где антитело к N3pGlu A β содержит вариабельную область легкой цепи (LCVR) и вариабельную область тяжелой цепи (HCVR), где LCVR содержит аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 1, а HCVR содержит аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 2.

Другой аспект настоящего изобретения относится к способу снижения содержания бляшек A β или нагрузки A β у пациента, имеющего заболевание, характеризующееся наличием бляшек A β , включающему i) введение субъекту-человеку одной или более первых доз от около 100 мг до около 700 мг антитела к N3pGlu A β , где каждую первую дозу вводят один раз приблизительно в 4 недели и ii) через приблизительно четыре недели после введения одной или более первых доз введение субъекту-человеку одной или нескольких вторых доз от более 700 мг до около 1400 мг антитела к N3pGlu A β , где каждую вторую дозу вводят один раз приблизительно в 4 недели, где антитело к N3pGlu A β содержит вариабельную область легкой цепи (LCVR) и вариабельную область тяжелой цепи (HCVR), где LCVR содержит аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 1, а HCVR содержит аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 2.

Другой аспект настоящего изобретения относится к способу замедления снижения функциональных способностей у пациента, имеющего заболевание, характеризующееся наличием бляшек A β , включающему i) введение субъекту-человеку одной или более первых доз от около 100 мг до около 700 мг антитела к N3pGlu A β , где каждую первую дозу вводят один раз приблизительно в 4 недели и ii) через приблизительно четыре недели после введения одной или более первых доз введение субъекту-человеку одной или более вторых доз от более 700 мг до около 1400 мг антитела к N3pGlu A β , где каждую вторую дозу вводят один раз приблизительно в 4 недели, где антитело к N3pGlu A β содержит вариабельную область легкой цепи (LCVR) и вариабельную область тяжелой цепи (HCVR), где LCVR содержит аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 1, а HCVR содержит аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 2.

Другой аспект настоящего изобретения относится к способу предупреждения потери памяти, ухудшения когнитивных функций или снижения функциональных способностей у пациента, имеющего заболевание, характеризующееся наличием бляшек A β , включающему i) введение субъекту-человеку одной или более первых доз от около 100 мг

до около 700 мг антитела к N3pGlu A β , где каждую первую дозу вводят один раз приблизительно в 4 недели и ii) через приблизительно четыре недели после введения одной или более первых доз введение субъекту-человеку одной или более вторых доз от более 700 мг до около 1400 мг антитела к N3pGlu A β , где каждую вторую дозу вводят один раз приблизительно в 4 недели, где антитело к N3pGlu A β содержит переменную область легкой цепи (LCVR) и переменную область тяжелой цепи (HCVR), где LCVR содержит аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 1, а HCVR содержит аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 2.

Другой аспект настоящего изобретения относится к способу замедления прогрессирования заболевания у человека с болезнью Альцгеймера, включающему введение субъекту антитела к N3pGlu A β для замедления прогрессирования заболевания на по меньшей мере 15%, как измеряется с помощью интегрированной шкалы оценки болезни Альцгеймера (iADRS), при этом введение включает i) введение субъекту трех первых доз по 700 мг антитела к N3pGlu A β , где каждую первую дозу вводят с частотой один раз в четыре недели; и ii) через четыре недели после введения трех первых доз введение одной или более вторых доз по 1400 мг антитела к N3pGlu A β с частотой один раз в четыре недели; и где антитело к N3pGlu A β содержит переменную область легкой цепи (LCVR) и переменную область тяжелой цепи (HCVR), где LCVR состоит из аминокислотной последовательности SEQ ID NO: 1, а HCVR состоит из аминокислоты последовательность SEQ ID NO: 2.

Другой аспект настоящего изобретения относится к способу замедления прогрессирования заболевания у человека с болезнью Альцгеймера, включающему введение субъекту антитела к N3pGlu A β для замедления прогрессирования заболевания на по меньшей мере 20%, как измеряется с помощью шкалы оценки клинической деменции – суммы ячеек (CDR-SB), при этом введение включает i) введение субъекту трех первых доз по 700 мг антитела к N3pGlu A β , где каждую первую дозу вводят с частотой один раз в четыре недели; и ii) через четыре недели после введения трех первых доз введение одной или более вторых доз по 1400 мг антитела к N3pGlu A β с частотой один раз в четыре недели; и где антитело к N3pGlu A β содержит переменную область легкой цепи (LCVR) и переменную область тяжелой цепи (HCVR), где LCVR состоит из аминокислотной последовательности SEQ ID NO: 1, а HCVR состоит из аминокислоты последовательность SEQ ID NO: 2.

Другой аспект настоящего изобретения относится к способу i) снижения или предупреждения накопления бета-амилоида в головном мозге, ii) снижения или предупреждения накопления тау-белка, iii) предупреждения или задержки начала потери

памяти, iv) предупреждения или задержки снижения когнитивных способностей, v) предупреждения или задержки снижения функциональных способностей, или vi) предупреждения или задержки начала симптоматических стадий AD у клинически бессимптомных субъектов или субъектов без когнитивных нарушений с признаками патологии AD. Способ включает i) введение субъекту-человеку одной или более первых доз от около 100 мг до около 700 мг антитела к N3pGlu A β , где каждую первую дозу вводят один раз приблизительно в 4 недели и ii) через приблизительно четыре недели после введения одной или более первых доз введение субъекту-человеку одной или более вторых доз от более 700 мг до около 1400 мг антитела к N3pGlu A β , где каждую вторую дозу вводят один раз приблизительно в 4 недели, где антитело к N3pGlu A β содержит переменную область легкой цепи (LCVR) и переменную область тяжелой цепи (HCVR), где LCVR содержит аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 1, а HCVR содержит аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 2. В некоторых вариантах осуществления пациенту вводят три первые дозы от около 100 мг до около 700 мг антитела к N3pGlu A β с частотой один раз в четыре недели и через приблизительно четыре недели введения одной или более первых доз пациенту вводят шесть доз от более 700 мг до около 1400 мг антитела к N3pGlu A β с частотой один раз в четыре недели. В некоторых вариантах осуществления пациенту вводят три первые дозы по около 700 мг антитела к N3pGlu A β с частотой один раз в четыре недели и через приблизительно четыре недели после введения одной или более первых доз пациенту вводят шесть доз по около 1400 мг антитела к N3pGlu A β с частотой один раз в четыре недели. В некоторых вариантах осуществления субъектом не имеет когнитивных нарушений с признаками патологии AD. В некоторых вариантах осуществления субъект является клинически бессимптомным с признаками патологии AD.

Некоторые аспекты настоящего изобретения относятся к способу лечения или предупреждения заболевания, характеризующегося наличием бляшек A β в головном мозге человека, где субъект-человек является клинически бессимптомным. Этот способ включает i) введение субъекту-человеку одной или более первых доз от около 100 мг до около 700 мг антитела к N3pGlu A β , где каждую первую дозу вводят один раз приблизительно в 4 недели и ii) через приблизительно четыре недели после введения одной или более первых доз введение субъекту-человеку одной или более вторых доз от более 700 мг до около 1400 мг антитела к N3pGlu A β , где каждую вторую дозу вводят один раз приблизительно в 4 недели, где антитело к N3pGlu A β содержит переменную область легкой цепи (LCVR) и переменную область тяжелой цепи (HCVR), где LCVR содержит аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 1, а HCVR содержит

аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 2. В некоторых вариантах осуществления пациенту вводят три первые дозы от около 100 мг до около 700 мг антитела к N3pGlu A β с частотой один раз в четыре недели и через приблизительно четыре недели введения одной или более первых доз пациенту вводят шесть доз от более 700 мг до около 1400 мг антитела к N3pGlu A β с частотой один раз в четыре недели. В некоторых вариантах осуществления пациенту вводят три первые дозы по около 700 мг антитела к N3pGlu A β с частотой один раз в четыре недели и через приблизительно четыре недели после введения одной или более первых доз пациенту вводят шесть доз по около 1400 мг антитела к N3pGlu A β с частотой один раз в четыре недели.

В некоторых вариантах осуществления известно, что клинически бессимптомные субъекты имеют генетическую мутацию, вызывающую болезнь Альцгеймера. В настоящем изобретении «клинически бессимптомные субъекты, о которых известно, что они имеют генетическую мутацию, вызывающую болезнь Альцгеймера», включают пациентов, о которых известно, что они имеют генетическую мутацию PSEN1 E280A, вызывающую болезнь Альцгеймера (мутация Paisa), генетическую мутацию, которая вызывает аутосомно-доминантную болезнь Альцгеймера, или которые подвержены более высокому риску развития болезни Альцгеймера в силу наличия одного или двух аллелей *APOE4*.

Другой аспект настоящего изобретения относится к способу лечения или предупреждения заболевания, характеризующегося наличием бета-амилоидных бляшек в головном мозге субъекта-человека, который, как было определено, имеет очень низкую или умеренную нагрузку тау-белка или низкую или умеренную нагрузку тау-белка, включающему i) введение субъекту-человеку одной или более первых доз от около 100 мг до около 700 мг антитела к N3pGlu A β , где каждую первую дозу вводят один раз приблизительно в 4 недели и ii) через приблизительно четыре недели после введения одной или более первых доз введение субъекту-человеку одной или более вторых доз от более 700 мг до около 1400 мг антитела к N3pGlu A β , где каждую вторую дозу вводят один раз приблизительно в 4 недели, где антитело к N3pGlu A β содержит переменную область легкой цепи (LCVR) и переменную область тяжелой цепи (HCVR), где LCVR содержит аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 1, а HCVR содержит аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 2.

Другой аспект настоящего изобретения относится к способу лечения или предупреждения заболевания, характеризующегося наличием бета-амилоидных бляшек в головном мозге субъекта-человека, который, как было определено, имеет один или два аллеля *APOE4* и очень низкую или умеренную нагрузку тау-белка или низкую или

умеренную нагрузку тау-белка, включающему i) введение субъекту-человеку одной или более первых доз от около 100 мг до около 700 мг антитела к N3pGlu A β , где каждую первую дозу вводят один раз приблизительно в 4 недели и ii) через приблизительно четыре недели после введения одной или более первых доз введение субъекту-человеку одной или более вторых доз от более 700 мг до около 1400 мг антитела к N3pGlu A β , где каждую вторую дозу вводят один раз приблизительно в 4 недели, где антитело к N3pGlu A β содержит переменную область легкой цепи (LCVR) и переменную область тяжелой цепи (HCVR), где LCVR содержит аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 1, а HCVR содержит аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 2.

Другой аспект настоящего изобретения относится к способу лечения или предупреждения заболевания, характеризующегося наличием бета-амилоидных бляшек в головном мозге человека, включающему определение того, имеет ли субъект-человек очень низкий или умеренный уровень тау-белка или низкий или умеренный уровень тау-белка; и если субъект-человек имеет очень низкий или умеренный уровень тау-белка или низкий или умеренный уровень тау-белка, то i) введение субъекту-человеку одной или более первых доз от около 100 мг до около 700 мг антитела к N3pGlu A β , где каждая первую дозу вводят один раз приблизительно в 4 недели, и ii) через приблизительно четыре недели после введения одной или более первых доз введение субъекту-человеку одной или более вторых доз от более 700 мг до около 1400 мг антитела к N3pGlu A β , где каждую вторую дозу вводят один раз приблизительно в 4 недели, где антитело к N3pGlu A β содержит переменную область легкой цепи (LCVR) и переменную область тяжелой цепи (HCVR), где LCVR содержит аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 1, а HCVR содержит аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 2.

Другой аспект настоящего изобретения относится к способу лечения или предупреждения заболевания, характеризующегося наличием бета-амилоидных бляшек в головном мозге человека, включающему определение того, имеет ли субъект-человек очень низкий или умеренный уровень тау-белка или низкий или умеренный уровень тау-белка и один или два аллеля *APOE4*; и если субъект-человек имеет очень низкий или умеренный уровень тау-белка или низкий или умеренный уровень тау-белка и один или два аллеля *APOE4*, то i) введение субъекту-человеку одной или более первых доз от около 100 мг до около 700 мг антитела к N3pGlu A β , где каждая первую дозу вводят один раз приблизительно в 4 недели, и ii) через приблизительно четыре недели после введения одной или более первых доз введение субъекту-человеку одной или более вторых доз от более 700 мг до около 1400 мг антитела к N3pGlu A β , где каждую вторую дозу вводят один раз приблизительно в 4 недели, где антитело к N3pGlu A β содержит переменную

область легкой цепи (LCVR) и вариабельную область тяжелой цепи (HCVR), где LCVR содержит аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 1, а HCVR содержит аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 2.

Другой аспект настоящего изобретения относится к способу лечения или предупреждения заболевания, характеризующегося наличием бета-амилоидных бляшек в головном мозге субъекта-человека, который, как было определено, не имеет высокую нагрузку тау-белка, включающему i) введение субъекту-человеку одной или более первых доз от около 100 мг до около 700 мг антитела к N3pGlu A β , где каждую первую дозу вводят один раз приблизительно в 4 недели и ii) через приблизительно четыре недели после введения одной или более первых доз введение субъекту-человеку одной или более вторых доз от более 700 мг до около 1400 мг антитела к N3pGlu A β , где каждую вторую дозу вводят один раз приблизительно в 4 недели, где антитело к N3pGlu A β содержит вариабельную область легкой цепи (LCVR) и вариабельную область тяжелой цепи (HCVR), где LCVR содержит аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 1, а HCVR содержит аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 2.

Другой аспект настоящего изобретения относится к способу лечения или предупреждения заболевания, характеризующегося наличием бета-амилоидных бляшек в головном мозге субъекта-человека, который, как было определено, не имеет высокую нагрузку тау-белка и одного или двух аллелей *APOE4*, включающему i) введение субъекту-человеку одной или более первых доз от около 100 мг до около 700 мг антитела к N3pGlu A β , где каждую первую дозу вводят один раз приблизительно в 4 недели и ii) через приблизительно четыре недели после введения одной или более первых доз введение субъекту-человеку одной или более вторых доз от более 700 мг до около 1400 мг антитела к N3pGlu A β , где каждую вторую дозу вводят один раз приблизительно в 4 недели, где антитело к N3pGlu A β содержит вариабельную область легкой цепи (LCVR) и вариабельную область тяжелой цепи (HCVR), где LCVR содержит аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 1, а HCVR содержит аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 2.

Другой аспект настоящего изобретения относится к способу лечения или предупреждения заболевания, характеризующегося наличием бета-амилоидных бляшек в головном мозге субъекта-человека, включающему определение того, имеет ли субъект-человек высокую нагрузку тау-белка; и если субъект-человек имеет высокую нагрузку тау-белка, то i) введение субъекту-человеку одной или более первых доз от около 100 мг до около 700 мг антитела к N3pGlu A β , где каждую первую дозу вводят один раз приблизительно в 4 недели и ii) через приблизительно четыре недели после введения

одной или более первых доз введение субъекту-человеку одной или более вторых доз от более 700 мг до около 1400 мг антитела к N3pGlu A β , где каждую вторую дозу вводят один раз приблизительно в 4 недели, где антитело к N3pGlu A β содержит переменную область легкой цепи (LCVR) и переменную область тяжелой цепи (HCVR), где LCVR содержит аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 1, а HCVR содержит аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 2.

Другой аспект настоящего изобретения относится к способу лечения или предупреждения заболевания, характеризующегося наличием бета-амилоидных бляшек в головном мозге субъекта-человека, включающему определение того, имеет ли субъект-человек высокую нагрузку тау-белка и один или два аллеля *APOE4*; и если субъект-человек имеет высокую нагрузку тау-белка и один или два аллеля *APOE4*, то i) введение субъекту-человеку одной или более первых доз от около 100 мг до около 700 мг антитела к N3pGlu A β , где каждую первую дозу вводят один раз приблизительно в 4 недели и ii) через приблизительно четыре недели после введения одной или более первых доз введение субъекту-человеку одной или более вторых доз от более 700 мг до около 1400 мг антитела к N3pGlu A β , где каждую вторую дозу вводят один раз приблизительно в 4 недели, где антитело к N3pGlu A β содержит переменную область легкой цепи (LCVR) и переменную область тяжелой цепи (HCVR), где LCVR содержит аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 1, а HCVR содержит аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 2.

Другой аспект настоящего изобретения относится к способу лечения или предупреждения заболевания, характеризующегося наличием бета-амилоидных бляшек в головном мозге субъекта-человека, включающему введение субъекту-человеку эффективного количества антитела к N3pGlu A β , где субъект-человек, как было определено, имеет очень низкую или умеренную нагрузку тау-белка или низкую или умеренную нагрузку тау-белка.

Другой аспект настоящего изобретения относится к способу лечения или предупреждения заболевания, характеризующегося наличием бета-амилоидных бляшек в головном мозге субъекта-человека, включающему введение субъекту-человеку эффективного количества антитела к N3pGlu A β , где субъект-человек, как было определено, имеет очень низкую или умеренную нагрузку тау-белка или низкую или умеренную нагрузку тау-белка и один или два аллеля *APOE4*.

Другой аспект настоящего изобретения относится к способу лечения или предупреждения заболевания, характеризующегося наличием бета-амилоидных бляшек в головном мозге субъекта-человека, включающему определение того, имеет ли субъект-

человек низкую или умеренную нагрузку тау-белка или очень низкую или умеренную нагрузку тау-белка; и если субъект-человек имеет низкую или умеренную нагрузку тау-белка или очень низкую или умеренную нагрузку тау-белка, то введение субъекту-человеку эффективного количества антитела к N3pGlu A β .

Другой аспект настоящего изобретения относится к способу лечения или предупреждения заболевания, характеризующегося наличием бета-амилоидных бляшек в головном мозге субъекта-человека, включающему определение того, имеет ли субъект-человек один или два аллеля *APOE4* и низкую или умеренную нагрузку тау-белка или очень низкую или умеренную нагрузку тау-белка; и если субъект-человек имеет один или два аллеля *APOE4* и низкую или умеренную нагрузку тау-белка или очень низкую или умеренную нагрузку тау-белка, то введение субъекту-человеку эффективного количества антитела к N3pGlu A β .

Другой аспект настоящего изобретения относится к способу лечения или предупреждения заболевания, характеризующегося наличием бета-амилоидных бляшек в головном мозге субъекта-человека, включающему введение субъекту-человеку эффективного количества антитела к N3pGlu A β , где субъект-человек, как было определено, не имеет высокую нагрузку тау-белка.

Другой аспект настоящего изобретения относится к способу лечения или предупреждения заболевания, характеризующегося наличием бета-амилоидных бляшек в головном мозге субъекта-человека, включающему введение субъекту-человеку эффективного количества антитела к N3pGlu A β , где субъект-человек, как было определено, имеет один или два аллеля *APOE4* и не имеет высокую нагрузку тау-белка.

Другой аспект настоящего изобретения относится к способу лечения или предупреждения заболевания, характеризующегося наличием бета-амилоидных бляшек в головном мозге субъекта-человека, включающему определение того, имеет ли субъект-человек высокую нагрузку тау-белка; и если субъект-человек не имеет высокую нагрузку тау-белка, то введение субъекту-человеку эффективного количества антитела к N3pGlu A β .

Другой аспект настоящего изобретения относится к способу лечения или предупреждения заболевания, характеризующегося наличием бета-амилоидных бляшек в головном мозге субъекта-человека, включающему определение того, имеет ли субъект-человек один или два аллеля *APOE4* и высокую нагрузку тау-белка; и если субъект-человек имеет один или два аллеля *APOE4* и не имеет высокую нагрузку тау-белка, то введение субъекту-человеку эффективного количества антитела к N3pGlu A β .

В некоторых аспектах антитело к N3pGlu A β можно применять для снижения,

предупреждения дополнительного повышения нагрузки тау-белка или замедления скорости накопления тау-белка в различных участках головного мозга человека, например, в различных долях головного мозга человека. В некоторых вариантах осуществления антитела к N3pGlu A β применяют для снижения, предупреждения дополнительного повышения или замедления нагрузки/скорости накопления тау-белка в лобной доле головного мозга человека. В некоторых вариантах осуществления накопление тау-белка в лобной доле замедляется на по меньшей мере 30-70% по сравнению с нелечеными субъектами. В некоторых вариантах осуществления накопление тау-белка в лобной доле замедляется на по меньшей мере 50% по сравнению с нелечеными субъектами. В некоторых вариантах осуществления субъект имеет отрицательный результат сканирования при ПЭТ-визуализации в области лобной доли головного мозга до введения антитела к N3pGlu A β . В некоторых вариантах осуществления субъект имеет уровень тау-белка в головном мозге менее 0,4 SUVr в области лобной доли через 76 недель после введения антитела к N3pGlu A β , где уровень тау-белка в головном мозге измеряют с помощью сканирования при ПЭТ-визуализации тау-белка.

В некоторых вариантах осуществления антитела к N3pGlu A β применяют для снижения, предупреждения дополнительного повышения или замедления нагрузки/скорости накопления тау-белка в теменной доле головного мозга человека. В некоторых вариантах осуществления субъект имеет повышение уровня тау-белка в теменной доле на менее 0,06 SUVr через 76 недель после введения антитела к N3pGlu A β , где уровень тау-белка в головном мозге измеряется с помощью сканирования при ПЭТ-визуализации тау-белка.

В некоторых вариантах осуществления антитела к N3pGlu A β применяют для снижения, предупреждения дополнительного повышения или замедления нагрузки/скорости накопления тау-белка в затылочной доле головного мозга человека. В некоторых вариантах осуществления антитела к N3pGlu A β применяют для снижения, предупреждения дополнительного повышения или замедления нагрузки/скорости накопления тау-белка в височной доле головного мозга человека. В некоторых вариантах осуществления антитела к N3pGlu A β применяют для снижения, предупреждения дополнительного повышения или замедления нагрузки/скорости накопления тау-белка в заднелатеральной височной доле. В некоторых вариантах осуществления субъекту-человеку вводят i) одну или более первых доз от около 100 мг до около 700 мг антитела к N3pG A β , где каждую первую дозу вводят один раз приблизительно в четыре недели; и ii) через приблизительно четыре недели после введения одной или более первых доз

введение субъекту-человеку одной или более вторых доз от более 700 мг до около 1400 мг антитела к N3pG A β , где каждую вторую дозу вводят один раз приблизительно в 4 недели. В некоторых вариантах осуществления антитело к N3pGlu A β содержит переменную область легкой цепи (LCVR) и переменную область тяжелой цепи (HCVR), где LCVR содержит аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 1, а HCVR содержит аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 2.

Аспект настоящего изобретения относится к способу лечения или предупреждения заболевания, характеризующегося наличием бета-амилоидных бляшек в головном мозге субъекта-человека, который, как было определено, имеет нагрузку тау-белка в височной доле головного мозга и/или один или два аллеля *APOE4*, где способ включает введение субъекту-человеку антитела к N3pGlu A β . Другой аспект настоящего изобретения относится к способу лечения или предупреждения заболевания, характеризующегося наличием бета-амилоидных бляшек в головном мозге человека, включающему определение того, имеет ли субъект-человек нагрузку тау-белка в височной доле головного мозга и/или один или два аллеля *APOE4*, и введение субъекту-человеку антитела к N3pGlu A β . В некоторых вариантах осуществления субъект-человек имеет нагрузку тау-белка в заднелатеральной височной доле и/или один или два аллеля *APOE4*. В некоторых вариантах осуществления субъекту-человеку вводят i) одну или более первых доз от около 100 мг до около 700 мг антитела к N3pG A β , где каждую первую дозу вводят один раз приблизительно в четыре недели; и ii) через приблизительно четыре недели после введения одной или более первых доз введение субъекту-человеку одной или более вторых доз от более 700 мг до около 1400 мг антитела к N3pG A β , где каждую вторую дозу вводят один раз приблизительно в 4 недели. В некоторых вариантах осуществления антитело к N3pGlu A β содержит переменную область легкой цепи (LCVR) и переменную область тяжелой цепи (HCVR), где LCVR содержит аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 1, а HCVR содержит аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 2.

Другой аспект настоящего изобретения относится к способу лечения или предупреждения заболевания, характеризующегося наличием бета-амилоидных бляшек в головном мозге субъекта-человека, который, как было определено, имеет нагрузку тау-белка в затылочной доле головного мозга и/или один или два аллеля *APOE4*, где способ включает введение субъекту-человеку антитела к N3pGlu A β . Другой аспект настоящего изобретения относится к способу лечения или предупреждения заболевания, характеризующегося наличием бета-амилоидных бляшек в головном мозге человека, включающему определение того, имеет ли субъект-человек нагрузку тау-белка в

затылочной доле головного мозга и/или один или два аллеля *APOE4*, и введение субъекту-человеку антитела к N3pGlu A β . В некоторых вариантах осуществления субъекту-человеку вводят i) одну или более первых доз от около 100 мг до около 700 мг антитела к N3pG A β , где каждую первую дозу вводят один раз приблизительно в четыре недели; и ii) через приблизительно четыре недели после введения одной или более первых доз введение субъекту-человеку одной или более вторых доз от более 700 мг до около 1400 мг антитела к N3pG A β , где каждую вторую дозу вводят один раз приблизительно в 4 недели. В некоторых вариантах осуществления антитело к N3pGlu A β содержит переменную область легкой цепи (LCVR) и переменную область тяжелой цепи (HCVR), где LCVR содержит аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 1, а HCVR содержит аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 2.

Другой аспект настоящего изобретения относится к способу лечения или предупреждения заболевания, характеризующегося наличием бета-амилоидных бляшек в головном мозге субъекта-человека, который, как было определено, имеет нагрузку тау-белка в теменной доле головного мозга и/или один или два аллеля *APOE4*, где способ включает введение субъекту-человеку антитела к N3pGlu A β . Другой аспект настоящего изобретения относится к способу лечения или предупреждения заболевания, характеризующегося наличием бета-амилоидных бляшек в головном мозге человека, включающему определение того, имеет ли субъект-человек нагрузку тау-белка в теменной доле головного мозга и/или один или два аллеля *APOE4*, и введение субъекту-человеку антитела к N3pGlu A β . В некоторых вариантах осуществления субъекту-человеку вводят i) одну или более первых доз от около 100 мг до около 700 мг антитела к N3pG A β , где каждую первую дозу вводят один раз приблизительно в четыре недели; и ii) через приблизительно четыре недели после введения одной или более первых доз введение субъекту-человеку одной или более вторых доз от более 700 мг до около 1400 мг антитела к N3pG A β , где каждую вторую дозу вводят один раз приблизительно в 4 недели. В некоторых вариантах осуществления антитело к N3pGlu A β содержит переменную область легкой цепи (LCVR) и переменную область тяжелой цепи (HCVR), где LCVR содержит аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 1, а HCVR содержит аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 2.

Другой аспект настоящего изобретения относится к способу лечения или предупреждения заболевания, характеризующегося наличием бета-амилоидных бляшек в головном мозге субъекта-человека, который, как было определено, имеет нагрузку тау-белка в лобной доле головного мозга и/или один или два аллеля *APOE4*, где способ включает введение субъекту-человеку антитела к N3pGlu A β . Другой аспект настоящего

изобретения относится к способу лечения или предупреждения заболевания, характеризующегося наличием бета-амилоидных бляшек в головном мозге человека, включающему определение того, имеет ли субъект-человек нагрузку тау-белка в лобной доле головного мозга и/или один или два аллеля *APOE4*, и введение субъекту-человеку антитела к N3pGlu A β . В некоторых вариантах осуществления субъекту-человеку вводят i) одну или более первых доз от около 100 мг до около 700 мг антитела к N3pG A β , где каждую первую дозу вводят один раз приблизительно в четыре недели; и ii) через приблизительно четыре недели после введения одной или более первых доз введение субъекту-человеку одной или более вторых доз от более 700 мг до около 1400 мг антитела к N3pG A β , где каждую вторую дозу вводят один раз приблизительно в 4 недели. В некоторых вариантах осуществления антитело к N3pGlu A β содержит переменную область легкой цепи (LCVR) и переменную область тяжелой цепи (HCVR), где LCVR содержит аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 1, а HCVR содержит аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 2.

Другой аспект настоящего изобретения относится к способу лечения или предупреждения заболевания, характеризующегося наличием бета-амилоидных бляшек в головном мозге субъекта-человека, который, как было определено, имеет нагрузку тау-белка в заднелатеральной височной (PLT) и затылочной доле головного мозга и/или один или два аллеля *APOE4*, где способ включает введение субъекту-человеку антитела к N3pGlu A β . Другой аспект настоящего изобретения относится к способу лечения или предупреждения заболевания, характеризующегося наличием бета-амилоидных бляшек в головном мозге человека, включающему определение того, имеет ли субъект-человек нагрузку тау-белка в заднелатеральной височной (PLT) и/или затылочной доле головного мозга и/или один или два аллеля *APOE4*, и введение субъекту-человеку антитела к N3pGlu A β . В некоторых вариантах осуществления субъекту-человеку вводят i) одну или более первых доз от около 100 мг до около 700 мг антитела к N3pG A β , где каждую первую дозу вводят один раз приблизительно в четыре недели; и ii) через приблизительно четыре недели после введения одной или более первых доз введение субъекту-человеку одной или более вторых доз от более 700 мг до около 1400 мг антитела к N3pG A β , где каждую вторую дозу вводят один раз приблизительно в 4 недели. В некоторых вариантах осуществления антитело к N3pGlu A β содержит переменную область легкой цепи (LCVR) и переменную область тяжелой цепи (HCVR), где LCVR содержит аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 1, а HCVR содержит аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 2.

Другой аспект настоящего изобретения относится к способу лечения или

предупреждения заболевания, характеризующегося наличием бета-амилоидных бляшек в головном мозге субъекта-человека, который, как было определено, имеет нагрузку тау-белка i) теменной области или области предклинья или ii) в лобной области вместе с нагрузкой тау-белка в PLT или затылочной областях головного мозга и/или iii) в лобной доле головного мозга, и/или один или два аллеля *APOE4*, где способ включает введение субъекту-человеку антитела к N3pGlu A β . Другой аспект настоящего изобретения относится к способу лечения или предупреждения заболевания, характеризующегося наличием бета-амилоидных бляшек, включающему определение того, имеет ли субъект-человек нагрузку тау-белка в i) теменной области или области предклинья или ii) в лобной области вместе с нагрузкой тау-белка в PLT или затылочной областях головного мозга и/или iii) один или два аллеля *APOE4*, и введение субъекту-человеку антитела к N3pGlu A β . В некоторых вариантах осуществления субъекту-человеку вводят i) одну или более первых доз от около 100 мг до около 700 мг антитела к N3pG A β , где каждую первую дозу вводят один раз приблизительно в четыре недели; и ii) через приблизительно четыре недели после введения одной или более первых доз введение субъекту-человеку одной или более вторых доз от более 700 мг до около 1400 мг антитела к N3pG A β , где каждую вторую дозу вводят один раз приблизительно в 4 недели. В некоторых вариантах осуществления антитело к N3pGlu A β содержит переменную область легкой цепи (LCVR) и переменную область тяжелой цепи (HCVR), где LCVR содержит аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 1, а HCVR содержит аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 2.

Другой аспект настоящего изобретения относится к способу лечения или предупреждения заболевания, характеризующегося наличием бета-амилоидных бляшек в головном мозге человека, который, как было определено, имеет нагрузку тау-белка, i) локализованную в лобной доле или ii) в областях височной доли, которые не включают заднелатеральную височную область (PLT) головного мозга, и/или iii) один или два аллеля *APOE4*, где способ включает введение субъекту-человеку антитела к N3pGlu A β . Другой аспект настоящего изобретения относится к способу лечения или предупреждения заболевания, характеризующегося наличием бета-амилоидных бляшек, включающему определение того, имеет ли субъект-человек нагрузку тау-белка, i) локализованную в лобной доле или ii) в областях височной доли, которые не включают заднелатеральную височную область (PLT) головного мозга, и/или iii) один или два аллеля *APOE4*, и введение субъекту-человеку антитела к N3pGlu A β . В некоторых вариантах осуществления субъекту-человеку вводят i) одну или более первых доз от около 100 мг до около 700 мг антитела к N3pG A β , где каждую первую дозу вводят один раз

приблизительно в четыре недели; и ii) через приблизительно четыре недели после введения одной или более первых доз введение субъекту-человеку одной или более вторых доз от более 700 мг до около 1400 мг антитела к N3pG A β , где каждую вторую дозу вводят один раз приблизительно в 4 недели. В некоторых вариантах осуществления антитело к N3pGlu A β содержит переменную область легкой цепи (LCVR) и переменную область тяжелой цепи (HCVR), где LCVR содержит аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 1, а HCVR содержит аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 2.

В некоторых аспектах настоящее изобретение относится к способу выбора субъекта-человека для лечения или предупреждения заболевания, характеризующегося наличием бета-амилоидных бляшек в головном мозге субъекта-человека. В некоторых вариантах осуществления субъекта-человека выбирают на основе глобального (общего) количества тау-белка в мозге субъекта-человека. Например, человека выбирают для лечения или предупреждения заболевания, характеризующегося наличием бета-амилоидных бляшек в головном мозге, поскольку пациент имеет очень низкий или умеренный уровень тау-белка в головном мозге и/или один или два аллеля *APOE4*. В другом варианте осуществления человека выбирают для лечения или предупреждения заболевания, характеризующегося наличием бета-амилоидных бляшек в головном мозге, поскольку пациент имеет низкий или умеренный уровень тау-белка (или промежуточный уровень тау-белка) в головном мозге и/или один или два аллеля *APOE4*. В другом варианте осуществления субъекта-человека исключают из лечения или предупреждения заболевания, характеризующегося наличием бета-амилоидных бляшек в головном мозге, поскольку пациент имеет высокий уровень тау-белка в головном мозге. В некоторых вариантах осуществления субъекта-человека выбирают на основе прогрессирования AD в головном мозге субъекта-человека. Например, человека выбирают для лечения или предупреждения заболевания, характеризующегося наличием бета-амилоидных бляшек в головном мозге, поскольку пациент имеет нагрузку тау-белка в лобной доле головного мозга и/или один или два аллеля *APOE4*. В другом варианте осуществления человека выбирают для лечения или предупреждения заболевания, характеризующегося наличием бета-амилоидных бляшек в головном мозге, поскольку пациент имеет нагрузку тау-белка в теменной доле головного мозга и/или один или два аллеля *APOE4*. В другом варианте осуществления человека выбирают для лечения или предупреждения заболевания, характеризующегося наличием бета-амилоидных бляшек в головном мозге, поскольку пациент имеет нагрузку тау-белка в затылочной доле головного мозга и/или один или два аллеля *APOE4*. В другом варианте осуществления человека выбирают для лечения или предупреждения заболевания,

характеризующегося наличием бета-амилоидных бляшек в головном мозге, поскольку пациент имеет нагрузку тау-белка в височной доле головного мозга и/или один или два аллеля *APOE4*. В некоторых вариантах осуществления человека выбирают для лечения или предупреждения заболевания, характеризующегося наличием бета-амилоидных бляшек в головном мозге, поскольку пациент имеет нагрузку тау-белка в заднелатеральной височной (PLT) и/или затылочной доле головного мозга и/или один или два аллеля *APOE4*. В некоторых вариантах осуществления субъекта-человека выбирают для лечения или предупреждения заболевания, характеризующегося наличием бета-амилоидных бляшек в головном мозге, поскольку пациент имеет нагрузку тау-белка в i) теменной области или области предклинья, ii) в лобной области вместе с нагрузкой тау-белка в PLT или затылочной областях головного мозга и/или iii) один или два аллеля *APOE4*. В некоторых вариантах осуществления субъекта-человека выбирают для лечения или предупреждения заболевания, характеризующегося наличием бета-амилоидных бляшек в головном мозге, поскольку пациент имеет нагрузку тау-белка, i) локализованную в лобной доле, ii) в областях височной доли, которые не включают заднелатеральную височную область (PLT) головного мозга, и/или iii) один или два аллеля *APOE4*. В некоторых вариантах осуществления субъекту-человеку вводят i) одну или более первых доз от около 100 мг до около 700 мг антитела к N3pG A β , где каждую первую дозу вводят один раз приблизительно в четыре недели; и ii) через приблизительно четыре недели после введения одной или более первых доз введение субъекту-человеку одной или более вторых доз от более 700 мг до около 1400 мг антитела к N3pG A β , где каждую вторую дозу вводят один раз приблизительно в 4 недели. В некоторых вариантах осуществления антитело к N3pGlu A β содержит переменную область легкой цепи (LCVR) и переменную область тяжелой цепи (HCVR), где LCVR содержит аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 1, а HCVR содержит аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 2.

В некоторых вариантах осуществления субъект, описанный в различных аспектах настоящего изобретения, как было определено, имеет нагрузку тау-белка в заднелатеральной височной доле и/или один или два аллеля *APOE4*. В некоторых вариантах осуществления субъект, описанный в различных аспектах настоящего изобретения, как было определено, имеет нагрузку тау-белка в заднелатеральной височной доле и затылочной доле и/или один или два аллеля *APOE4*. В некоторых вариантах осуществления субъект, описанный в различных аспектах настоящего изобретения, как было определено, имеет нагрузку тау-белка в заднелатеральной височной доле и затылочной доле и теменной доле и/или один или два аллеля *APOE4*. В

некоторых вариантах осуществления субъект, описанный в различных аспектах настоящего изобретения, как было определено, имеет нагрузку тау-белка в заднелатеральной височной доле, затылочной доле, теменной доле и лобной доле и/или один или два аллеля *APOE4*. В некоторых вариантах осуществления субъект, описанный в различных аспектах настоящего изобретения, как было определено, имеет нагрузку тау-белка в заднелатеральной височной доле, затылочной доле, теменной доле и/или лобной доле и/или один или два аллеля *APOE4*. В некоторых вариантах осуществления субъект, описанный в различных аспектах настоящего изобретения, как было определено, имеет нагрузку тау-белка в заднелатеральной височной доле, затылочной доле, теменной доле, которая соответствует неврологической нагрузке тау-белка более 1,46 SUVr на основе ПЭТ-визуализации. В некоторых вариантах осуществления антитело к N3pGlu A β по настоящему изобретению ограничивает повышение тау-белка в лобной доле субъекта в течение 72 недель до менее 0,04 SUVr, как измеряется с помощью ПЭТ-визуализации тау-белка.

В некоторых вариантах осуществления нагрузка тау-белка в головном мозге человека или его участке (например, в доле головного мозга или целом головном мозге) может быть использована для определения необходимости прекращения введения антитела к N3pGlu A β . Например, замедление скорости удаления тау-белка, прекращение снижения уровня тау-белка, предупреждение дальнейшего повышения уровней тау-белка или замедление скорости накопления тау-белка в головном мозге можно использовать в качестве показателя для определения продолжительности введения антитела к N3pGlu A β . В некоторых вариантах осуществления антитело к N3pGlu A β вводят субъекту до тех пор, пока не произойдет замедление скорости удаления тау-белка, остановка снижения уровней тау-белка, предупреждение дальнейшего повышения уровней тау-белка, замедление скорости накопления тау-белка в головном мозге или замедление скорости накопления тау-белка в височной доле, затылочной доле, теменной доле или лобной доле.

В некоторых вариантах осуществления нагрузку бета-амилоида в головном мозге человека можно использовать для определения необходимости прекращения введения антитела к N3pGlu A β . Например, замедление скорости удаления A β , прекращение снижения уровня A β , предупреждение дальнейшего повышения уровней A β или замедление скорости накопления A β в головном мозге можно использовать в качестве показателя для определения продолжительности введения антитела к N3pGlu A β . В некоторых вариантах осуществления введение антитела к N3pGlu A β по настоящему изобретению прекращают, если бляшки A β в головном мозге субъекта достигают нормального уровня через 24 недели или если уровень бляшек A β в головном мозге

субъекта перестает снижаться. В некоторых вариантах осуществления уровень бляшек Аβ в головном мозге субъекта поддерживается при нормальных уровнях в течение по меньшей мере 52 недель после прекращения введения антитела к N3pGlu Аβ. В некоторых вариантах осуществления введение антитела к N3pGlu Аβ снижает уровень бляшек Аβ в головном мозге субъекта до нормального уровня через 24 недели. В некоторых вариантах осуществления уровень бляшек Аβ в головном мозге субъекта поддерживается при нормальных уровнях в течение по меньшей мере 52 дополнительных недель.

В некоторых вариантах осуществления нагрузку тау-белка, присутствующая в участке мозга субъекта-человека, можно использовать для выбора оптимальных схем лечения или для введения терапевтических модальностей в комбинации с антителом к N3pGlu Аβ. Например, наличие нагрузки тау-белка в лобной доле головного мозга положительного по амилоиду человека можно использовать в качестве показателя для определения того, будет ли человек испытывать пользу от введения антитела к N3pGlu Аβ отдельно или его комбинации с антителом к тау-белка. В некоторых вариантах осуществления антитело к N3pGlu Аβ в комбинации с антителом к тау-белку можно использовать для снижения, предупреждения дальнейшего увеличения или замедления скорости накопления тау-белка в различных участках головного мозга человека, например, в различных долях головного мозга субъекта-человека. В некоторых вариантах осуществления нагрузку тау-белка в различных участках головного мозга человека, например, в различных долях головного мозга человека, можно использовать для i) отслеживания ответа пациента на лечение или ii) когда может потребоваться повторное начало терапии. В некоторых вариантах осуществления антитела, способы или схемы введения дозы, описанные в различных аспектах настоящего изобретения, вызывают i) снижение содержания бляшек Аβ в головном мозге человека и/или ii) замедление снижения когнитивных способностей или снижения функциональных способностей у субъекта-человека. В некоторых вариантах осуществления антитела, способы или схемы введения дозы, описанные в данном документе, приводят к снижению содержания амилоидных бляшек.

Антитела к N3pGlu Аβ, описанные в различных аспектах настоящего изобретения, i) включают антитела к N3pGlu Аβ, ii) могут быть заменены ими или iii) используются вместе с ними, такими как:

- антитело к N3pGlu Аβ, содержащее: определяющую комплементарность область 1 легкой цепи (LCDR1), имеющую аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 5, определяющую комплементарность область 2 легкой цепи (LCDR2), имеющую аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 6, и определяющую комплементарность

область 3 легкой цепи (LCDR3), имеющую аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 7, или аминокислотную последовательность, имеющую по меньшей мере 95% гомологию с определяющей комплементарность областью 1 легкой цепи (LCDR1) SEQ ID NO: 5, аминокислотную последовательность, имеющую по меньшей мере 95% гомологию с определяющей комплементарность областью 2 легкой цепи (LCDR2) SEQ ID NO: 6, и аминокислотную последовательность, имеющую по меньшей мере 95% гомологию с определяющей комплементарность областью 3 легкой цепи (LCDR3) SEQ ID NO: 7;

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

последовательность SEQ ID NO: 10, или аминокислотную последовательность, имеющую по меньшей мере 95% гомологию с определяющей комплементарность областью 1 легкой цепи (LCDR1) SEQ ID NO: 5, аминокислотную последовательность, имеющую по меньшей мере 95% гомологию с определяющей комплементарность областью 2 легкой цепи (LCDR2) SEQ ID NO: 6, аминокислотную последовательность, имеющую по меньшей мере 95% гомологию с определяющей комплементарность областью 3 легкой цепи (LCDR3) SEQ ID NO: 7, аминокислотную последовательность, имеющую по меньшей мере 95% гомологию с определяющей комплементарность областью 1 тяжелой цепи (HCDR1) SEQ ID NO: 8, аминокислотную последовательность, имеющую по меньшей мере 95% гомологию с определяющей комплементарность областью 2 тяжелой цепи (HCDR2) SEQ ID NO: 9, и аминокислотную последовательность, имеющую по меньшей мере 95% гомологию с определяющей комплементарность областью 3 тяжелой цепи (HCDR3) SEQ ID NO: 10;

- антитело к N3pGlu A β , содержащее LCVR и HCVR, где указанная LCVR содержит LCDR1, LCDR2 и LCDR3, а HCVR содержит HCDR1, HCDR2 и HCDR3, которые выбраны из группы, состоящей из LCDR1, которая представляет собой SEQ ID NO: 5, LCDR2, которая представляет собой SEQ ID NO: 6, LCDR3, которая представляет собой SEQ ID NO: 7, HCDR1, которая представляет собой SEQ ID NO: 8, HCDR2, которая представляет собой SEQ ID NO: 9, и HCDR3, которая представляет собой SEQ ID NO: 10, или LCVR и HCVR, где указанная LCVR содержит LCDR1, LCDR2 и LCDR3, а HCVR содержит HCDR1, HCDR2 и HCDR3, выбранные из группы, состоящей из LCDR1, имеющей по меньшей мере 95% гомологию с SEQ ID NO: 5, LCDR2, имеющей по меньшей мере 95% гомологию с SEQ ID NO: 6, LCDR3, имеющей по меньшей мере 95% гомологию с SEQ ID NO: 7, HCDR1, имеющей по меньшей мере 95% гомологию с SEQ ID NO: 8, HCDR2, имеющей по меньшей мере 95% гомологию с SEQ ID NO: 9, и HCDR3, имеющей по меньшей мере 95% гомологию с SEQ ID NO: 10.
- антитело к N3pGlu A β , содержащее легкую цепь (LC), содержащую аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 3 или аминокислотную последовательность, имеющую по меньшей мере 95% гомологию с SEQ ID NO: 3;
- антитело к N3pGlu A β , содержащее тяжелую цепь (HC), содержащую

аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 4 или аминокислотную последовательность, имеющую по меньшей мере 95% гомологию с SEQ ID NO: 4;

- антитело к N3pGlu A β , содержащее LC и HC, где LC содержит аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 3, а HC содержит аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 4, или где LC содержит аминокислотную последовательность, имеющую по меньшей мере 95% гомологию с SEQ ID NO: 3, и HC содержит аминокислотную последовательность, имеющую по меньшей мере 95% гомологию с SEQ ID NO: 4;
- антитело к N3pGlu A β , содержащее две легкие цепи и две тяжелые цепи, где LC содержит аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 3 или аминокислотную последовательность, имеющую по меньшей мере 95% гомологию с SEQ ID NO: 3, а HC содержит аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 4 или аминокислотную последовательность, имеющую по меньшей мере 95% гомологию с SEQ ID NO: 4.
- антитело к N3pGlu A β , содержащее LCVR, содержащую аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 1 или аминокислотную последовательность, имеющую по меньшей мере 95% гомологию с SEQ ID NO: 1;
- антитело к N3pGlu A β , содержащее HCVR, содержащую аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 2 или аминокислотную последовательность, имеющую по меньшей мере 95% гомологию с SEQ ID NO: 2;
- антитело к N3pGlu A β , содержащее LCVR и HCVR, где LCVR содержит аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 1 или аминокислотную последовательность, имеющую по меньшей мере 95% гомологию с SEQ ID NO: 1; и HCVR содержит аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 2 или аминокислотную последовательность, имеющую по меньшей мере 95% гомологию с SEQ ID NO: 2.

В некоторых вариантах осуществления антитела к N3pGlu A β по настоящему изобретению содержат LC каппа и HC IgG. В конкретном варианте осуществления антитела к N3pGlu A β по настоящему изобретению относятся к изолипу IgG1 человека.

В некоторых вариантах осуществления субъекту-человеку вводят одну или более первых доз от около 100 мг до около 700 мг антитела к N3pGlu A β , как описано в данном документе. В некоторых вариантах осуществления субъекту-человеку вводят одну или более первых доз таким образом, что каждую первую дозу вводят один раз в четыре

недели. В конкретных вариантах осуществления первую дозу вводят субъекту один раз. В некоторых вариантах осуществления первую дозу вводят субъекту два раза, где каждую первую дозу вводят один раз в четыре недели. В некоторых вариантах осуществления первую дозу вводят субъекту три раза, где каждую первую дозу вводят один раз в четыре недели.

В некоторых вариантах осуществления субъекту вводят одну первую дозу, две первые дозы или три первые дозы от около 100 мг до около 700 мг, где каждую первую дозу вводят один раз приблизительно в четыре недели. В конкретном варианте осуществления субъекту-человеку вводят три первые дозы по около 700 мг, где каждую первую дозу вводят один раз приблизительно в четыре недели. В некоторых вариантах осуществления субъекту-человеку вводят первую дозу один, два или три раза перед введением второй дозы.

В некоторых вариантах осуществления субъекту вводят три первые дозы по около 700 мг один раз в 4 недели в течение 12 недель, после чего вводят вторые дозы по около 1400 мг. В некоторых вариантах осуществления субъекту вводят одну или более первых доз по около 700 мг один раз в 4 недели в течение около 3 месяцев, после чего вводят вторые дозы по около 1400 мг.

В некоторых вариантах осуществления первая доза составляет около 100 мг, около 200 мг, около 300 мг, около 400 мг, около 500 мг, около 600 мг, около 700 мг. В некоторых вариантах осуществления первая доза составляет от около 1 мг/кг до около 10 мг/кг антитела к N3pGlu Aβ. В конкретных вариантах осуществления субъекту вводят до трех первых доз от около 1 мг/кг до около 10 мг/кг. В некоторых вариантах осуществления субъекту вводят одну первую дозу, две первые дозы или три первые дозы от около 1 мг/кг до около 10 мг/кг. В одном конкретном варианте осуществления субъекту вводят три первые дозы по около 10 мг/кг один раз в четыре недели. В некоторых вариантах осуществления первая доза составляет около 1 мг/кг, около 2 мг/кг, около 3 мг/кг, около 4 мг/кг, около 5 мг/кг, около 6 мг/кг, около 7 мг/кг, около 8 мг/кг, около 9 мг/кг или около 10 мг/кг.

В конкретном варианте осуществления первую дозу вводят один раз в 4 недели или один раз в месяц. В одном конкретном варианте осуществления субъекту вводят три первые дозы по около 10 мг/кг один раз в 4 недели. В некоторых вариантах осуществления первую дозу антитела к N3pGlu Aβ вводят субъекту в течение около одного месяца, около двух месяцев или около трех месяцев.

В некоторых вариантах осуществления субъекту вводят одну или более вторых доз от более 700 мг до около 1400 мг антитела к N3pGlu Aβ. В некоторых вариантах

осуществления субъекту вводят одну или более вторых доз от более 700 мг до около 1400 мг антитела к N3pGlu Aβ, где каждую вторую дозу вводят один раз приблизительно в 4 недели. В некоторых вариантах осуществления вторую дозу вводят через 4 недели после одной или более первых доз.

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

МРТ-сканирование головного мозга может быть проведено субъекту-человеку для мониторинга/оценки субъекта-человека (например, для ARIA-E или ARIA-H). В некоторых вариантах осуществления субъекту-человеку можно проводить МРТ головного мозга для диагностики/оценки/мониторинга нежелательных явлений, вызванных введением антитела к N3pGlu Aβ. В некоторых вариантах осуществления субъекту-человеку проводят МРТ головного мозга между введениями доз антитела к N3pGlu Aβ (например, один раз в 4 недели). В некоторых вариантах осуществления исходную МРТ головного мозга проводят до начала лечения антителами к N3pGlu Aβ. В некоторых вариантах осуществления субъекту-человеку проводят МРТ головного мозга перед повышением дозы антитела к N3pGlu Aβ, например, с 700 мг до 1400 мг. В некоторых вариантах осуществления субъекту-человеку проводят МРТ головного мозга после введения первой дозы антитела к N3pGlu Aβ. В некоторых вариантах осуществления субъекту-человеку проводят МРТ головного мозга после введения трех доз антитела к N3pGlu Aβ. В некоторых вариантах осуществления субъекту-человеку проводят МРТ головного мозга после первых четырех недель от начала лечения. В некоторых вариантах осуществления субъекту-человеку проводят МРТ головного мозга после первых 12 недель от начала лечения. В некоторых вариантах осуществления субъекту-человеку проводят МРТ головного мозга перед введением дозы 1400 мг. В некоторых вариантах осуществления МРТ головного мозга проводят перед началом введения одной или более вторых доз по 1400 мг. В некоторых вариантах осуществления субъекту-человеку проводят МРТ головного мозга перед введением дозы 20 мг/кг. В некоторых вариантах осуществления субъекту-человеку проводят МРТ головного мозга после последней дозы

700 мг. В некоторых вариантах осуществления субъекту-человеку проводят МРТ головного мозга после последней дозы 10 мг/кг. В некоторых вариантах осуществления способы по настоящему изобретению включают стадию оценки МРТ-сканирования головного мозга субъекта в отношении аномалии визуализации, связанной с амилоидом (ARIA), после введения трех первых доз и до введения одной или более вторых доз.

В некоторых вариантах осуществления настоящее изобретение относится к способу лечения болезни Альцгеймера у субъекта, нуждающегося в этом, включающему i) введение субъекту трех первых доз по 700 мг антитела к N3pGlu A β , где каждую первую дозу вводят с периодичностью один раз в четыре недели; ii) оценку с помощью магнитно-резонансной томографии (МРТ) головного мозга субъекта в отношении аномалии визуализации, связанной с амилоидом (ARIA), после введения трех первых доз и до введения одной или более вторых доз, где введение одной или более вторых доз временно приостанавливают, если возникают симптомы, характерные для ARIA; iii) через четыре недели после введения трех первых доз введение одной или более вторых доз по 1400 мг антитела к N3pGlu A β с частотой один раз в четыре недели; и где антитело к N3pGlu A β содержит переменную область легкой цепи (LCVR) и переменную область тяжелой цепи (HCVR), где LCVR состоит из аминокислотной последовательности SEQ ID NO: 1, а HCVR состоит из аминокислотной последовательности SEQ ID NO: 2. В некоторых вариантах осуществления введение одной или более вторых доз возобновляют после исчезновения симптомов ARIA или рентгенологической стабилизации на МРТ. В некоторых вариантах осуществления одну или более вторых доз отменяют и субъекту вводят кортикостероиды.

В некоторых вариантах осуществления настоящее изобретение относится к способу лечения болезни Альцгеймера у субъекта, нуждающегося в этом, включающему i) введение субъекту трех первых доз по 700 мг антитела к N3pGlu A β , где каждую первую дозу вводят с периодичностью один раз в четыре недели; ii) оценку с помощью магнитно-резонансной томографии (МРТ) головного мозга субъекта в отношении аномалии визуализации, связанной с амилоидом (ARIA), после введения трех первых доз и до введения одной или более вторых доз, где введение одной или более вторых доз прекращают, если возникают симптомы, характерные для тяжелой или симптоматической ARIA; iii) через четыре недели после введения трех первых доз введение одной или более вторых доз по 1400 мг антитела к N3pGlu A β с частотой один раз в четыре недели; и где антитело к N3pGlu A β содержит переменную область легкой цепи (LCVR) и переменную область тяжелой цепи (HCVR), где LCVR состоит из аминокислотной последовательности SEQ ID NO: 1, а HCVR состоит из аминокислотной

последовательности SEQ ID NO: 2. В некоторых вариантах осуществления введение одной или более вторых доз прекращают и субъекту вводят кортикостероиды.

В некоторых вариантах осуществления настоящее изобретение относится к способу лечения болезни Альцгеймера у субъекта, нуждающегося в этом, до появления симптомов, соответствующих ARIA-E, включающему i) введение субъекту трех первых доз по 700 мг антитела к N3pGlu A β , где каждую первую дозу вводят с частотой один раз в четыре недели; и ii) через четыре недели после введения трех первых доз введение одной или более вторых доз по 1400 мг антитела к N3pGlu A β с частотой один раз в четыре недели; где антитело к N3pGlu A β содержит переменную область легкой цепи (LCVR) и переменную область тяжелой цепи (HCVR), где LCVR состоит из аминокислотной последовательности SEQ ID NO: 1, а HCVR состоит из аминокислотной последовательности SEQ ID NO: 2. В некоторых вариантах осуществления симптомы ARIA обнаруживаются с помощью MPT или проявляются у субъекта.

В некоторых вариантах осуществления настоящее изобретение относится к способу лечения пациента, страдающего болезнью Альцгеймера, донанемабом, при этом способ включает следующие стадии: a) введение [или осуществления введения] 700 мг донанемаба один раз в четыре недели для первых трех доз; b) определение того, имеет ли пациент симптомы ARIA-E i) путем выполнения или после проведения MPT до повышения дозы или ii) при появлении клинических симптомов, соответствующих ARIA-E; и c) если пациент имеет умеренные симптомы ARIA-E, то временное прекращение лечения донанемабом; и d) если пациент не имеет симптоматической ARIA-E, то введение донанемаба пациенту в количестве 1400 мг один раз в четыре недели до тех пор, пока амилоид в головном мозге не будет подвергнут клиренсу, не будет отрицательным или не будет составлять <24,1 CL.

В некоторых вариантах осуществления настоящее изобретение относится к способу лечения пациента, страдающего болезнью Альцгеймера, донанемабом, при этом способ включает следующие стадии: a) введение [или осуществления введения] 700 мг донанемаба один раз в четыре недели для первых трех доз; b) определение того, имеет ли пациент симптомы ARIA-E i) путем выполнения или после проведения MPT до повышения дозы или ii) при появлении клинических симптомов, соответствующих ARIA-E; и если пациент не имеет симптоматической ARIA-E, то введение донанемаба пациенту в количестве 1400 мг один раз в четыре недели до тех пор, пока амилоид в головном мозге не будет подвергнут клиренсу, не будет отрицательным или не будет составлять <24,1 CL.

В некоторых вариантах осуществления настоящее изобретение относится к улучшенному способу лечения пациента, страдающего болезнью Альцгеймера,

донанемабом, где улучшение включает а) введение или осуществления введения 700 мг донанемаба один раз в четыре недели для первых трех доз; б) определение того, имеет ли пациент симптомы ARIA-E i) путем выполнения или после проведения МРТ до повышения дозы или ii) при появлении клинических симптомов, соответствующих ARIA-E; и с) если пациент имеет умеренные симптомы ARIA-E, то временное прекращение лечения донанемабом; и d) если пациент не имеет симптоматической ARIA-E, то введение внутрь донанемаба пациенту в количестве 1400 мг один раз в четыре недели до тех пор, пока амилоид в головном мозге не будет подвергнут клиренсу, не будет отрицательным или не будет составлять $<24,1$ CL.

В некоторых вариантах осуществления настоящее изобретение относится к улучшенному способу лечения пациента, страдающего болезнью Альцгеймера, донанемабом, где улучшение включает а) введение или осуществления введения 700 мг донанемаба один раз в четыре недели для первых трех доз; б) определение того, имеет ли пациент симптомы ARIA-E i) путем выполнения или после проведения МРТ до повышения дозы или ii) при появлении клинических симптомов, соответствующих ARIA-E; и если пациент не имеет симптоматической ARIA-E, то введение внутрь донанемаба пациенту в количестве 1400 мг один раз в четыре недели до тех пор, пока амилоид в головном мозге не будет подвергнут клиренсу, не будет отрицательным или не будет составлять $<24,1$ CL.

В некоторых вариантах осуществления настоящее изобретение относится к способу лечения пациента, страдающего болезнью Альцгеймера, донанемабом, при этом способ включает следующие стадии: а) введение или осуществление введения 700 мг донанемаба один раз в четыре недели для первых трех доз; б) прекращение лечения при наличии у пациента умеренных симптомов ARIA-E; и с) продолжение лечения после разрешения ARIA-E путем введения пациенту донанемаба в количестве 1400 мг один раз в четыре недели до тех пор, пока амилоид в головном мозге не будет подвергнут клиренсу, не станет отрицательным, не составит $<24,1$ CL или симптомы ARIA-E не появятся снова. В некоторых вариантах осуществления симптомы ARIA-E подтверждаются или определяются с помощью МРТ-сканирования.

В некоторых вариантах осуществления настоящее изобретение относится к способу лечения пациента, страдающего болезнью Альцгеймера, донанемабом, при этом способ включает следующие стадии: а) введение или осуществления введения 700 мг донанемаба один раз в четыре недели для первых трех доз; б) введение пациенту донанемаба в количестве 1400 мг один раз в четыре недели до тех пор, пока амилоид в головном мозге не будет подвергнут клиренсу, не станет отрицательным или не составит CL $<24,1$, при

условии, что пациент не имеет симптоматической ARIA-E. В некоторых вариантах осуществления симптомы ARIA-E подтверждаются или определяются с помощью МРТ-сканирования.

В некоторых вариантах осуществления МРТ головного мозга пациента проводят до повышения дозы (например, от 700 мг до 1400 мг) или при появлении симптомов, соответствующих ARIA-E. В некоторых вариантах осуществления лечение антителами к N3pGlu A β приостанавливают или прекращают вследствие или при появлении тяжелой или симптоматической ARIA-E. В некоторых вариантах осуществления при возникновении у пациентов легкой или умеренной бессимптомной ARIA-E лечение антителами к N3pGlu A β может быть временно прервано. В некоторых вариантах осуществления при возникновении у пациентов легкой или умеренной бессимптомной ARIA-E доза антител к N3pGlu A β может быть временно снижена от 1400 мг до 700 мг. В некоторых вариантах осуществления, при возникновении ARIA-E, пациенту может быть назначена поддерживающая терапия, включающая кортикостероиды. В некоторых вариантах осуществления лечение антителами к N3pGlu A β можно возобновить после разрешения симптомов или рентгенологической стабилизации на МРТ головного мозга с отклонениями.

Если возникают симптомы ARIA-H, это часто происходит при наличии ARIA-E и лечится так же, как и при ARIA-E. В некоторых вариантах осуществления МРТ головного мозга пациента проводят до повышения дозы или при появлении симптомов, соответствующих ARIA-H. В некоторых вариантах осуществления лечение антителами к N3pGlu A β приостанавливают или прекращают вследствие или при появлении тяжелой или симптоматической ARIA-H. В некоторых вариантах осуществления при возникновении у пациентов ARIA-H лечение антителами к N3pGlu A β может быть временно прервано, например, когда симптомы ARIA-H являются легкими или умеренными. В некоторых вариантах осуществления при возникновении у пациентов легкой или умеренной бессимптомной ARIA-H доза антител к N3pGlu A β может быть временно снижена от 1400 мг до 700 мг. В некоторых вариантах осуществления, при возникновении ARIA-H, пациенту может быть назначена поддерживающая терапия, включающая кортикостероиды. В некоторых вариантах осуществления лечение антителами к N3pGlu A β может быть временно прекращено до нормализации симптомов ARIA-E или ARIA-H.

В некоторых вариантах осуществления субъекту вводят одну или более вторых доз от более 10 мг/кг до около 20 мг/кг антитела к N3pGlu A β . В некоторых вариантах осуществления вторая доза составляет более 10 мг/кг, около 11 мг/кг, около 12 мг/кг,

около 13 мг/кг, около 14 мг/кг, около 15 мг/кг, около 16 мг/кг, около 17 мг/кг, около 18 мг/кг, около 19 мг/кг или около 20 мг/кг. В одном варианте осуществления субъекту вводят одну или более вторых доз по более 10 мг/кг. В другом варианте осуществления субъекту вводят одну или более вторых доз по около 20 мг/кг. В конкретном варианте осуществления первую дозу вводят один раз в месяц. В другом варианте осуществления субъекту вводят одну или более вторых доз по более 10 мг/кг, где каждую вторую дозу вводят один раз в 4 недели или один раз в месяц. В другом варианте осуществления субъекту вводят одну или более вторых доз по около 20 мг/кг, где каждую вторую дозу вводят один раз в 4 недели или один раз в месяц.

В некоторых вариантах осуществления первую дозу антитела к N3pGlu A β вводят субъекту один раз, затем одну или более вторых доз, где вторую дозу вводят через 4 недели после одной или более первых доз и один раз в 4 недели после этого. В некоторых вариантах осуществления первые дозы антитела к N3pGlu A β вводят субъекту два раза (один раз в четыре недели), затем одну или более вторых доз, которые вводят через 4 недели после первых доз и один раз в 4 недели после этого. В некоторых вариантах осуществления первые дозы антитела к N3pGlu A β вводят субъекту три раза (один раз в четыре недели), затем одну или более вторых доз, которые вводят через 4 недели после первых доз и один раз в 4 недели после этого.

В некоторых вариантах осуществления субъекту вводят одну или более первых доз, одну или более вторых доз по около 1400 мг, а затем одну или несколько вторых доз от более 700 мг до около 1300 мг. В одном конкретном варианте осуществления субъекту вводят одну или более первых доз по около 700 мг, одну или более вторых доз по около 1400 мг, а затем одну или более доз по около 700 мг.

В некоторых вариантах осуществления антитело к N3pGlu A β замедляет прогрессирование заболевания у пациентов с ранней симптоматической болезнью Альцгеймера и с наличием промежуточной нагрузки тау-белка в головном мозге. В некоторых вариантах осуществления пациенту вводят 700 мг антитела к N3pG A β один раз в 4 недели для первых 3 доз, затем 1400 мг антитела к N3pG A β один раз в 4 недели до тех пор, пока содержание амилоидных бляшек в головном мозге не достигнет нормального диапазона. В некоторых вариантах осуществления перед повышением дозы антитела к N3pG A β от 700 мг до 1400 мг пациенту проводят МРТ.

В некоторых вариантах осуществления антитело к N3pGlu A β замедляет прогрессирование заболевания у пациентов с ранней симптоматической болезнью Альцгеймера (т.е. у пациентов с легкими когнитивными нарушениями или легкой деменцией вследствие AD). В некоторых вариантах осуществления антитело к N3pGlu A β

демонстрирует клиническую пользу у пациентов, которые являются положительными по амилоиду, и имеют среднюю нагрузку тау-белка в головном мозге. В некоторых вариантах осуществления пациенту вводят 700 мг антитела к N3pGlu A β один раз в 4 недели для первых 3 доз, а затем 1400 мг антитела к N3pGlu A β один раз в 4 недели до тех пор, пока амилоидные бляшки в головном мозге не будут подвергнуты клиренсу. В некоторых вариантах осуществления перед повышением дозы антитела к N3pG A β от 700 мг до 1400 мг пациенту проводят МРТ головного мозга. В некоторых вариантах осуществления исходную МРТ головного мозга проводят до начала лечения.

В некоторых вариантах осуществления антитело к N3pGlu A β замедляет прогрессирование заболевания у пациентов с ранней симптоматической болезнью Альцгеймера (легкие когнитивные нарушения или легкая деменция вследствие AD) с признаками биомаркеров, соответствующими невропатологии AD. В некоторых вариантах осуществления пациенту вводят 700 мг антитела к N3pGlu A β один раз в 4 недели для первых 3 доз, а затем 1400 мг антитела к N3pGlu A β один раз в 4 недели до тех пор, пока амилоидные бляшки в головном мозге не будут подвергнуты клиренсу. В некоторых вариантах осуществления перед повышением дозы антитела к N3pG A β от 700 мг до 1400 мг пациенту проводят МРТ головного мозга. В некоторых вариантах осуществления исходную МРТ головного мозга проводят до начала лечения. В некоторых вариантах осуществления, если пропущена доза/инфузия антитела к N3pGlu A β , введение антитела к N3pGlu A β возобновляют по тому же графику введения дозы, как это целесообразно.

В некоторых вариантах осуществления схема введения дозы по настоящему изобретению включает одну или более дополнительных доз (также называемых в данном документе третьей(ьми) дозой(ами)) после одной или более первых доз от около 100 мг до около 700 мг и одной или более вторых доз от более 700 мг до более 1400 мг. В некоторых вариантах осуществления третью дозу вводят субъекту для снижения отложения A β в головном мозге субъекта, предупреждения дальнейшего отложения A β в головном мозге субъекта, предупреждения дальнейшего снижения когнитивных функций, предупреждения потери памяти или предупреждения снижения функциональных способностей. Третья доза может составлять от около 100 мг до около 1400 мг. В некоторых вариантах осуществления для первой дозы, второй дозы и третьей дозы используют разные или одинаковые антитела. В некоторых вариантах осуществления в третьей дозе вводят другое антитело, нацеленное на A β . Например, некоторые варианты осуществления настоящего изобретения включают i) введение субъекту-человеку одной или более первых доз от около 100 мг до около 700 мг антитела к N3pGlu A β , где каждую первую дозу вводят один раз приблизительно в 4 недели; ii) приблизительно через четыре

недели после введения одной или более первых доз введение субъекту-человеку одной или более вторых доз от более 700 мг до около 1400 мг антитела к N3pGlu A β , где каждую вторую дозу вводят один раз приблизительно в 4 недели, и iii) последующее введение одной или более третьих доз от около 100 мг до около 1400 мг антитела к N3pGlu A β , где антитело к N3pGlu A β содержит LCVR и HCVR, где LCVR содержит аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 1, а HCVR содержит аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 2. В некоторых вариантах осуществления одну или более третьих доз антител к N3pGlu A β по настоящему изобретению можно вводить субъекту один раз в 2 или 4 недели, один раз в месяц, один раз в 1 год, один раз в 2 года, один раз в 3 года, один раз в 4 года, один раз в 5 лет или один раз в 10 лет. В некоторых вариантах осуществления третью дозу вводят один раз в 2 недели. В некоторых вариантах осуществления третью дозу вводят один раз в 4 недели. В некоторых вариантах осуществления третью дозу вводят один раз в год. В варианте осуществления третью дозу вводят один раз в 2 года. В другом осуществлении третью дозу вводят один раз в 3 года. В другом осуществлении третью дозу антитела вводят один раз в 5 лет. В другом осуществлении третью дозу антитела вводят один раз в 10 лет. В другом осуществлении третью дозу антитела вводят один раз в 2-5 лет. В другом осуществлении третью дозу антитела вводят один раз в 5-10 лет.

В некоторых вариантах осуществления антитело к N3pGlu A β вводят субъекту в течение периода времени, достаточного для лечения или предупреждения заболевания. В некоторых вариантах осуществления антитело к N3pGlu A β (включая первые дозы антитела и вторые дозы антитела) вводят субъекту в течение приблизительно до 72 недель, необязательно один раз в 4 недели или один раз в месяц. В некоторых вариантах осуществления антитело к N3pGlu A β (включая первые дозы антитела и вторые дозы антитела) вводят субъекту в течение приблизительно до 98 недель, необязательно один раз в 4 недели или один раз в месяц. В некоторых вариантах осуществления антитело к N3pGlu A β (включая первые дозы антитела и вторые дозы антитела) вводят субъекту в течение приблизительно до 124 недель, необязательно один раз в 4 недели или один раз в месяц. В некоторых вариантах осуществления антитело к N3pGlu A β (включая первые дозы антитела и вторые дозы антитела) вводят субъекту-человеку до тех пор, пока у субъекта не будет достигнут нормальный уровень амилоида. В некоторых вариантах осуществления антитело вводят субъекту до тех пор, пока содержание амилоидных бляшек в головном мозге не достигнет нормального диапазона или они не будут подвергнуты клиренсу. В некоторых вариантах осуществления вторые дозы антитела по настоящему изобретению вводят субъекту до тех пор, пока содержание амилоидных

бляшек в головном мозге не достигнет нормального диапазона или они не будут подвергнуты клиренсу. В некоторых вариантах осуществления антитело вводят субъекту до тех пор, пока уровень амилоидных бляшек в головном мозге не перестанет снижаться. В некоторых вариантах осуществления субъекту вводят вторые дозы антитела по настоящему изобретению до тех пор, пока уровень амилоидных бляшек в головном мозге не перестанет снижаться. В некоторых вариантах осуществления антитело вводят субъекту до тех пор, пока субъект не станет отрицательным по амилоиду. В некоторых вариантах осуществления вторые дозы антитела по настоящему изобретению вводят субъекту до тех пор, пока субъект не станет отрицательным по амилоиду. В некоторых вариантах осуществления субъект считается отрицательным по амилоиду, когда уровень амилоидных бляшек в головном мозге субъекта составляет менее 24,1 CL. В некоторых вариантах осуществления уровень амилоидных бляшек в головном мозге у субъекта может быть измерен с помощью сканирования амилоида при ПЭТ-визуализации.

В некоторых вариантах осуществления доза антитела к N3pGlu A β составляет 700 мг один раз в 4 недели для первых 3 доз, затем 1400 мг один раз в 4 недели в течение до 72 недель или до тех пор, пока содержание амилоидных бляшек в головном мозге не достигнет нормального диапазона или они не будут подвергнуты клиренсу. В некоторых вариантах осуществления доза антитела к N3pGlu A β составляет 700 мг один раз в 4 недели для первых 3 доз, а затем 1400 мг один раз в 4 недели, пока уровень амилоидных бляшек в головном мозге не перестанет снижаться.

В некоторых вариантах осуществления антитело к N3pGlu A β (включая первые дозы антитела и вторые дозы антитела) вводят субъекту в течение приблизительно до 18 месяцев, необязательно один раз в 4 недели или один раз в месяц. В некоторых вариантах осуществления антитело к N3pGlu A β (включая первые дозы антитела и вторые дозы антитела) вводят субъекту в течение приблизительно до 24 месяцев, необязательно один раз в 4 недели или один раз в месяц. В некоторых вариантах осуществления антитело к N3pGlu A β (включая первые дозы антитела и вторые дозы антитела) вводят субъекту в течение приблизительно до 30 месяцев, необязательно один раз в 4 недели или один раз в месяц.

В одном варианте осуществления субъекту вводят три первые дозы по 700 мг один раз в четыре недели, а затем вторые дозы по 1400 мг один раз в четыре недели в течение до 72 недель. В некоторых вариантах осуществления антитело к N3pGlu A β (включая, например, первые дозы антитела и вторые дозы антитела) вводят субъекту в течение около 4 недель, около 8 недель, около 12 недель, около 16 недель, около 20 недель, около 24 недель, около 28 недель, около 32 недель, около 36 недель, около 40 недель, около

44 недель, около 48 недель, около 52 недель, около 56 недель, около 60 недель, около 64 недель, около 68 недель, около 72 недель или около 76 недель. В некоторых вариантах осуществления антитело к N3pGlu A β (включая, например, первые дозы антитела и вторые дозы антитела) вводят субъекту в течение около 76 недель, около 80 недель, около 84 недель, около 88 недель, около 92 недель, около 96 недель, около 100 недель, около 104 недель, около 108 недель, около 112 недель, около 116 недель или около 120 недель.

В конкретном варианте осуществления антитело к N3pGlu A β вводят субъекту в течение около 24 недель. В конкретном варианте осуществления антитело вводят субъекту в течение около 28 недель. В конкретном варианте осуществления антитело вводят субъекту в течение около 52 недель. В конкретном варианте осуществления антитело вводят субъекту в течение около 72 недель. В некоторых вариантах осуществления антитело по настоящему изобретению вводят субъекту в течение не более 72 недель.

В некоторых вариантах осуществления антитело к N3pGlu A β (включая, например, первые дозы антитела и вторые дозы антитела) вводят субъекту в течение периода времени от около 1 месяца до около 18 месяцев. В некоторых вариантах осуществления антитело к N3pGlu A β вводят субъекту в течение около 1 месяца, около 2 месяцев, около 3 месяцев, около 4 месяцев, около 5 месяцев, около 6 месяцев, около 7 месяцев, около 8 месяцев, около 9 месяцев, около 10 месяцев, около 11 месяцев, около 12 месяцев, около 13 месяцев, около 14 месяцев, около 15 месяцев, около 16 месяцев, около 17 месяцев или около 18 месяцев. В некоторых вариантах осуществления антитело к N3pGlu A β вводят субъекту в течение около 19 месяцев, около 20 месяцев, около 21 месяца, около 22 месяцев, около 23 месяцев, около 24 месяцев, около 25 месяцев, около 26 месяцев, около 27 месяцев, около 28 месяцев, около 29 месяцев или около 30 месяцев.

В некоторых вариантах осуществления антитело вводят субъекту до тех пор, пока содержание амилоидных бляшек в головном мозге не достигнет нормального диапазона. В некоторых вариантах осуществления антитело вводят субъекту до тех пор, пока амилоидные бляшки в головном мозге не будут подвергнуты клиренсу.

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

В некоторых вариантах осуществления субъекту-человеку вводят антитело к N3pGlu A β в течение времени, достаточного для лечения или предупреждения заболевания,

характеризующегося наличием бета-амилоидных бляшек в головном мозге субъекта-человека. В некоторых вариантах осуществления субъекту-человеку вводят антитело к N3pGlu A β (включая, например, первую дозу и/или вторую дозу) в течение времени, достаточного для приведения содержания амилоидных бляшек в головном мозге субъекта к нормальному диапазону (или до тех пор, пока амилоидные бляшки в головном мозге не будут подвергнуты клиренсу). Нормальный диапазон амилоидных бляшек определяется как демонстрация уровня амилоидных бляшек, составляющего 25 сентилоидов или ниже для двух последовательных ПЭТ-сканирований с интервалом по меньшей мере 6 месяцев или одного ПЭТ-сканирования, демонстрирующего уровень амилоидных бляшек, составляющий менее 11 сентилоидов. В настоящем изобретении термин «нормальный диапазон» амилоидных бляшек в головном мозге используется взаимозаменяемо с термином амилоидные бляшки в головном мозге «подлежат клиренсу».

В некоторых вариантах осуществления антитело по настоящему изобретению вводят субъекту до тех пор, пока уровень амилоидных бляшек у субъекта не составит около 25 сентилоидов или ниже. В некоторых вариантах осуществления содержание амилоидных бляшек измеряют с помощью ПЭТ-визуализации. В других вариантах осуществления антитело по настоящему изобретению вводят субъекту до тех пор, пока уровень амилоидных бляшек у субъекта не составит около 25 сентилоидов или ниже для двух последовательных сканирований при ПЭТ-визуализации. В некоторых вариантах осуществления два последовательных сканирования при ПЭТ-визуализации проводят с интервалом по меньшей мере 6 месяцев. В некоторых вариантах осуществления антитело по настоящему изобретению вводят субъекту до тех пор, пока уровень амилоидных бляшек у субъекта не составит около 11 сентилоидов или ниже, как измеряется с помощью одной ПЭТ-визуализации.

В конкретном варианте осуществления субъекту вводят три первые дозы по 700 мг антитела по настоящему изобретению, где каждую первую дозу вводят один раз в четыре недели, а затем вводят одну или более вторых доз по 1400 мг антитела, где каждую вторую дозу вводят один раз каждые четыре недели до тех пор, пока уровень амилоидных бляшек у пациента не составит около 25 сентилоидов или ниже.

В других вариантах осуществления субъекту вводят три первые дозы по 700 мг антитела по настоящему изобретению, где каждую первую дозу вводят один раз в четыре недели, а затем вводят вторые дозы по 1400 мг антитела, где каждую вторую дозу вводят один раз в четыре недели, пока уровень амилоидных бляшек у пациента не составит около 25 сентилоидов или ниже для двух последовательных сканирований при ПЭТ-визуализации или около 11 сентилоидов или ниже для одного сканирования при ПЭТ-

визуализации. В некоторых вариантах осуществления два последовательных сканирования при ПЭТ-визуализации проводят с интервалом по меньшей мере 6 месяцев.

В некоторых вариантах осуществления субъекту не вводят дозы антитела к N3pGlu A β после того, как уровень амилоидных бляшек у пациента составит около 25 сентилов или ниже для двух последовательных сканирований при ПЭТ-визуализации или около 11 сентилов или ниже для одного сканирования при ПЭТ-визуализации. В некоторых вариантах осуществления два последовательных сканирования при ПЭТ-визуализации проводят с интервалом по меньшей мере 6 месяцев.

В некоторых вариантах осуществления субъекту можно вводить одну или более доз по 700 мг антитела к N3pGlu A β после того, как уровень амилоидных бляшек у пациента составит около 25 сентилов или ниже для двух последовательных сканирований при ПЭТ-визуализации или около 11 сентилов или ниже для одного сканирования при ПЭТ-визуализации.

В некоторых вариантах осуществления антитело по настоящему изобретению вводят субъекту до тех пор, пока снижение содержания амилоидных бляшек в головном мозге субъекта не составит от около 25 до около 150 сентилов. См., например, Klunk *et al.*, “The Centiloid Project: Standardizing Quantitative Amyloid Plaque Estimation by PET,” *Alzheimer’s & Dementia* 11.1: 1-15 (2015), и Navitsky *et al.*, “Standardization of Amyloid Quantitation with Florbetapir Standardized Uptake Value Ratios to the Centiloid Scale,” *Alzheimer’s & Dementia* 14.12: 1565-1571 (2018), которые включены в данный документ посредством ссылки во всей своей полноте.

В некоторых вариантах осуществления антитело по настоящему изобретению вводят субъекту до тех пор, пока снижение отложения A β в головном мозге субъекта не составит от около 50 до около 150 сентилов. В некоторых вариантах осуществления антитело по настоящему изобретению вводят субъекту до достижения снижения отложения A β в головном мозге субъекта на около 25, около 30, около 40, около 50, около 60, около 70, около 80, около 90, около 100, около 110, около 120, около на 130, около 140 или около 150 сентилов. В некоторых вариантах осуществления антитело по настоящему изобретению вводят субъекту до тех пор, пока снижение содержания бляшек A β в головном мозге субъекта не составит около 50 сентилов. В некоторых вариантах осуществления антитело по настоящему изобретению вводят субъекту до тех пор, пока снижение содержания бляшек A β в головном мозге субъекта не составит около 60 сентилов. В некоторых вариантах осуществления антитело по настоящему изобретению вводят субъекту до тех пор, пока снижение содержания бляшек A β в головном мозге субъекта не составит около 70 сентилов. В некоторых вариантах

головном мозге субъекта измеряют через около 4 недели, около 8 недель, около 12 недель, около 16 недель, около 20 недель, около 24 недели, около 28 недель, около 32 недели, около 36 недель, около 40 недель, около 44 недели, около 48 недель, около 52 недели, около 56 недель, около 60 недель, около 64 недели, около 68 недель или около 72 недели. В некоторых вариантах осуществления уровень содержания бляшек Аβ у субъекта снижается на по меньшей мере 60% в течение 24 недель после введения антитела к N3pGlu Аβ (включая как первые дозы, так и вторые дозы) по настоящему изобретению.

В некоторых вариантах осуществления снижения центилоидов содержания бляшек Аβ в головном мозге субъекта измеряют через около 4 недели, около 8 недель, около 12 недель, около 16 недель, около 20 недель, около 24 недели, около 28 недель, около 32 недели, около 36 недель, около 40 недель, около 44 недели, около 48 недель, около 52 недели, около 56 недель, около 60 недель, около 64 недели, около 68 недель или около 72 недели.

В некоторых вариантах осуществления среднее снижение центилоидов содержания бляшек Аβ в головном мозге субъекта измеряют через около 4 недели, около 8 недель, около 12 недель, около 16 недель, около 20 недель, около 24 недели, около 28 недель, около 32 недели, около 36 недель, около 40 недель, около 44 недели, около 48 недель, около 52 недели, около 56 недель, около 60 недель, около 64 недели, около 68 недель или около 72 недели.

В некоторых вариантах осуществления настоящее изобретение приводит к замедлению снижения когнитивно-функциональных составных конечных точек на от около 15 до около 45% по сравнению с исходным уровнем. В некоторых вариантах осуществления настоящее изобретение приводит к замедлению снижения когнитивно-функциональных составных конечных точек по сравнению с исходным уровнем на от около 15 до около 45 процентов в течение около 4 недель, около 8 недель, около 12 недель, около 16 недель, около 20 недель, около 24 недель, около 28 недель, около 32 недель, около 36 недель, около 40 недель, около 44 недель, около 48 недель, около 52 недель, около 56 недель, около 60 недель, около 64 недель, около 68 недель, около 72 недели или 76 недель.

В некоторых вариантах осуществления настоящее изобретение приводит к замедлению снижения когнитивно-функциональных составных конечных точек на от около 15 до около 45% по сравнению с исходным уровнем в течение 76 недель. В некоторых вариантах осуществления замедление снижения когнитивно-функциональных составных конечных точек по сравнению с исходным уровнем обеспечивается с помощью смешанной модели повторных измерений (MMRM) или байесовской модели прогрессирования заболевания (DPM). В некоторых вариантах осуществления антитело по

настоящему изобретению вводят субъекту до тех пор, пока оно не достигнет замедления снижения комбинированных когнитивно-функциональных конечных точек на от около 15 до около 45% по сравнению с исходным уровнем. В некоторых вариантах осуществления первую дозу или вторую дозу антитела по настоящему изобретению вводят субъекту до тех пор, пока оно не достигнет замедления снижения комбинированных когнитивно-функциональных конечных точек на от около 15 до около 45% по сравнению с исходным уровнем.

В некоторых вариантах осуществления введение субъекту антитела к N3pGlu A β по настоящему изобретению замедляет прогрессирование заболевания по сравнению с нелеченым субъектом, где прогрессирование заболевания измеряют с помощью DPM на от около 15% до около 45%. В некоторых вариантах осуществления введение субъекту антитела к N3pGlu A β по настоящему изобретению замедляет прогрессирование заболевания по сравнению с нелеченым субъектом, где прогрессирование заболевания измеряют с помощью DPM на по меньшей мере 15%. В некоторых вариантах осуществления введение субъекту антитела к N3pGlu A β по настоящему изобретению замедляет прогрессирование заболевания на по меньшей мере 20% по сравнению с нелеченым субъектом, где прогрессирование заболевания измеряют с помощью DPM. В некоторых вариантах осуществления введение субъекту антитела к N3pGlu A β по настоящему изобретению замедляет прогрессирование заболевания по сравнению с нелеченым субъектом, где прогрессирование заболевания измеряют с помощью DPM на по меньшей мере 25%. В некоторых вариантах осуществления введение субъекту антитела к N3pGlu A β по настоящему изобретению замедляет прогрессирование заболевания на по меньшей мере 15%, по меньшей мере 20%, по меньшей мере 25%, по меньшей мере 30%, по меньшей мере 35%, по меньшей мере 40% или по меньшей мере 45% по сравнению с нелеченым субъектом, где прогрессирование заболевания измеряют с помощью DPM.

В некоторых вариантах осуществления введение субъекту антитела к N3pGlu A β по настоящему изобретению замедляет прогрессирование заболевания по сравнению с нелеченым субъектом, где прогрессирование заболевания измеряют с помощью MMRM на от около 15% до около 45%. В некоторых вариантах осуществления введение субъекту антитела к N3pGlu A β по настоящему изобретению замедляет прогрессирование заболевания на по меньшей мере 15% по сравнению с нелеченым субъектом, где прогрессирование заболевания измеряют с помощью MMRM. В некоторых вариантах осуществления введение субъекту антитела к N3pGlu A β по настоящему изобретению замедляет прогрессирование заболевания по сравнению с нелеченым субъектом на по меньшей мере 20%, где прогрессирование заболевания измеряют с помощью MMRM. В

некоторых вариантах осуществления введение субъекту антитела к N3pGlu A β по настоящему изобретению замедляет прогрессирование заболевания на по меньшей мере 25% по сравнению с нелеченым субъектом, где прогрессирование заболевания измеряют с помощью MMRM. В некоторых вариантах осуществления введение субъекту антитела к N3pGlu A β по настоящему изобретению замедляет прогрессирование заболевания по сравнению с нелеченым субъектом, где прогрессирование заболевания измеряют с помощью MMRM на по меньшей мере 15%, по меньшей мере 20%, по меньшей мере 25%, по меньшей мере 30%, по меньшей мере 35%, по меньшей мере 40% или по меньшей мере 45%.

В некоторых вариантах осуществления настоящее изобретение приводит к замедлению снижения или прогрессирования заболевания на от около 15 до около 60% по интегрированной шкале оценки болезни Альцгеймера (iADRS) по сравнению с исходным уровнем или по сравнению с нелеченым субъектом. В некоторых вариантах осуществления настоящее изобретение приводит к замедлению снижения или прогрессирования заболевания по интегрированной шкале оценки болезни Альцгеймера на от около 15 до около 60 процентов по сравнению с исходным уровнем или по сравнению с нелеченым субъектом в течение около 4 недель, около 8 недель, около 12 недель, около 16 недель, около 20 недель, около 24 недели, около 28 недель, около 32 недели, около 36 недель, около 40 недель, около 44 недель, около 48 недель, около 52 недель, около 56 недель, около 60 недель, около 64 недель, около 68 недель, около 72 недель или 76 недель. В некоторых вариантах осуществления замедление снижения, как измеряется с помощью iADRS, обеспечивается с помощью смешанной модели с повторными измерениями (MMRM) или байесовской модели прогрессирования заболевания (DPM).

В некоторых вариантах осуществления настоящее изобретение приводит к замедлению снижения или прогрессирования заболевания по интегрированной шкале оценки болезни Альцгеймера по сравнению с исходным уровнем или по сравнению с нелеченым субъектом на около 20 процентов, около 25 процентов, около 30 процентов, около 32 процентов, около 35 процентов, около 40 процентов, около 45 процентов, около 50 процентов, около 55 процентов или около 60 процентов.

В некоторых вариантах осуществления настоящее изобретение приводит к замедлению снижения по интегрированной шкале оценки болезни Альцгеймера (iADRS) по сравнению с исходным уровнем или по сравнению с нелеченым субъектом на от около 15 до около 60% в течение 76 недель. В конкретном варианте осуществления настоящее изобретение приводит к замедлению снижения по интегрированной шкале оценки болезни

Альцгеймера по сравнению с исходным уровнем или по сравнению с нелеченым субъектом на около 32% в течение 76 недель. В некоторых вариантах осуществления изобретения антитело по настоящему изобретению вводят субъекту до тех пор, пока замедление снижения по интегрированной шкале оценки болезни Альцгеймера по сравнению с исходным уровнем или по сравнению с нелеченым субъектом не достигнет от около 15 до около 60%. В некоторых вариантах осуществления изобретения первая или вторая дозы антитела по настоящему изобретению вводят субъекту до тех пор, пока замедление снижения по интегрированной шкале оценки болезни Альцгеймера по сравнению с исходным уровнем или по сравнению с нелеченым субъектом не достигнет от около 15 до около 60%.

В некоторых вариантах осуществления настоящее изобретение приводит к замедлению снижения или прогрессирования заболевания на от около 3 до около 6 баллов по интегрированной шкале оценки болезни Альцгеймера (iADRS) по сравнению с исходным уровнем или по сравнению с нелеченым субъектом. В некоторых вариантах осуществления настоящее изобретение приводит к замедлению снижения или прогрессирования заболевания по интегрированной шкале оценки болезни Альцгеймера на от около 3 до около 6 баллов по сравнению с исходным уровнем или по сравнению с нелеченым субъектом в течение около 4 недель, около 8 недель, около 12 недель, около 16 недель, около 20 недель, около 24 недели, около 28 недель, около 32 недели, около 36 недель, около 40 недель, около 44 недель, около 48 недель, около 52 недель, около 56 недель, около 60 недель, около 64 недель, около 68 недель, около 72 недель или 76 недель.

В некоторых вариантах осуществления настоящее изобретение приводит к замедлению снижения или прогрессирования заболевания на около 3, около 4, около 5 или около 6 баллов по интегрированной шкале оценки болезни Альцгеймера по сравнению с исходным уровнем или по сравнению с нелеченым субъектом. В некоторых вариантах осуществления настоящее изобретение приводит к замедлению снижения или прогрессирования заболевания на от 3 до около 6 баллов по интегрированной шкале оценки болезни Альцгеймера по сравнению с исходным уровнем или по сравнению с нелеченым субъектом в течение 76 недель.

В некоторых вариантах осуществления замедление прогрессирования заболевания, как измеряется с помощью iADRS, обеспечивается моделью смешанной модели с повторными измерениями (MMRM) или байесовской моделью прогрессирования заболевания (DPM).

В некоторых вариантах осуществления когнитивно-функциональную составную конечную точку, включая iADRS, субъекта измеряют через около 4 недели, около

8 недель, около 12 недель, около 16 недель, около 20 недель, около 24 недели, около 28 недель, около 32 недели, около 36 недель, около 40 недель, около 44 недели, около 48 недель, около 52 недели, около 56 недель, около 60 недель, около 64 недели, около 68 недель или около 72 недели.

В некоторых вариантах осуществления настоящее изобретение приводит к замедлению снижения или прогрессирования заболевания на от около 20 до около 40% по шкале оценки клинической деменции – сумме ячеек (CDR-SB) по сравнению с исходным уровнем или по сравнению с нелеченым субъектом. В некоторых вариантах осуществления настоящее изобретение приводит к замедлению снижения или прогрессирования заболевания по CDR-SB на от около 20 до около 40 процентов по сравнению с исходным уровнем или по сравнению с нелеченым субъектом в течение около 4 недель, около 8 недель, около 12 недель, около 16 недель, около 20 недель, около 24 недели, около 28 недель, около 32 недели, около 36 недель, около 40 недель, около 44 недель, около 48 недель, около 52 недель, около 56 недель, около 60 недель, около 64 недель, около 68 недель, около 72 недель или 76 недель.

В некоторых вариантах осуществления настоящее изобретение приводит к замедлению снижения или прогрессирования заболевания по CDR-SB по сравнению с исходным уровнем или по сравнению с нелеченым субъектом на около 20 процентов, около 25 процентов, около 30 процентов, около 35 процентов или около 40 процентов.

В некоторых вариантах осуществления настоящее изобретение приводит к замедлению снижения по CDR-SB по сравнению с исходным уровнем или по сравнению с нелеченым субъектом на от около 20 до около 40% в течение 76 недель. В некоторых вариантах осуществления изобретения антитело по настоящему изобретению вводят субъекту до тех пор, пока замедление снижения или прогрессирования заболевания по CDR-SB по сравнению с исходным уровнем или по сравнению с нелеченым субъектом не достигнет от около 20 до около 40%. В некоторых вариантах осуществления изобретения первую или вторую дозу антитела по настоящему изобретению вводят субъекту до тех пор, пока замедление снижения или прогрессирования заболевания по CDR-SB по сравнению с исходным уровнем или по сравнению с нелеченым субъектом не достигнет от около 20 до около 40%. В некоторых вариантах осуществления замедление прогрессирования заболевания, как измеряется с помощью CDR-SB, обеспечивается моделью смешанной модели с повторными измерениями (MMRM) или байесовской моделью прогрессирования заболевания (DPM).

В некоторых вариантах осуществления антитела, способы, схемы введения дозы и/или варианты применения по настоящему изобретению не приводят к снижению объема

гиппокампа субъекта. В некоторых вариантах осуществления введение антитела не приводит к снижению объема гиппокампа субъекта.

В некоторых вариантах осуществления антитела, способы, схемы введения дозы и/или варианты применения по настоящему изобретению приводят к снижению или уменьшению уровней тау-белка в головном мозге человека. В некоторых вариантах осуществления антитела, способы, схемы введения дозы и/или варианты применения по настоящему изобретению приводят к снижению или уменьшению уровней тау-белка в плазме крови у пациента, имеющего заболевание, характеризующееся наличием бляшек Аβ. В некоторых вариантах осуществления антитела, способы, схемы введения дозы и/или варианты применения по настоящему изобретению приводят к снижению или уменьшению уровней P-tau 217 у пациента, имеющего заболевание, характеризующееся наличием бляшек Аβ. В некоторых вариантах осуществления антитела, способы, схемы введения дозы и/или варианты применения по настоящему изобретению приводят к быстрому и продолжительному снижению уровней P-tau 217 у пациента, имеющего заболевание, характеризующееся наличием бляшек Аβ. В некоторых вариантах осуществления уровни P-tau 217 снижаются на от около 5% до около 40% по сравнению с исходным уровнем. В некоторых вариантах осуществления уровни P-tau 217 снижаются на от около 10% до около 30% по сравнению с исходным уровнем. В некоторых вариантах осуществления уровни P-tau 217 снижаются на от около 20% до около 30% по сравнению с исходным уровнем. В некоторых вариантах осуществления уровни P-tau 217 снижаются на от около 25% до около 30% по сравнению с исходным уровнем. В некоторых вариантах осуществления уровни P-tau 217 снижаются на 5%, 10%, 15%, 20%, 24%, 25%, 29%, 30%, 35% или 40% по сравнению с исходным уровнем. В некоторых вариантах осуществления уровни P-tau 217 снижаются на от около 5% до около 40% по сравнению с исходным уровнем после лечения антителом к N3pG. В некоторых вариантах осуществления уровни P-tau 217 снижаются на от около 10% до около 30% по сравнению с исходным уровнем после лечения антителом к N3pG. В некоторых вариантах осуществления уровни P-tau 217 снижаются на от около 20% до около 30% по сравнению с исходным уровнем после лечения антителом к N3pG. В некоторых вариантах осуществления уровни P-tau 217 снижаются на от около 25% до около 30% по сравнению с исходным уровнем после лечения антителом к N3pG. В некоторых вариантах осуществления уровни P-tau 217 снижаются на 5%, 10%, 15%, 20%, 24%, 25%, 29%, 30%, 35% или 40% по сравнению с исходным уровнем после лечения антителом к N3pG. В некоторых вариантах осуществления уровни P-tau 217 снижаются на от около 5% до около 40% по сравнению с исходным уровнем в одной или более временных точках во время или после лечения

антителом к N3pG по настоящему изобретению.

В некоторых вариантах осуществления антитела, способы, схемы введения дозы и/или варианты применения по настоящему изобретению приводят к снижению или уменьшению уровней легких цепей нейрофиламента (NfL) в головном мозге пациента, имеющего заболевание, характеризующееся наличием бляшек A β . В некоторых вариантах осуществления уровни NfL снижаются на от около 1% до около 20% по сравнению с плацебо. В некоторых вариантах осуществления уровни NfL снижаются на от около 5% до около 15% по сравнению с плацебо. В некоторых вариантах осуществления уровни NfL снижаются на от около 10% до около 15% по сравнению с плацебо. В некоторых вариантах осуществления уровни NfL снижаются на 2%, 3%, 4%, 5%, 10%, 15% или 20% по сравнению с плацебо. В некоторых вариантах осуществления уровни NfL снижаются на от около 1% до около 20% по сравнению с плацебо после лечения антителом к N3pG. В некоторых вариантах осуществления уровни NfL снижаются на от около 5% до около 15% по сравнению с плацебо после лечения антителом к N3pG. В некоторых вариантах осуществления уровни NfL снижаются на от около 10% до около 15% по сравнению с плацебо после лечения антителом к N3pG. В некоторых вариантах осуществления уровни NfL снижаются на 2%, 3%, 4%, 5%, 10%, 15% или 20% по сравнению с плацебо после лечения антителом к N3pG. В некоторых вариантах осуществления уровни NfL снижаются на 2%, 3%, 4%, 5%, 10%, 15% или 20% по сравнению с плацебо после лечения антителом к N3pG. В некоторых вариантах осуществления уровни NfL снижаются на от около 1% до около 20% по сравнению с плацебо в одной или более временных точках во время или после лечения антителом к N3pG по настоящему изобретению.

В некоторых вариантах осуществления антитела, способы, схемы введения дозы и/или варианты применения по настоящему изобретению приводят к увеличению соотношения A β _{42/40} в плазме крови или спинномозговой жидкости (CSF) пациента, имеющего заболевание, характеризующееся наличием бляшек A β . В некоторых вариантах осуществления соотношение A β _{42/40} в плазме крови увеличивается на от около 1% до около 10% по сравнению с исходным уровнем. В некоторых вариантах осуществления соотношение A β _{42/40} в плазме крови увеличивается на от около 1% до около 5% по сравнению с исходным уровнем. В некоторых вариантах осуществления соотношение A β _{42/40} в плазме крови увеличивается на 1%, 2%, 3%, 4%, 5%, 6%, 7%, 8%, 9% или 10% по сравнению с исходным уровнем. В некоторых вариантах осуществления соотношение A β _{42/40} в плазме крови увеличивается на от около 1% до около 10% по сравнению с исходным уровнем после лечения антителом к N3pG. В некоторых вариантах осуществления соотношение A β _{42/40} в плазме крови увеличивается на от около 1% до

около 5% по сравнению с исходным уровнем после лечения антителом к N3pG. В некоторых вариантах осуществления соотношение $A\beta_{42/40}$ в плазме крови увеличивается на 1%, 2%, 3%, 4%, 5%, 6%, 7%, 8%, 9% или 10% по сравнению с исходным уровнем после лечения антителом к N3pG. В некоторых вариантах осуществления соотношение $A\beta_{42/40}$ в плазме крови увеличивается на от около 1% до около 10% по сравнению с исходным уровнем в одной или более временных точек во время или после лечения антителом к N3pG по настоящему изобретению.

В некоторых вариантах осуществления антитела, способы, схемы введения дозы и/или варианты применения по настоящему изобретению приводят к уменьшению или снижению уровня глиального фибриллярного кислого белка (GFAP) в крови пациента, имеющего заболевание, характеризующееся наличием бляшек $A\beta$. В некоторых вариантах осуществления уровни GFAP снижаются на от около 5% до около 40% по сравнению с исходным уровнем. В некоторых вариантах осуществления уровни GFAP снижаются на от около 10% до около 30% по сравнению с исходным уровнем. В некоторых вариантах осуществления уровни GFAP снижаются на от около 10% до около 20% по сравнению с исходным уровнем. В некоторых вариантах осуществления уровни GFAP снижаются на от около 10% до около 15% по сравнению с исходным уровнем. В некоторых вариантах осуществления уровни GFAP снижаются на 5%, 10%, 12%, 15%, 20%, 24%, 25%, 29%, 30%, 35% или 40% по сравнению с исходным уровнем. В некоторых вариантах осуществления уровни GFAP снижаются на от около 5% до около 40% по сравнению с исходным уровнем после лечения антителом к N3pG. В некоторых вариантах осуществления уровни GFAP снижаются на от около 10% до около 30% по сравнению с исходным уровнем после лечения антителом к N3pG. В некоторых вариантах осуществления уровни GFAP снижаются на от около 10% до около 20% по сравнению с исходным уровнем после лечения антителом к N3pG. В некоторых вариантах осуществления уровни GFAP снижаются на от около 10% до около 15% по сравнению с исходным уровнем после лечения антителом к N3pG. В некоторых вариантах осуществления уровни GFAP снижаются на 5%, 10%, 12%, 15%, 20%, 24%, 25%, 29%, 30%, 35% или 40% по сравнению с исходным уровнем после лечения антителом к N3pG. В некоторых вариантах осуществления уровни GFAP снижаются на от около 5% до около 40% по сравнению с исходным уровнем в одной или более временных точках во время или после лечения антителом к N3pG по настоящему изобретению. В некоторых вариантах осуществления уровни GFAP снижаются на от около 5% до около 30% по сравнению с исходным уровнем в одной или более временных точках во время или после лечения антителом к N3pG по настоящему изобретению. В некоторых вариантах

осуществления уровни GFAP снижаются на от около 5% до около 20% по сравнению с исходным уровнем в одной или более временных точках во время или после лечения антителом к N3pG по настоящему изобретению. В некоторых вариантах осуществления уровни GFAP снижаются на от около 5% до около 15% по сравнению с исходным уровнем в одной или более временных точках во время или после лечения антителом к N3pG по настоящему изобретению. В некоторых вариантах осуществления уровни GFAP снижаются на 5%, 10%, 14%, 15%, 20%, 25%, 30%, 35% или 40% по сравнению с исходным уровнем в одной или более временных точках во время или после лечения антителом к N3pG по настоящему изобретению.

В некоторых вариантах осуществления антитело по настоящему изобретению можно вводить одновременно, отдельно или в последовательной комбинации с эффективным количеством симптоматического средства для лечения болезни Альцгеймера. Симптоматические средства могут быть выбраны из ингибиторов холинэстеразы (ChEI) и/или частичных антагонистов *N*-метил-D-аспартата (NMDA). В предпочтительном варианте осуществления средство представляет собой ChEI. В другом предпочтительном варианте осуществления средство представляет собой антагонист NMDA или комбинированное средство, содержащее антагонист ChEI и NMDA.

В некоторых вариантах осуществления схема введения дозы или способы, описанные в данном документе, включают стадию введения пациенту-человеку соланезумаба или антитела, содержащего участки соланезумаба. В некоторых вариантах осуществления антитело к N3pGlu A β вводят одновременно, отдельно или в последовательной комбинации с эффективным количеством антитела, имеющего легкую цепь SEQ ID NO: 15. В некоторых вариантах осуществления антитело к N3pGlu A β вводят одновременно, отдельно или в последовательной комбинации с эффективным количеством антитела, имеющего тяжелую цепь SEQ ID NO: 16. В некоторых вариантах осуществления антитело к N3pGlu A β вводят одновременно, отдельно или в последовательной комбинации с эффективным количеством антитела, имеющего две тяжелые цепи SEQ ID NO: 16 и две легкие цепи SEQ ID NO: 15. В некоторых вариантах осуществления антитело к N3pGlu A β по настоящему изобретению можно вводить одновременно, отдельно или в последовательной комбинации с эффективным количеством соланезумаба.

Дополнительную информацию о соланезумабе, включая его последовательности CDR, последовательности LCVR, HCVR, а также способы его получения и применения, можно найти в следующих патентных документах, которые включены тем самым посредством ссылки во всей своей полноте:

- патент США № 7195761

- публикация заявки на патент № 20060039906
- патент США № 7892545
- патент США № 8591894
- патент США № 7771722
- публикация заявки на патент № 20070190046.

Информация о применении соланезумаба в комбинации с другими антителами содержится в публикации заявки на патент США № 201903824, которая включена тем самым посредством ссылки во всей своей полноте.

В некоторых вариантах осуществления соланезумаб или антитело, содержащее участки соланезумаба, вводят субъекту-человеку для поддержания уровней бета-амилоида в пределах нормального диапазона. В вариантах осуществления соланезумаб или антитело, содержащее участки соланезумаба, вводят субъекту-человеку для предупреждения увеличения уровней амилоидных бляшек. В вариантах осуществления соланезумаб или антитело, содержащее участки соланезумаба, вводят субъекту-человеку для снижения скорости увеличения уровней амилоидных бляшек.

В некоторых вариантах осуществления субъекту-человеку можно вводить дозу(ы) или назначать схемы введения дозы антитела к N3pGlu A β , как описано в данном документе, в комбинации с дозой(ами) или схемами введения дозы соланезумаба или антитела, содержащего участки соланезумаба. В некоторых вариантах осуществления доза соланезумаба составляет 400 мг один раз в 4 недели, 800 мг один раз в 4 недели, 1200 мг один раз в 4 недели или 1600 мг один раз в 4 недели. В некоторых вариантах осуществления схема введения дозы соланезумаба включает начальную дозу 400 мг и либо поддерживающую дозу 400 мг для пациента, либо подбор дозы до 800 мг один раз в 4 недели, либо повышение дозы до 1200 мг один раз в 4 недели, либо повышение дозы до 1600 мг с течением времени. Другие варианты осуществления могут включать введение начальной дозы 1600 мг, а затем поддержание этой дозы или подбор до 400 мг, 800 мг или 1200 мг. Специалистам в данной области техники будет понятно, как повышать или снижать дозу или поддерживать пациента на определенной дозе (и сроки, ассоциированные с внесением изменения в дозу).

В некоторых вариантах осуществления введение соланезумаба вызывает снижение уровня растворимого A β , доступного в головном мозге. Это снижение можно измерять через около 4 недели, около 8 недель, около 12 недель, около 16 недель, около 20 недель, около 24 недели, около 28 недель, около 32 недели, около 36 недель, около 40 недель, около 44 недели, около 48 недель, около 52 недели, около 56 недель, около 60 недель, около 64 недели, около 68 недель, около 72 недели или около 80 недель.

В некоторых вариантах осуществления введение соланезумаба приводит к снижению концентрации растворимого Аβ на 5%. В других вариантах осуществления введение соланезумаба приводит к снижению концентрации растворимого Аβ на 10%. В других вариантах осуществления введение соланезумаба приводит к снижению концентрации растворимого Аβ на 15%. В других вариантах осуществления введение соланезумаба приводит к снижению концентрации растворимого Аβ на 20%. В других вариантах осуществления введение соланезумаба приводит к снижению концентрации растворимого Аβ на 25%. В других вариантах осуществления введение соланезумаба приводит к снижению концентрации растворимого Аβ на 30%. В других вариантах осуществления введение соланезумаба приводит к снижению концентрации растворимого Аβ на 35%. В других вариантах осуществления введение соланезумаба приводит к снижению концентрации растворимого Аβ на 40%. В других вариантах осуществления введение соланезумаба приводит к снижению концентрации растворимого Аβ на 45%. В других вариантах осуществления введение соланезумаба приводит к снижению концентрации растворимого Аβ на более 50%. Специалистам в данной области техники будет понятно, как измерять концентрацию растворимого Аβ. См. *Siemers et al.*, “Safety and Changes in Plasma and Cerebrospinal Fluid Amyloid β After a Single Administration of an Amyloid β Monoclonal Antibody in Subjects with Alzheimer Disease.” *Clinical Neuropharmacology* 33.2 (2010): 67-73, и *Farlow et al.*, “Safety and Biomarker Effects of Solanezumab in Patients with Alzheimer’s Disease,” *Alzheimer’s & Dementia* 8.4 (2012): 261-271, каждая из которых тем самым включена посредством ссылки во всей своей полноте.

Специалистам в данной области техники будет понятно, что изменение дозы соланезумаба или другого антитела может основываться на различных факторах, включая ПЭТ-сканирования, клинические наблюдения, выполнение пациентом различных «тестов» и т.д.

В некоторых вариантах осуществления заболевание, характеризующееся отложением Аβ в головном мозге субъекта, выбрано из доклинической болезни Альцгеймера, клинической AD, продромальной AD, AD легкой степени, AD умеренной степени, AD тяжелой степени, синдрома Дауна, клинической церебральной амилоидной ангиопатии или доклинической церебральной амилоидной ангиопатии. В некоторых вариантах осуществления субъект представляет собой пациента с ранней симптоматической AD. В некоторых вариантах осуществления субъект имеет продромальную AD и легкую деменцию вследствие AD.

Настоящее изобретение включает использование биомаркеров заболевания, характеризующегося наличием бляшек А β в головном мозге субъекта-человека, включая болезнь Альцгеймера. Такие биомаркеры включают, например, отложения амилоида, амилоидные бляшки, А β в CSF, А β в плазме крови, отложение тау-белка в головном мозге, тау-белка в плазме крови или тау-белка в спинномозговой жидкости и их использование при скрининге, диагностике, лечении или предупреждении. Неограничивающие потенциальные варианты применения таких биомаркеров включают 1) идентификацию субъектов, которые предрасположены к поражению, или тех, кто находится на «доклинических» стадиях заболевания; 2) снижение гетерогенности заболевания в клинических испытаниях или эпидемиологических исследованиях; 3) отражение естественного течения заболевания, охватывающего фазы индукции, латентности и обнаружения; и 4) целевые субъекты для клинического испытания или для лечения/предупреждения заболевания.

В некоторых вариантах осуществления биомаркеры можно использовать для оценки возможности лечения субъекта с использованием антител, схемы введения дозы или способов, описанных в данном документе. В некоторых вариантах осуществления биомаркеры можно использовать для оценки того, можно ли предупредить заболевание (как описано в данном документе) у субъекта с помощью антител, схемы введения дозы или способов, описанных в данном документе. В некоторых вариантах осуществления биомаркеры можно использовать для оценки того, отвечает ли субъект на лечение или предупреждение заболевания (как описано в данном документе) с использованием антител, схемы введения дозы или способов, описанных в данном документе. В некоторых вариантах осуществления биомаркеры можно использовать для стратификации или классификации субъектов по группам и для определения того, какая группа субъектов отвечает на лечение/предупреждение заболеваний (как описано в данном документе) с использованием антител, схемы введения дозы или способов, описанных в данном документе. В некоторых вариантах осуществления биомаркеры можно использовать для оценки состояния заболевания субъекта и/или продолжительности введения субъекту антител или их доз, как описано в данном документе.

В некоторых вариантах осуществления субъект имеет генетическую мутацию, которая вызывает аутосомно-доминантную болезнь Альцгеймера, или имеет более высокий риск развития болезни Альцгеймера в силу наличия одного или двух аллелей *APOE4*. В конкретных вариантах осуществления субъект является носителем одного или двух аллелей *APOE4*, т.е. пациент является гетерозиготным или гомозиготным.

В некоторых вариантах осуществления субъект имеет исходный балл MMSE (краткое

исследование психического состояния) от 20 до 28 до введения антитела к N3pGlu A β .

В некоторых вариантах осуществления субъект имеет низкую или умеренную нагрузку тау-белка или имеет, как было определено, низкую или умеренную нагрузку тау-белка. Субъект имеет низкую или умеренную нагрузку тау-белка, если нагрузка тау-белка, как измеряется с помощью ПЭТ-визуализации головного мозга (с использованием, например, ^{18}F флортауципира), составляет от $\geq 1,10$ стандартизированного коэффициента поглощения (SUVr) до $\leq 1,46$ SUVr. В некоторых вариантах осуществления субъект имеет низкую или умеренную нагрузку тау-белка или имеет, как было определено, низкую или умеренную нагрузку тау-белка и несет один или два аллеля *APOE4*.

В некоторых вариантах осуществления субъект имеет очень низкую нагрузку тау-белка или имеет, как было определено, очень низкую нагрузку тау-белка. Субъект имеет очень низкую нагрузку тау-белка, если нагрузка тау-белка, как измеряется с помощью ПЭТ-визуализации головного мозга (с использованием, например, ^{18}F флортауципира), составляет менее 1,10 SUVr. В некоторых вариантах осуществления субъект имеет очень низкую нагрузку тау-белка или имеет, как было определено, очень низкую нагрузку тау-белка и несет один или два аллеля *APOE4*.

В некоторых вариантах осуществления субъект имеет очень низкую или умеренную нагрузку тау-белка или имеет, как было определено, очень низкую или умеренную нагрузку тау-белка. Субъект имеет очень низкую или умеренную нагрузку тау-белка, если нагрузка тау-белка, как измеряется с помощью ПЭТ-визуализации головного мозга (с использованием, например, ^{18}F флортауципира), составляет $\leq 1,46$ SUVr. В некоторых вариантах осуществления субъект имеет очень низкую или умеренную нагрузку тау-белка или имеет, как было определено, очень низкую или умеренную нагрузку тау-белка и несет один или два аллеля *APOE4*.

В некоторых вариантах осуществления субъект не имеет высокую нагрузку тау-белка или не имеет, как было определено, высокую нагрузку тау-белка. В некоторых вариантах осуществления субъект-человек имеет высокую нагрузку тау-белка, если нагрузка тау-белка, как измеряется с помощью ПЭТ-визуализации головного мозга (с использованием, например, ^{18}F флортауципира), составляет более 1,46 SUVr. В некоторых вариантах осуществления субъекту с высокой нагрузкой тау-белка не вводят антитела по настоящему изобретению. В некоторых вариантах осуществления субъект не имеет высокую нагрузку тау-белка или не имеет, как было определено, высокую нагрузку тау-белка и несет один или два аллеля *APOE4*.

В некоторых вариантах осуществления антитело к N3pGlu A β , схема введения дозы или способ, описанные в настоящем изобретении, эффективны у субъектов-людей,

имеющих очень низкую или умеренную нагрузку тау-белка. В некоторых вариантах осуществления антитело к N3pGlu A β , схема введения дозы или способ, описанные в настоящем изобретении, эффективны у субъектов-людей, имеющих низкую или умеренную нагрузку тау-белка. В некоторых вариантах осуществления антитело по настоящему изобретению является наиболее эффективным у субъектов-людей, имеющих уровень тау-белка, который i) меньше или равен около 1,14 SUV_T или составляет ii) от около 1,14 SUV_T до около 1,27 SUV_T. В некоторых вариантах осуществления антитело к N3pGlu A β , схема введения дозы или способ, описанные в настоящем изобретении, эффективны у субъектов-людей независимо от их уровней тау-белка.

В некоторых вариантах осуществления антитело к N3pGlu A β , схема введения дозы или способ, описанные в настоящем изобретении, эффективны у субъектов-людей, имеющих очень низкую или умеренную нагрузку тау-белка и несущих один или два аллеля *APOE4*. В некоторых вариантах осуществления антитело к N3pGlu A β , схема введения дозы или способ, описанные в настоящем изобретении, эффективны у субъектов-людей, имеющих низкую или умеренную нагрузку тау-белка и несущих один или два аллеля *APOE4*. В некоторых вариантах осуществления антитело по настоящему изобретению является наиболее эффективным у субъектов-людей, несущих один или два аллеля *APOE4* и имеющих уровень тау-белка, который i) меньше или равен около 1,14 SUV_T или составляет ii) от около 1,14 SUV_T до около 1,27 SUV_T.

В некоторых вариантах осуществления способы по настоящему изобретению таковы, что уровень бляшек A β в головном мозге субъекта поддерживается при нормальных уровнях в течение по меньшей мере 52 недель после завершения введения второй дозы.

Уровень тау-белка у субъекта-человека можно определить с помощью методик и способов, знакомых врачу, проводящему диагностику, или специалисту в данной области техники. В некоторых вариантах осуществления субъект-человек, который страдает от заболевания, характеризующегося наличием бета-амилоидных бляшек, определяется как такой, который имеет очень низкий или умеренный уровень тау-белка, низкий или умеренный уровень тау-белка или не имеет высокого уровня тау-белка с использованием методик и способов, известных врачу, проводящему диагностику, или специалисту в данной области техники. В некоторых вариантах осуществления такие способы также можно использовать для предварительного скрининга, скрининга, диагностики, оценки повышения или снижения содержания тау-белка в головном мозге и/или для оценки прогресса, достигнутого в лечении или предупреждении заболеваний, описанных в данном документе. В некоторых вариантах осуществления способы также можно использовать для стратификации субъектов по группам и/или для определения того, какая

группа субъектов отвечает на лечение/предупреждение заболевания (как описано в данном документе) с использованием антител, схемы введения дозы или способов, описанных в данном документе. В некоторых вариантах осуществления способы или методики, используемые для определения/обнаружения уровня тау-белка у субъекта-человека, можно использовать для предварительного скрининга или скрининга субъектов и определения того, какие субъекты отвечают на лечение/предупреждение заболевания (как описано в данном документе) с использованием антител, схем введения дозы или способов, описанных в данном документе.

В некоторых вариантах осуществления уровень тау-белка у субъекта-человека можно определить с использованием методик или способов, которые, например, обнаруживают или количественно определяют i) отложение тау-белка в головном мозге, ii) тау-белка в плазме крови или iii) тау-белка в спинномозговой жидкости. В некоторых вариантах осуществления тау-нагрузку в головном мозге, тау-нагрузку в плазме крови или тау-нагрузку в спинномозговой жидкости можно использовать для стратификации субъектов по группам и для определения того, какая группа субъектов отвечает на лечение/предупреждение заболеваний (как описано в данном документе) с использованием антител, схемы введения дозы или способов, описанных в данном документе.

Уровни тау-белка в головном мозге субъекта-человека можно определить с помощью таких способов, как визуализация тау-белка с помощью радиоактивно меченых соединений для ПЭТ (Leuzy *et al.*, “Diagnostic Performance of RO948 F18 Tau Positron Emission Tomography in the Differentiation of Alzheimer Disease from Other Neurodegenerative Disorders,” *JAMA Neurology* 77.8:955-965 (2020); Ossenkoppele *et al.*, “Discriminative Accuracy of F18-flortaucipir Positron Emission Tomography for Alzheimer Disease vs Other Neurodegenerative Disorders,” *JAMA* 320, 1151-1162, doi:10.1001/jama.2018.12917 (2018), которые включены тем самым посредством ссылки во всей своей полноте.

В некоторых вариантах осуществления для целей настоящего изобретения можно использовать биомаркер F18-флортауципир, который представляет собой лиганд ПЭТ. ПЭТ-изображения тау-белка могут быть, например, количественно оценены для оценки SUVr (стандартизированного коэффициента поглощения) с помощью опубликованных способов (Pontecorvo *et al.*, “A Multicentre Longitudinal Study of Flortaucipir (¹⁸F) in Normal Ageing, Mild Cognitive Impairment and Alzheimer's Disease Dementia,” *Brain* 142:1723-35 (2019); Devous *et al.*, “Test–Retest Reproducibility for the Tau PET Imaging Agent Flortaucipir F18,” *Journal of Nuclear Medicine* 59:937-43 (2018); Southekal *et al.*, “Flortaucipir F18

Quantitation Using Parametric Estimation of Reference Signal Intensity,” *J. Nucl. Med.* 59:944-51 (2018), которые тем самым включены в данный документ посредством ссылки во всей своей полноте) и/или для визуальной оценки пациентов, например, для определения того, имеет ли пациент паттерн AD (Fleisher *et al.*, “Positron Emission Tomography Imaging With F18-flortaucipir and Postmortem Assessment of Alzheimer Disease Neuropathologic Changes,” *JAMA Neurology* 77:829-39 (2020), которая тем самым включена посредством ссылки во всей своей полноте). Более низкие значения SUVr указывают на меньшую нагрузку тау-белка, тогда как более высокие значения SUVr указывают на более высокую нагрузку тау-белка. В варианте осуществления количественная оценка с помощью сканирования с использованием флортауципира выполняется с помощью автоматизированного конвейера обработки изображений, как описано в Southekal *et al.*, “Flortaucipir F18 Quantitation Using Parametric Estimation of Reference Signal Intensity,” *J. Nucl. Med.* 59:944–951 (2018), которая тем самым включена посредством ссылки во всей своей полноте. В некоторых вариантах осуществления импульсы в пределах конкретной целевой области головного мозга, представляющей интерес (например, многоблочный барицентрический дискриминантный анализ или MUBADA, см. Devous *et al.*, “Test-Retest Reproducibility for the Tau PET Imaging Agent Flortaucipir F18,” *J. Nucl. Med.* 59:937–943 (2018), которая тем самым включена посредством ссылки во всей своей полноте) сравнивают с эталонной областью, где эталонной областью является, например, весь мозжечок (wholeCere), GM мозжечка (cereCrus), белое вещество на основе атланта (atlasWM), специфическое в отношении субъекта WM (ssWM, например, с использованием параметрической оценки интенсивности эталонного сигнала (PERSI), см. Southekal *et al.*, “Flortaucipir F18 Quantitation Using Parametric Estimation of Reference Signal Intensity,” *J. Nucl. Med.* 59:944–951 (2018), которая тем самым включена в данный документ посредством ссылки во всей своей полноте). Предпочтительным способом определения содержания тау-белка является количественный анализ, представленный в виде стандартизированного коэффициента поглощения (SUVr), который представляет количество в пределах конкретной интересующей целевой области в головном мозге (например, MUBADA) по сравнению с эталонной областью (например, с использованием PERSI).

В некоторых вариантах осуществления фосфорилированный тау-белок (P-тау; фосфорилированный по треонину 181 или 217) можно использовать для измерения нагруженности/нагрузки тау-белка в целях настоящего изобретения (Barthelemy *et al.*, “Cerebrospinal Fluid Phospho-tau T217 Outperforms T181 as a Biomarker for the Differential Diagnosis of Alzheimer's Disease and PET Amyloid-positive Patient Identification,” *Alzheimer's Res. Ther.* 12, 26, doi:10.1186/s13195-020-00596-4 (2020); Mattsson *et al.*, “A β Deposition is

Associated with Increases in Soluble and Phosphorylated Tau that Precede a Positive Tau PET in Alzheimer's Disease," *Science Advances* 6, eaaz2387 (2020), которые тем самым включены посредством ссылки во всей своей полноте). В конкретном варианте осуществления антитела, направленные против тау-белка человека, фосфорилированного по треонину в остатке 217, можно использовать для измерения нагруженности/нагрузки тау-белка у субъекта в целях настоящего изобретения (см. публикацию международной заявки на патент № WO 2020/242963, которая включена посредством ссылки во всей своей полноте). Настоящее изобретение включает в некоторых вариантах осуществления применение антител к тау-белку, раскрытых в WO 2020/242963, для измерения нагруженности/нагрузки тау-белка у субъекта. Антитела к тау-белку, раскрытые в WO 2020/242963, направлены против изоформ тау-белка человека, экспрессируемых в ЦНС (например, распознающие изоформы тау-белка человека, экспрессируемые в ЦНС, и не распознающие изоформы тау-белка человека, экспрессируемые исключительно вне ЦНС). Такие антитела против изоформ тау-белка человека, экспрессируемых в ЦНС, можно использовать в способе идентификации/выбора пациента как одного или нескольких из: (i) имеющих заболевание, описанное в данном документе; (ii) подверженных риску заболевания, описанного в данном документе; (iii) нуждающихся в лечении заболевания, раскрытого в данном документе; или (iv) нуждающихся в неврологической визуализации.

В некоторых вариантах осуществления субъект является положительным в отношении амилоидных бляшек, когда амилоид обнаруживается в головном мозге с помощью таких способов, как визуализация амилоида с помощью радиоактивно меченых соединений для ПЭТ или с помощью диагностики, которая обнаруживает А β или биомаркер для А β . Иллюстративные способы, которые можно использовать в настоящем изобретении для измерения нагруженности/нагрузки амилоида в головном мозге, включают, например, флорбетапир (Carpenter, *et al.*, "The Use of the Exploratory IND in the Evaluation and Development of ^{18}F -PET Radiopharmaceuticals for Amyloid Imaging in the Brain: A Review of One Company's Experience," *The Quarterly Journal of Nuclear Medicine and Molecular Imaging* 53.4:387 (2009), которая тем самым включена в данный документ посредством ссылки во всей своей полноте); флорбетабен (Syed *et al.*, "[^{18}F]Florbetaben: A Review in β -Amyloid PET Imaging in Cognitive Impairment," *CNS Drugs* 29, 605–613 (2015), которая тем самым включена в данный документ посредством ссылки во всей своей полноте); и флутеметамол (Heurling *et al.*, "Imaging β -amyloid Using [^{18}F] Flutemetamol Positron Emission Tomography: From Dosimetry to Clinical Diagnosis," *European Journal of Nuclear Medicine and Molecular Imaging* 43.2: 362-373 (2016), которая тем самым включена посредством ссылки во всей своей полноте).

F18-флорбетапир может обеспечить качественное и количественное измерение количества бляшек в головном мозге у пациентов, в том числе у пациентов с продромальной AD или легкой деменцией при AD. Например, отсутствие значимого сигнала F18-флорбетапира при визуальном считывании указывает на то, что у пациентов с клиническими проявлениями когнитивных нарушений амилоидные бляшки отсутствуют или являются редкими. Таким образом, F18-флорбетапир также обеспечивает подтверждение амилоидной патологии (см., например, Clark, *et al.*, “Use of Florbetapir-PET for Imaging β -amyloid Pathology,” *JAMA* 305.3: 275-283 (2011), которая тем самым включена посредством ссылки во всей своей полноте). ПЭТ с использованием F18-флорбетапира также обеспечивает количественную оценку фибриллярных амилоидных бляшек в головном мозге и, в некоторых вариантах осуществления может быть использована для оценки снижения содержания амилоидных бляшек в головном мозге с помощью антител по настоящему изобретению. Способы на основе F18-флорбетапира также могут быть автоматизированы (см., например, Joshi, *et al.*, “A Semiautomated Method for Quantification of F 18 Florbetapir PET Images,” *J. Nuclear Medicine* 56.11: 1736-1741 (2015), которая тем самым включена посредством ссылки во всей своей полноте).

Визуализация амилоида с помощью радиоактивно меченых соединений для ПЭТ также может быть использована для определения снижения или повышения отложения A β в головном мозге пациента (например, для расчета процента снижения отложения A β после лечения или для оценки прогрессирования AD). Специалист в данной области техники может сопоставить значения стандартизированного коэффициента поглощения (SUV_T), полученные при визуализации амилоида (с помощью радиоактивно меченых соединений для ПЭТ), для расчета % снижения отложений A β в головном мозге пациента до и после лечения. Значения SUV_T могут быть преобразованы в стандартизированные сентилоидные единицы, где 100 представляет собой среднее значение для AD, а 0 представляет собой среднее значение для молодых контролей, что позволяет сравнивать ПЭТ-индикаторы амилоида и рассчитывать снижение в соответствии с сентилоидными единицами (Klunk *et al.*, “The Centiloid Project: Standardizing Quantitative Amyloid Plaque Estimation by PET,” *Alzheimer's & Dementia* 11.1: 1-15 (2015), и Navitsky *et al.*, “Standardization of Amyloid Quantitation with Florbetapir Standardized Uptake Value Ratios to the Centiloid Scale,” *Alzheimer's & Dementia* 14.12: 1565-1571 (2018), которые тем самым включены посредством ссылки во всей своей полноте). В некоторых вариантах осуществления изменение отложения амилоидных бляшек в головном мозге по сравнению с исходным уровнем измеряют с помощью ПЭТ-сканирования с использованием F18-флорбетапира.

Анализ β -амилоида в спинномозговой жидкости или плазме крови также можно

использовать для измерения нагруженности/нагрузки амилоида для целей настоящего изобретения. Например, Аβ42 можно использовать для измерения уровня амилоида в головном мозге (Palmqvist, S. *et al.*, “Accuracy of Brain Amyloid Detection in Clinical Practice Using Cerebrospinal Fluid Beta-amyloid 42: a Cross-validation Study Against Amyloid Positron Emission Tomography. *JAMA Neurol* 71, 1282-1289 (2014), которая тем самым включена посредством ссылки во всей своей полноте). В некоторых вариантах осуществления соотношение Аβ42/Аβ40 или Аβ42/Аβ38 может быть использовано в качестве биомаркера для бета-амилоида (Janelidze *et al.*, “CSF Abeta42/Abeta40 and Abeta42/Abeta38 Ratios: Better Diagnostic Markers of Alzheimer Disease,” *Ann Clin Transl Neurol* 3, 154-165 (2016), которая тем самым включена посредством ссылки во всей своей полноте).

В некоторых вариантах осуществления отложившиеся в головном мозге амилоидные бляшки или Аβ в CSF или плазме крови можно использовать для стратификации субъектов на группы и для идентификации того, какая группа субъектов отвечает на лечение/предупреждение заболевания (как описано в данном документе) с использованием антител, схемы введения дозы или способов, описанных в данном документе.

Используемые в данном документе термины «антитело к N3pGlu Аβ», «антитело к N3pG» или «антитело к N3pE», используемые взаимозаменяемо, относятся к антителу, которое преимущественно связывается с N3pGlu Аβ свыше Аβ1-40 или Аβ1-42. Специалисту в данной области техники будет понятно и он признает, что «антитело к N3pGlu Аβ» и несколько специфических антител, включая «hE8L», «B12L» и «R17L», идентифицированы и раскрыты (наряду со способами получения и применения таких антител) в патенте США № 8679498 В2 (который тем самым включен посредством ссылки во всей своей полноте). См., например, таблицу 1 патента США № 8679498 В2. Каждое из антител, раскрытых в патенте США № 8679498 В2, включая антитела «hE8L», «B12L» и «R17L», можно использовать в качестве антитела к N3pGlu Аβ по настоящему изобретению или вместо антитела к N3pGlu Аβ, описанных в различных аспектах настоящего изобретения. Другие репрезентативные молекулы антител к N3pGlu Аβ включают без ограничения антитела, раскрытые в патенте США № 8961972; патенте США № 10647759; патенте США №9944696; WO 2010/009987A2; WO 2011/151076A2; WO 2012/136552A1 и их эквивалентах, например, согласно 35 USC 112(f).

Специалисту в данной области техники будет понятно и он признает, что «антитело к N3pGlu Аβ» и несколько специфических антител идентифицированы и раскрыты (наряду со способами получения и применения таких антител) в патенте США № 8961972

(который тем самым включен посредством ссылки во всей своей полноте); патенте США № 10647759 (который тем самым включен посредством ссылки во всей своей полноте); и патенте США № 9944696 (который тем самым включен посредством ссылки во всей своей полноте). Любое из антител к N3pGlu Aβ, раскрытых в патентах США № 8961972; 9944696; и 10647759 могут быть использованы в качестве антитела к N3pGlu Aβ по настоящему изобретению или вместо антител к N3pGlu Aβ, описанных в различных аспектах настоящего изобретения.

Специалисту в данной области техники будет понятно и он признает, что «антитело к N3pGlu Aβ» и несколько специфических антител, включая «антитело VI», «антитело VII», «антитело VIII» и «антитело IX», идентифицированы и раскрыты (вместе со способами получения и применения таких антител) в WO 2010/009987A2 (которая тем самым включена посредством ссылки во всей своей полноте). Каждое из этих четырех антител (например, «антитело VI», «антитело VII», «антитело VIII» и «антитело IX») можно использовать в качестве антитела к N3pGlu Aβ по настоящему изобретению или вместо антител к N3pGlu Aβ, описанных в различных аспектах настоящего изобретения.

Специалисту в данной области техники будет понятно и он признает, что «антитело к N3pGlu Aβ» и несколько специфических антител, включая «антитело X» и «антитело XI», идентифицированы и раскрыты (вместе со способами получения и применения таких антител) в WO 2011/151076A2 (которая тем самым включена посредством ссылки во всей своей полноте). Каждое из этих двух антител (например, «антитело X» и «антитело XI») можно использовать в качестве антитела к N3pGlu Aβ по настоящему изобретению или вместо антител к N3pGlu Aβ, описанных в различных аспектах настоящего изобретения.

Специалисту в данной области техники будет понятно и он признает, что «антитело к N3pGlu Aβ» и несколько специфических антител, включая «антитело XII» и «антитело XIII», идентифицированы и раскрыты (вместе со способами получения и применения указанных антител) в WO 2012/136552A1 (которая тем самым включена посредством ссылки во всей своей полноте). Каждое из этих двух антител (например, «антитело XII» и «антитело XIII») можно использовать в качестве антитела к N3pGlu Aβ по настоящему изобретению или вместо антител к N3pGlu Aβ, описанных в различных аспектах настоящего изобретения.

Используемый в данном документе термин «антитело» обозначает молекулу иммуноглобулина, содержащую две HC и две LC, связанные дисульфидными связями. Аминоконцевой участок каждой LC и HC содержит вариабельный участок, ответственный за распознавание антигена посредством определяющих комплементарность областей (CDR), содержащиеся в них. CDR перемежаются с областями, которые являются более

консервативными, называемыми каркасными областями. Назначение аминокислот доменам CDR в областях LCVR и HCVR антител по настоящему изобретению основано следующем: соглашении о нумерации по Kabat (Kabat, *et al.*, Ann. NY Acad. Sci. 190:382-93 (1971); Kabat *et al.*, Sequences of Proteins of Immunological Interest, Fifth Edition, U.S. Department of Health and Human Services, NIH Publication No. 91-3242 (1991)), и соглашении о нумерации по North (North *et al.*, A New Clustering of Antibody CDR Loop Conformations, Journal of Molecular Biology, 406:228-256 (2011)). Следуя описанному выше способу, определяли CDR антител по настоящему изобретению.

Антитела по настоящему изобретению представляют собой моноклональные антитела («mAb»). Моноклональные антитела могут быть получены, например, с помощью гибридных технологий, рекомбинантных технологий, технологий фагового дисплея, синтетических технологий, например, CDR-привития, или комбинаций таких или других технологий, известных в данной области техники. Моноклональные антитела по настоящему изобретению являются человеческими или гуманизированными. Гуманизированные антитела могут быть сконструированы таким образом, что они содержат одну или более человеческих каркасных областей (или по сути человеческих каркасных областей), окружающих CDR, полученные из отличного от человеческого антитела. Человеческие каркасные последовательности зародышевой линии можно получить в ImMunoGeneTics (INGT) через их веб-сайт, <http://imgt.cines.fr>, или из *The Immunoglobulin FactsBook* by Marie-Paule Lefranc and Gerard Lefranc, Academic 25 Press, 2001, ISBN 012441351. Методики получения человеческих или гуманизированных антител хорошо известны в данной области техники. В другом варианте осуществления настоящего изобретения антитело или кодирующая его нуклеиновая кислота представлены в выделенной форме. Используемый в данном документе термин «выделенный» относится к белку, пептиду или нуклеиновой кислоте, которые не обнаружены в природе и не содержат или по сути не содержат другие макромолекулярные вещества, обнаруженные в клеточном окружении. Термин «по сути не содержат», как используется в данном документе, означает, что представляющие интерес белок, пептид или нуклеиновая кислота содержат более 80% (в мольном отношении) макромолекулярных компонентов, предпочтительно более 90% и более предпочтительно более 95%.

Антитело к N3pGlu A β по настоящему изобретению вводят в виде фармацевтической композиции. Фармацевтическую композицию, содержащую антитело по данному изобретению, можно вводить субъекту с риском или проявлением заболеваний или нарушений, как описано в данном документе, парентеральными путями (например,

подкожным, внутривенным, внутрибрюшинным, внутримышечным). Подкожные и внутривенные пути являются предпочтительными. В некоторых вариантах осуществления антитело к N3pGlu A β вводят путем внутривенной инфузии.

Термины «лечение», «осуществление лечения» или «лечить» и тому подобное включают в себя сдерживание, замедление или остановку прогрессирования или тяжести существующего симптома, состояния, заболевания или нарушения у субъекта. Термин «субъект» относится к человеку.

Термин «предупреждение» означает профилактическое введение антитела по настоящему изобретению бессимптомному субъекту или субъекту с доклинической болезнью Альцгеймера для предупреждения начала или прогрессирования заболевания.

Термины «заболевание, характеризующееся отложением A β » или «заболевание, характеризующееся наличием бляшек A β » используются взаимозаменяемо и относятся к заболеванию, которое патологически характеризуется наличием бляшек A β в головном мозге или в сосудах головного мозга. Они включают в себя такие заболевания, как болезнь Альцгеймера, синдром Дауна и церебральная амилоидная ангиопатия. Клинический диагноз, стадия или прогрессирование болезни Альцгеймера могут быть легко определены лечащим диагностом или медицинским работником, таким как специалист в данной области, с использованием известных методик и путем наблюдения результатов. Это, как правило, включает в себя некоторую визуализацию бляшек в головном мозге, оценку психического или когнитивного состояния (например, шкала оценки клинической деменции – сумма ячеек (CDR-SB), краткое исследование психического состояния (MMSE) или когнитивная шкала оценки болезни Альцгеймера (ADAS-Cog)) или функциональную оценку (например, кооперативное исследование болезни Альцгеймера – шкала активности в повседневной жизни (ADCS-ADL)). Когнитивную и функциональную оценку можно использовать для определения изменений когнитивного состояния пациента (например, снижение когнитивных способностей) и функционирования (например, ухудшение функциональных способностей). «Клиническая болезнь Альцгеймера», как используется в данном документе, представляет собой диагностированную стадию болезни Альцгеймера. Она включает состояния, диагностированные как продромальная болезнь Альцгеймера, болезнь Альцгеймера легкой степени, болезнь Альцгеймера умеренной степени и болезнь Альцгеймера тяжелой степени. Термин «доклиническая болезнь Альцгеймера» представляет собой стадию, которая предшествует клинической болезни Альцгеймера, где измеримые изменения в биомаркерах (таких как уровни A β 42 CSF или отложенные бляшки в головном мозге, обнаруженные с помощью ПЭТ амилоида) указывают на самые ранние признаки у

пациента с патологией Альцгеймера, прогрессирующий до клинической болезни Альцгеймера. Обычно это происходит до того, как становятся заметны такие симптомы, как потеря памяти и спутанность сознания. Доклиническая болезнь Альцгеймера также включает досимптомных аутосомно-доминантных носителей, а также пациентов с повышенным риском развития AD в силу наличия одного или двух аллелей *APOE4*.

Снижение или замедление снижения когнитивных способностей могут быть измерены с помощью когнитивных оценок, таких как шкала оценки клинической деменции – сумма ячеек, краткое исследование психического состояния или когнитивная шкала оценки болезни Альцгеймера. Снижение или замедление снижения функциональных способностей можно измерить с помощью функциональных оценок, таких как ADCS-ADL.

Используемый в данном документе термин «мг/кг» означает количество в миллиграммах антитела или лекарственного средства, вводимого субъекту, исходя из массы его тела в килограммах. Доза вводится за один раз. Например, доза антитела 10 мг/кг для субъекта с массой тела 70 кг будет представлять собой однократную дозу антитела 700 мг, вводимую за одно введение. Аналогично, доза антитела 20 мг/кг для субъекта с массой тела 70 кг будет представлять собой дозу антитела 1400 мг, вводимую при однократном введении.

В некоторых вариантах осуществления каждую дозу антитела к N3pGlu A β вводят субъекту внутривенно в концентрации от около 4 мг/мл до около 10 мг/мл в течение по меньшей мере 30 минут. В некоторых вариантах осуществления 700 мг антитела к N3pGlu A β разбавляют для получения 40 мл разбавленного раствора, разбавленный раствор дополнительно разбавляют для достижения концентрации антитела от около 4 мг/мл до около 10 мг/мл, и разбавленный раствор вводят субъекту внутривенно в течение 30 минут. В некоторых вариантах осуществления 1400 мг антитела к N3pGlu A β разбавляют для получения 80 мл разбавленного раствора, разбавленный раствор дополнительно разбавляют для достижения концентрации антитела от около 4 мг/мл до около 10 мг/мл, и разбавленный раствор вводят субъекту внутривенно в течение 30 минут.

Используемый в данном документе субъект-человек имеет «очень низкую нагрузку тау-белка», если нагрузка тау-белка составляет менее 1,10 SUVr (<1,10 SUVr), определенная с использованием количественного анализа на основе ¹⁸F-фтортауципира, где количественный анализ относится к расчету SUVr, а SUVr представляет импульсы в пределах конкретного целевого представляющего интерес участка в головном мозге (многоблочный барицентрический дискриминантный анализ или MUBADA, см. Devous *et al*, “Test-Retest Reproducibility for the Tau PET Imaging Agent Flortaucipir F18,” *J. Nucl. Med.*

59:937–943 (2018)) при сравнении с эталонным участком (параметрическая оценка интенсивности эталонного сигнала или PERSI, см. Southekal *et al.*, “Flortaucipir F 18 Quantitation Using Parametric Estimation of Reference Signal Intensity,” *J. Nucl. Med.* 59:944–951 (2018)).

Используемый в данном документе субъект-человек имеет «очень низкую или умеренную нагрузку тау-белка», если нагрузка тау-белка составляет менее или равна 1,46 SUVr (т.е. $\leq 1,46$ SUVr), определенная с использованием количественного анализа на основе ^{18}F -фтортауципира, где количественный анализ относится к расчету SUVr, а SUVr представляет импульсы в пределах конкретного целевого представляющего интерес участка в головном мозге (MUBADA, см. Devous *et al.*, “Test-Retest Reproducibility for the Tau PET Imaging Agent Flortaucipir F18,” *J. Nucl. Med.* 59:937–943 (2018)) при сравнении с эталонным участком (PERSI, см. Southekal *et al.*, “Flortaucipir F 18 Quantitation Using Parametric Estimation of Reference Signal Intensity,” *J. Nucl. Med.* 59:944–951 (2018)).

Используемый в данном документе субъект-человек имеет «низкую или умеренную нагрузку тау-белка», если нагрузка тау-белка составляет от более или равна 1,46 (т.е. от $\geq 1,10$ SUVr до $\leq 1,46$ SUVr), определенная с использованием количественного анализа на основе ^{18}F -фтортауципира, где количественный анализ относится к расчету SUVr, а SUVr представляет импульсы в пределах конкретного целевого представляющего интерес участка в головном мозге (MUBADA, см. Devous *et al.*, “Test-Retest Reproducibility for the Tau PET Imaging Agent Flortaucipir F18,” *J. Nucl. Med.* 59:937–943 (2018)) при сравнении с эталонным участком (PERSI, см. Southekal *et al.*, “Flortaucipir F 18 Quantitation Using Parametric Estimation of Reference Signal Intensity,” *J. Nucl. Med.* 59:944–951 (2018)). «Низкую или умеренную нагрузку тау-белка» также можно назвать «промежуточной» нагрузкой тау-белка.

Используемый в данном документе субъект-человек имеет «высокую нагрузку тау-белка», если нагрузка тау-белка составляет более 1,46 SUVr (т.е. $> 1,46$ SUVr), определенная с использованием количественного анализа на основе ^{18}F -фтортауципира, где количественный анализ относится к расчету SUVr, а SUVr представляет импульсы в пределах конкретного целевого представляющего интерес участка в головном мозге (MUBADA, см. Devous *et al.*, “Test-Retest Reproducibility for the Tau PET Imaging Agent Flortaucipir F18,” *J. Nucl. Med.* 59:937–943 (2018)) при сравнении с эталонным участком (PERSI, см. Southekal *et al.*, “Flortaucipir F 18 Quantitation Using Parametric Estimation of Reference Signal Intensity,” *J. Nucl. Med.* 59:944–951 (2018)).

Используемая в данном документе ранняя симптоматическая болезнь Альцгеймера охватывает стадию слабого когнитивного нарушения при AD (также известную как

продромальная AD) и стадию легкой деменции при AD. Национальный институт старения и Ассоциация болезни Альцгеймера (NIA-AA) создали основу для определения болезни Альцгеймера (см. Jack *et al.*, “NIA-AA Research Framework: Toward a Biological Definition of Alzheimer’s Disease,” *Alzheimer’s & Dementia: The Journal of the Alzheimer’s Association* 14(4) 535-562 (2018), которая тем самым включена посредством ссылки во всей своей полноте).

Используемые в данном документе легкие когнитивные нарушения определяются как когнитивные способности ниже ожидаемого диапазона для этого индивидуума на основе всей доступной информации. Это может быть основано на клиническом суждении и/или результатах когнитивного теста. Когнитивные показатели обычно находятся в диапазоне нарушений/аномалий на основе популяционных норм, но это не требуется, если показатели ниже диапазона, ожидаемого для данного индивидуума. Помимо признаков когнитивных нарушений, также должны присутствовать признаки снижения когнитивных способностей по сравнению с исходным уровнем. Об этом может сообщать индивидуум или наблюдатель, или это может наблюдаться по изменениям при лонгитюдном когнитивном тестировании/поведенческих оценках или по их комбинации. На данной стадии индивидуум выполняет активность в повседневной жизни самостоятельно, но когнитивные сложности могут привести к обнаруживаемому, но умеренному функциональному влиянию на более сложные повседневные действия, о чем сообщается самостоятельно или подтверждается партнером по исследованию. Используемая в данном документе легкая деменция определяется как существенное прогрессирующее когнитивное нарушение, затрагивающее несколько доменов, и/или нейроповеденческое нарушение. Это подтверждается отчетом индивидуума или отчетом наблюдателя (например, партнера по исследованию) или изменениями в лонгитюдном когнитивном тестировании. Данная стадия включает явное функциональное влияние на повседневную жизнь, затрагивающее в основном инструментальную деятельность, и индивидуум больше не является полностью независимым/требует периодической помощи в повседневной жизни. Индивидуум больше не считается страдающим деменцией легкой степени при AD, когда AD ухудшилась до точки а) значительного функционального влияния на повседневную жизнь с нарушением основных видов деятельности и б) больше не является независимой и требует частой помощи в повседневной жизни.

Используемый в данном документе термин «около» означает до $\pm 10\%$.

Термины «субъект» и «пациент» используются взаимозаменяемо в настоящем изобретении.

Термины «первая доза» и «низкая доза» могут использоваться в настоящем

изобретении взаимозаменяемо. Термины «вторая доза» и «высокая доза» могут использоваться в настоящем изобретении взаимозаменяемо.

Фразы «замедление снижения» и «замедление прогрессирования заболевания» используются в настоящем изобретении взаимозаменяемо.

Используемый в данном документе термин «способы лечения» в равной степени применим к применению композиции для лечения заболеваний или нарушений, описанных в данном документе, и/или композиций для применения и/или вариантов применения при производстве лекарственных препаратов для лечения заболеваний или нарушений, описанных в данном документе.

Следующие примеры дополнительно иллюстрируют настоящее изобретение. Следует понимать, что примеры приведены в качестве иллюстрации, но не ограничения, и что разные модификации могут быть внесены специалистом обычной квалификации в данной области техники.

Примеры

Пример 1: Экспрессия и очистка сконструированных антител к N3pGlu A β

Антитела к N3pGlu A β известны в данной области техники. Например, в патенте США № 8679498 и в патенте США № 8961972 (которые тем самым включены посредством ссылки во всей своей полноте) раскрывают антитела к N3pGlu A β , способ получения антител, составы на основе антител и способы лечения заболеваний, таких как болезнь Альцгеймера, антителами.

Иллюстративный способ экспрессии и очистки антител к N3pGlu A β по настоящему изобретению приведен ниже. Соответствующая клетка-хозяин, такая как НЕК 293 или СНО, может быть временно или стабильно трансфицирована системой экспрессии для секреции антител, используя оптимальное предварительно определенное векторное соотношение тяжелых цепей к легким цепям (НС:LC) или единую векторную систему, кодирующую как НС, так и LC. Осветленную среду, в которую было секретировано антитело, очищают с использованием любой из многочисленных общепринятых методик. Например, среда может быть удобным образом нанесена на колонку сефарозы FF с белком А или G, уравновешенную совместимым буфером, таким как фосфатно-солевой буфер (рН 7,4). Колонку промывали с удалением неспецифических связывающихся компонентов. Связанное антитело элюируют, например, с помощью градиента рН (например, от 0,1 М фосфатно-натриевого буфера с рН 6,8 до 0,1 М цитратно-натриевого буфера с рН 2,5). Фракции антитела обнаруживают, например, с помощью SDS-PAGE, и объединяют. Дополнительная очистка является необязательной и проводится в зависимости от предполагаемого применения. Антитело может быть сконцентрировано

и/или стерильно профильтровано с использованием общепринятых методик. Растворимые агрегаты и мультимеры могут быть эффективно удалены с помощью обычных методик, включая эксклюзионную хроматографию, хроматографию гидрофобного взаимодействия, ионообменную или гидроксиапатитную хроматографию. Чистота антитела после этих стадий хроматографии составляет более 99%. Продукт может быть немедленно заморожен при $-70\text{ }^{\circ}\text{C}$ или может быть лиофилизирован. Аминокислотные последовательности для некоторых антител к N3pGlu A β по настоящему изобретению представлены в перечнях последовательностей.

Пример 2: Оценка безопасности, переносимости и эффективности антитела к N3pGlu A β

Многоцентровое рандомизированное двойное слепое плацебо-контролируемое клиническое исследование фазы 2 (NCT03367403; Clinicaltrials.gov) (также известное как TRAILBLZER-ALZ или AACG) было разработано для оценки безопасности и эффективности антитела к N3pGlu A β (также называемого в данном документе как донанемаб) у субъектов с AD с ранней симптоматической AD (т.е. субъектов с легкими когнитивными нарушениями или легкой деменцией вследствие AD). В этом исследовании оценивали, в том числе, может ли удаление существующих амилоидных бляшек замедлить прогрессирование заболевания, что определяется клиническими показателями и биомаркерами патологии заболевания и нейродегенерации в течение 72 недель лечения.

Это исследование было 133-недельным и включало скрининговый период до 9 недель, период лечения до 72 недель с окончательными оценками, проведенными через 4 недели на неделе 76, и 48-недельный период последующего наблюдения за иммуногенностью и безопасностью (см. фигура 1). На фигуре 1 показана схема исследования для клинического протокола.

Группы и продолжительность лечения: приблизительно 1497 пациентов подвергали скринингу и примерно 266 пациентов рандомизировали. Пациенты получали следующие виды лечения (дозировки) до 72 недель:

- Донанемаб: внутривенно донанемаб (700 мг Q4WK для первых 3 доз, затем 1400 мг Q4WK) до 72 недель; или
- Плацебо: внутривенно плацебо Q4WK до 72 недель.

Первичные и вторичные конечные точки:

Первичной конечной точкой этого исследования было:

- Изменение когнитивных функций и функционирования, как измеряется с помощью изменения балла по интегрированной шкале оценки болезни

Альцгеймера (iADRS) от исходного уровня до 18 месяцев.

Вторичными конечными точками этого исследования были:

- Изменение когнитивных функций от исходного уровня до 18 месяцев, как измеряется с помощью изменения балла ADAS-Cog₁₃, изменения балла по сумме ячеек по шкале оценки клинической деменции (CDR-SB), изменения балла в кратком исследовании психического состояния (MMSE) и изменения балла в кооперативном исследовании болезни Альцгеймера – инструментальной активности в повседневной жизни (ADCS-iADL).
- Изменение отложения амилоидных бляшек в головном мозге от исходного уровня до 18 месяцев, как измеряется с помощью ПЭТ-сканирования с использованием F18-флорбетапира.
- Изменение отложения тау-белка в головном мозге от исходного уровня до 18 месяцев, как измеряется с помощью ПЭТ-сканирования с использованием F18-флортауципира.
- Изменение объемных показателей МРТ от исходного уровня до 18 месяцев.

Конечные точки безопасности:

Конечными точками безопасности для этого исследования являются:

- Стандартные оценки безопасности: спонтанно сообщаемые нежелательные явления (АЕ), клинические лабораторные тесты, измерения основных показателей жизнедеятельности и массы тела, электрокардиограмма (ЭКГ) в 12 отведениях, физикальное и неврологическое обследование
- МРТ (аномалии визуализации, связанные с амилоидом [ARIA] и неотложные рентгенологические данные)
- Колумбийская шкала оценки серьезности суицидальных намерений (C-SSRS)

Статистический анализ: Все анализы эффективности будут проводиться на основе принципа намерения лечить (ИТТ), если не указано иное. Анализ ИТТ представляет собой анализ данных по группам, в которые субъектов распределяют случайным образом, даже если субъект не принимает назначенное лечение, не получает корректного лечения или иным образом не следует протоколу. Если не указано иное, все попарные тесты эффектов лечения проводили при 2-стороннем уровне альфа (α) 0,05; 2-сторонние доверительные интервалы (CI) отображаются с уровнем значимости 95%.

Эффективность. Основная цель этого исследования заключалась в проверке гипотезы о том, что внутривенная инфузия донанемаба будет замедлять снижение когнитивных и/или функциональных способностей, ассоциированное с AD, как измеряется с помощью составной оценки iADRS по сравнению с плацебо у пациентов с ранней

симптоматической AD. Изменение по сравнению с исходным уровнем оценки по шкале iADRS при каждом запланированном визите после исходного уровня в течение периода лечения анализировали с использованием модели MMRM, которая включает следующие термины: исходная оценка, объединенный исследователь, лечение, визит, взаимодействие лечения и визита, взаимодействие исходного уровня и визита, сопутствующее применение ингибиторов ацетилхолинэстеразы (AChEI) и/или мемантина на исходном уровне (да/нет) и возраст на исходном уровне. Первичной временной точкой для сравнения лечения был конец периода двойного слепого лечения (неделя 76). Для сравнения лечения донанемабом и плацебо рассчитывали контраст группы лечения по среднему прогрессированию по методу наименьших квадратов и связанному с ним р-значению и 95% CI. Кроме того, рассчитывали байесовскую апостериорную вероятность того, что группа активного лечения превосходит плацебо, по меньшей мере, в представляющих интерес пределах (25% замедление прогрессирования при плацебо).

Изменение вторичных результатов эффективности, включая ADAS-Cog₁₃, ADCS-iADL, CDR-SB и MMSE, по сравнению с исходным уровнем при каждом запланированном визите в течение периода лечения анализируют с использованием той же модели MMRM, которая описана для первичного анализа.

Безопасность: Безопасность оценивают путем обобщения и анализа нежелательных явлений (AE), лабораторных анализов, основных показателей жизнедеятельности, МРТ, ЭКГ, иммуногенности в период двойного слепого лечения.

Фармакокинетика/фармакодинамика. Фармакокинетические или фармакодинамические (PK/PD) взаимосвязи между концентрацией донанемаба в плазме крови и SUV_T, когнитивными конечными точками, частотой ARIA или другими маркерами активности PD исследовали графически. Взаимосвязь между наличием антител к донанемабу и PK, PD, безопасностью и/или эффективностью можно оценить графически. При необходимости можно провести дополнительный анализ для оценки потенциальных взаимодействий для антител к лекарственным препаратам, PD и других конечных точек (ПЭТ-сканирование, ARIA-E и т.д.). Дополнительное моделирование можно выполнять на основе результатов графического анализа.

Введение дозы и обоснование дозы: Донанемаб (700 мг или 1400 мг) вводят один раз в 4 недели в виде IV инфузии по примерно 140 мл в течение как минимум 30 минут. Дозы донанемаба 700 мг и 1400 мг, вводимые внутривенно один раз в 4 недели, выбирают на основании текущих доклинических данных фармакологии и токсикологии, а также клинических данных о PK, PD, и безопасности. Предыдущее и текущее воздействие включает 0,1 мг/кг, 0,3 мг/кг, 1 мг/кг, 3 мг/кг, 10 мг/кг, 20 мг/кг и 40 мг/кг в схемам

однократного и/или многократного введения дозы. Данные исследования ААСС (NCT01837641, Clinicaltrials.gov) свидетельствуют о том, что фармакокинетика донанемаба является линейной при дозе не менее 10 мг/кг. Средний период полужизни составляет около 9-11 дней при дозе ≥ 10 мг/кг, поэтому минимальная аккумуляция при РК в плазме крови прогнозируется для 700 мг и 1400 мг Q4 недели при IV введении дозы. Высокие уровни снижения ПЭТ-сигнала с использованием F18-флорбетапира наблюдаются при однократном введении дозы 20 мг/кг и они сопоставимы со снижением ПЭТ-сигнала с использованием F18-флорбетапира, наблюдаемым при схеме введения дозы 10 мг/кг Q2 недели в течение 3 месяцев. Основываясь на этом, а также на снижении нагрузки на пациентов при схеме введения дозы один раз в 4 недели по сравнению со схемой введения дозы один раз в 2 недели и сопоставимой безопасности, доза 1400 мг Q4 в неделю выбрана в качестве схемы с максимальной дозой для надежного снижения уровня амилоидных бляшек. Наиболее низкую частоту ARIA-E наблюдали при введении дозы 10 мг/кг один раз в месяц. По этой причине предлагается схема подбора дозы (700 мг Q4 в неделю для первых 3 доз, затем 1400 мг Q4 в неделю) для снижения частоты ARIA, позволяя пациентам достичь высоких PD эффектов. Кроме того, для инцидента ARIA-E установлены правила снижения дозы.

Критерии включения: Пациенты, включая как мужчин, так и женщин в возрасте от 60 до 85 лет включительно на момент получения информированного согласия имели право на включение в исследование. Пациенты могут демонстрировать постепенное и прогрессирующее изменение функции памяти, о котором сообщают пациенты или партнеры по исследованию (информаторы) в течение ≥ 6 месяцев. В некоторых случаях пациент может иметь оценку по шкале MMSE от 20 до 28 (включительно) во время визита 1 или приемлемое ПЭТ-сканирование с использованием F18-фтортауципира в анамнезе в течение 6 месяцев до визита 1, которое соответствует критерию центрального чтения. Пациенты также могут соответствовать критериям сканирования с применением F18-фтортауципира (центральное чтение) и/или критериям сканирования с использованием F18-флорбетапира (центральное чтение).

Критерии исключения: Пациентов исключают из включения в исследование, если они соответствуют любому из следующих критериев: имеют балл по модифицированной шкале ишемии Хачинского (MHIS; Hachinski *et al.* 1975) ≥ 4 ; отсутствие, по мнению исследователя, адекватной преморбидной грамотности, адекватного зрения или адекватного слуха для выполнения необходимых психометрических тестов; серьезное неврологическое заболевание, поражающее центральную нервную систему (ЦНС), кроме AD, которое может повлиять на когнитивные функции или способность завершить

исследование, включая без ограничения другие виды деменции, серьезную инфекцию головного мозга, болезнь Паркинсона, множественные сотрясения мозга или эпилепсию или повторяющиеся судороги (за исключением фебрильных судорог у детей); текущие серьезные или нестабильные заболевания, включая сердечно-сосудистые, печеночные, почечные, гастроэнтерологические, респираторные, эндокринологические, неврологические (кроме AD), психические, иммунологические или гематологические заболевания и другие состояния, которые, по мнению исследователя, могут помешать анализам в этом исследовании; или ожидаемая продолжительность жизни <24 месяцев; наличие рака в анамнезе в течение последних 5 лет, за исключением неметастатического базальноклеточного и/или плоскоклеточного рака кожи, рака шейки матки *in situ*, непрогрессирующего рака предстательной железы или других видов рака с низким риском рецидива или распространения; пациенты с любым текущим первичным психиатрическим диагнозом, кроме AD, если, по мнению исследователя, психическое нарушение или симптом могут исказить интерпретацию действия лекарственного средства, повлиять на когнитивную оценку или повлиять на способность пациента завершить исследование; пациенты с шизофренией или другим хроническим психозом в анамнезе; имеют в анамнезе синдром удлиненного QT-интервала; клинически оценивается исследователем как имеющий серьезный риск самоубийства по оценке анамнеза, обследования или C-SSRS; в анамнезе нарушение, связанное с употреблением алкоголя или наркотиков (за исключением нарушения, связанного с употреблением табака) в течение 2 лет до скринингового визита; наличие в анамнезе клинически значимой множественной или тяжелой лекарственной аллергии или тяжелых реакций гиперчувствительности после лечения (включая без ограничения мультиформную эритему, линейный иммуноглобулиновый дерматоз, токсический эпидермальный некролиз и/или эксфолиативный дерматит); или имеют известные положительные серологические результаты на антитела к вирусу иммунодефицита человека (HIV). Местные законы и правила могут применяться в отношении необходимости тестирования; имеют какие-либо клинически важные отклонения при скрининге, как это определено исследователем, при физикальном или неврологическом обследовании, показателях жизнедеятельности, ЭКГ или результатах клинических лабораторных анализов, которые могут нанести вред пациенту, могут поставить под угрозу исследование или показать признаки деменции другой этиологии; скрининговая МРТ, которая показывает признаки значительной аномалии, которая предполагает другую потенциальную этиологию прогрессирующей деменции, или клинически значимые данные, которые могут повлиять на способность пациента безопасно участвовать в исследовании; имеют какие-либо противопоказания к

МРТ, включая клаустрофобию или наличие противопоказанных металлических (ферромагнитных) имплантатов/кардиостимуляторов; имеют МРТ центрального чтения, демонстрирующее наличие ARIA-E, >4 мозговых микрокровоизлияний, более 1 области поверхностного сидероза, любое макрокровоизлияние или тяжелое заболевание белого вещества; среднее значение (ЭКГ в трех повторностях) скорректированного интервала QT (QTcF) > 450 мс (мужчины) или > 470 мс (женщины) при скрининге (как определено в исследовательском центре; пациенты с гепатитом В в анамнезе должны пройти тестирование на HBsAg при скрининге и исключаются, если HBsAg является положительным; пациенты с гепатитом С в анамнезе должны пройти ПЦР-тестирование на РНК HCV при скрининге и исключаются, если результат ПЦР на РНК HCV является положительным; расчетный клиренс креатинина <30 мл/мин (формула Кокрофта-Голта; Cockcroft and Gault 1976) при скрининге; аланинаминотрансфераза (ALT) $\geq 2X$ верхней границы нормы (ULN) в выполняющей анализ лаборатории, аспартатаминотрансфераза (AST) $\geq 2X$ ULN, уровень общего билирубина (TBL) $\geq 1,5X$ ULN или щелочная фосфатаза (ALP) $\geq 1,5X$ ULN при скрининге; получали лечение стабильной дозой AChEI и/или мемантина за менее чем 2 месяца до рандомизации; изменения сопутствующих лекарственных препаратов, которые потенциально могут повлиять на когнитивные функции, и их дозировка должны быть стабильными в течение по меньшей мере 1 месяца до скрининга, а также между скринингом и рандомизацией (не относится к лекарственным препаратам, отмена которых прекращена вследствие исключения, или с ограниченной продолжительностью применения, например, антибиотики); применение в настоящее время препаратов, которые, как известно, значительно удлиняют QT-интервал; имели предшествующее лечение пассивной иммунотерапией, направленной против амилоидной, <5 периодов полувыведения до рандомизации; получили активную иммунизацию против A β в любом другом исследовании; известны аллергии на донанемаб, родственные соединения или любые компоненты состава; или значительная атопия в анамнезе; аллергия на моноклональные антитела, дифенгидрамин, адреналин или метилпреднизолон; чувствительность к F18-флорбетапирю или F18-флортауципирю; противопоказание к МРТ; противопоказание к ПЭТ; настоящее или планируемое воздействие ионизирующего излучения, которое в комбинации с запланированным введением исследуемых лигандов для ПЭТ может привести к кумулятивному воздействию, превышающему местные рекомендуемые пределы воздействия.

Модификация дозы для ARIA-E: Модификации введения дозы донанемаба корректируются с учетом возникновения ARIA-E в следующих случаях, изображенных в таблице А. Если требуется снижение дозы, доза донанемаба снижается до следующей более низкой дозы

(от 1400 мг до 700 мг или от 700 мг до плацебо).

Таблица А: Модификации дозы донанемаба при первом возникновении ARIA-E

СИМПТОМЫ ARIA-E	ARIA-E на МРТ		
	Легкие	Умеренные	Тяжелые
Симптомы отсутствуют	Продолжать введение текущей дозы ^a	донанемаб Снижение дозы ^{a,b}	Временное прекращение введения донанемаба
Легкая	донанемаб Снижение дозы ^{a,b}	Временное прекращение введения донанемаба	Временное прекращение введения донанемаба
Умеренная	Временное прекращение введения донанемаба	Временное прекращение введения донанемаба	Временное прекращение введения донанемаба
Тяжелая	Временное прекращение введения донанемаба	Временное прекращение введения донанемаба	Временное прекращение введения донанемаба

^a Исследователь может принять решение о временном прекращении введения донанемаба после обсуждения со спонсором.

^b Если у пациента возник второй случай ARIA-E, и ему ранее была снижена доза или временно прекращено введение донанемаба, то прием донанемаба прекращается окончательно.

Во всех случаях ARIA-E потребуются внеплановые МРТ один раз в 4-6 недель, пока ARIA-E не разрешится.

Прекращение исследуемого лечения: Возможные причины, ведущие к постоянному прекращению исследуемого лечения: Решение субъекта (субъект или уполномоченное им лицо; например, законный опекун просит прекратить введение исследуемого препарата) или прекращение лечения вследствие нарушения функции печени или аномалии печеночного теста. Субъекты, которые прекратили введение исследуемого препарата вследствие печеночного явления или отклонений от нормы печеночных тестов, должны иметь дополнительные данные о безопасности для печени, собранные с помощью CRF/электронного ввода данных.

Прекращение введение исследуемого препарата при отклонении от нормы печеночных проб рассматривается, когда субъект соответствует одному из следующих условий: аланинаминотрансфераза (ALT) или аспартатаминотрансфераза (AST) >8X верхнего предела нормы (ULN); ALT или AST >5X ULN в течение более 2 недель; ALT или AST >3X ULN и уровень общего билирубина (TBL) >2X ULN или международное нормализованное отношение (INR) >1,5; ALT или AST >3X ULN с появлением

утомляемости, тошноты, рвоты, боли или болезненности в правом верхнем квадранте, лихорадки, сыпи и/или эозинофилии (>5%); щелочная фосфатаза (ALP) >3X ULN; ALP >2,5X ULN и TBL >2X ULN; или ALP >2,5X ULN с появлением усталости, тошноты, рвоты, боли или болезненности в правом квадранте, лихорадки, сыпи и/или эозинофилии (>5%).

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

- Лечение донанемабом окончательно прекращают у пациентов с:
 - второй случай ARIA-E после предыдущего снижения дозы или временного прекращения введения донанемаба;
 - любое повышение ARIA-H, сопровождающееся клинически значимыми симптомами;
 - >4 новых микрокровоизлияний, >1 новой области поверхностного сидероза или значительное ухудшение ранее существовавшего поверхностного сидероза, или любое макрокровоизлияние независимо от симптомов; или
 - явление ARIA-E, зарегистрированное как значительное нежелательное явление (SAE), независимо от тяжести симптомов или результатов МРТ.
- Лечение донанемабом также будет окончательно прекращено у пациентов с:
 - Пролонгированная острая инфузионная реакция (т.е. не поддающаяся лечению такими лекарственными препаратами, как антигистаминные препараты, нестероидные противовоспалительные лекарственные средства и/или наркотические средства, и/или кратковременное прекращение инфузии); или
 - Побочное явление или клинически значимое лабораторное значение, результат ЭКГ, данные физикального осмотра, результаты МРТ (например, симптоматический ишемический инсульт),

Временное прекращение исследуемого лечения донанемабом в связи с ARIA-E

Временное прекращение лечения донанемабом разрешено для ARIA-E, если ARIA-E соответствует критериям временного прекращения, показанным в таблице А. В случаях ARIA-E, когда протокол указывает на продолжение введения дозы или снижение дозы, а не на временное прекращение, введение донанемаба может быть временно прекращено.

Введение донанемаба можно возобновить после первого случая ARIA-E, если, например, введение дозы временно прекращено вследствие ARIA-E и наблюдается полное исчезновение симптомов и рентгенологических данных в течение 16 недель после

временной отмены лекарственного средства. Если симптомы ARIA-E и рентгенологические данные не исчезли полностью в течение 16 недель, пациенту прекращают лечение донанемабом навсегда.

Введение исследуемого лекарственного средства может быть возобновлено либо в дозе 700 мг, либо в дозе плацебо, двойным слепым методом, в зависимости от исходной группы исследования, в которую рандомизирован пациент. Через 4-6 недель после возобновления дозы требуется внеплановое МРТ-сканирование для оценки безопасности.

Оценка эффективности: Когнитивное и функциональное тестирование проводится с использованием планшета eCOA. Голосовые аудиозаписи вопросов оценщика и ответов пациента и партнера по исследованию также будут собирать с помощью планшета eCOA во время проведения когнитивного и функционального тестирования для централизованного мониторинга введения оценочной шкалы. Когнитивное и функциональное тестирование для каждого пациента следует проводить примерно в одно и то же время каждого дня, когда проводится тестирование, чтобы снизить потенциальную вариабельность. Обратите внимание, что ADAS-Cog и MMSE должны измеряться оценщиком, отличным от оценщика ADCS-ADL и CDR. Эти 2 оценщика должны продолжать использовать одну и ту же шкалу с одним и тем же пациентом на протяжении всего исследования. Если возможно, каждая оценка должна проводиться для данного пациента одним и тем же оценщиком при каждом визите. Главный исследователь (PI) несет ответственность за выбор оценщиков, которые будут назначать инструменты на месте, если эти оценщики выполнили все требования к обучению.

При назначении в первую очередь следует проводить когнитивные и функциональные тесты, перед медицинскими процедурами, которые могут вызвать стресс у пациента (например, забор крови). Обратите внимание, что некоторые процедуры (МРТ, ПЭТ-визуализация тау-белка с использованием F18-флорбетапира, ПЭТ-визуализация амилоида с использованием F18-флорбетапира) могут быть проведены в другие дни в рамках окна визитов.

Первичные оценки эффективности:

Интегрированная шкала оценки болезни Альцгеймера (iADRS; Wessels et al., "A Combined Measure of Cognition and Function for Clinical Trials: The Integrated Alzheimer's Disease Rating Scale (iADRS)," J Prev Alzheimer's Dis. 2(4):227-241 (2015), которая тем самым включена посредством ссылки во всей своей полноте). iADRS представляет собой составную оценку, которую разработали с использованием как теоретического подхода (включающего измерения как когнитивных, так и функциональных), так подхода на основе интеллектуального анализа данных (выявление наиболее чувствительной

комбинации шкал посредством анализа данных Инициативы по нейровизуализации болезни Альцгеймера). iADRS представляет собой простую линейную комбинацию баллов из 2 хорошо изученных, терапевтически чувствительных, широко распространенных показателей AD, ADAS-Cog₁₃ и ADCS-iADL, измеряющих основные домены AD. Все пункты этих 2 шкал включают без дополнительного взвешивания пунктов, что обеспечивает кажущуюся достоверность и простоту интерпретации составной оценки по отношению к ее компонентам. Оценку iADRS выводят из ADAS-Cog₁₃ и ADCS-iADL и она является первичным показателем эффективности. ADAS-Cog₁₃ и ADCS-ADL представляют собой фактические шкалы, которые назначают пациентам.

Вторичные оценки эффективности. Дополнительные показатели клинического исхода следует проводить в том же порядке при каждом визите непосредственно после оценки ADAS-Cog₁₃. Для сведения к минимуму недостающих данных, оценщик должен устно сообщать пациенту или партнеру по исследованию каждое измерение (как указано в инструкциях), соответствующим образом записывая ответы. Во время всех визитов в качестве информатора следует использовать одного и того же партнера по исследованию.

Шкала оценки болезни Альцгеймера – когнитивная подшкала: ADAS-Cog₁₃ представляет собой инструмент, который вводится оценщиком и предназначен для оценки тяжести дисфункции когнитивного и некогнитивного поведения, характерного для людей с AD (Rosen *et al.*, “A New Rating Scale for Alzheimer’s Disease,” *Am J Psychiatry*. 141(11):1356-1364 (1984), которая тем самым включена посредством ссылки во всей своей полноте). Шкала ADAS-Cog₁₃ должна оцениваться одним и тем же оценщиком от визита к визиту, чтобы снизить потенциальную вариабельность. Когнитивная подшкала ADAS, ADAS-Cog₁₃, состоит из 13 пунктов, оценивающих области когнитивной функции, наиболее часто нарушаемые при AD: ориентация, вербальная память, речь, праксис, отсроченное свободное вспоминание, отмена цифр и показатели прохождения лабиринта (Mohs *et al.*, “Development of Cognitive Instruments for Use in Clinical Trials of Antidementia Drugs: Additions to the Alzheimer’s Disease Assessment Scale that Broaden its Scope,” The Alzheimer’s Disease Cooperative Study. *Alzheimer Dis Assoc Disord*. 11(Suppl 2):S13-S21 (1997), которая тем самым включена посредством ссылки во всей своей полноте). Шкала ADAS-Cog₁₃ позволяет лучше дифференцировать различия среди пациентов с легкой формой, чем ADAS-Cog₁₁, и включена в качестве вторичного результата. Шкала ADAS-Cog₁₃ колеблется от 0 до 85, при этом более высокие баллы указывают на более высокую тяжесть заболевания.

Кооперативное исследование болезни Альцгеймера – шкала активности в повседневной жизни: ADCS-ADL представляет собой опросник из 23 пунктов, разработанный как

анкета, заполняемая оценщиком, на которую должен ответить партнер пациента по исследованию (Galasko *et al.*, “An Inventory to Assess Activities of Daily Living for Clinical Trials in Alzheimer’s Disease,” The Alzheimer’s Disease Cooperative Study. *Alzheimer Dis Assoc Disord.* 1997; 11(Suppl 2):S33-S39; Galasko *et al.*, “Galantamine Maintains Ability to Perform Activities of Daily Living in Patients with Alzheimer’s Disease,” *J Am Geriat Soc.* 52(7):1070-1076 (2004), которые тем самым включены посредством ссылки во всей своей полноте). Шкала ADCS-ADL должна оцениваться одним и тем же оценщиком от визита к визиту, чтобы снизить потенциальную вариабельность. Подгруппа элементов ADCS-ADL (элементы с 7 по 23) для инструментальной активности в повседневной жизни (ADCS-iADL) используется в качестве вторичной меры эффективности. В популяции с ранней симптоматической AD основное внимание уделяется инструментальной активности в повседневной жизни (iADL), а не базовой активности в повседневной жизни (bADL), которая, как считается, затрагивается на более тяжелых стадиях заболевания. Диапазон оценки iADL составляет от 0 до 56, при этом более низкие баллы указывают на большую тяжесть заболевания. По каждому конкретному вопросу партнера по исследованию сначала спрашивают, пытался ли пациент выполнять ADL в течение последних 4 недель. Если пациент пытался выполнить ADL, партнера по исследованию просят оценить уровень работоспособности пациента на основе набора описаний функционирования. Подсчитывают баллы по каждому пункту и общий балл по инструменту. Диапазон общего балла ADCS-ADL составляет от 0 до 78, при этом более высокие баллы указывают на более высокий уровень нарушения. Также рассчитывают отдельные баллы для bADL (от 0 до 22).

Клиническая шкала оценки деменции: CDR представляет собой полуструктурированное интервью, проводимое с пациентом и партнером по исследованию (информатором), которое дает индекс общего функционирования (Berg *et al.*, “Mild Senile Dementia of the Alzheimer’s Type. 4. Evaluation of Intervention,” *Ann Neurol.* 31(3):242-249 (1992), которая тем самым включена посредством ссылки во всей своей полноте). Шкала CDR должна оцениваться одним и тем же оценщиком от визита к визиту, чтобы снизить потенциальную вариабельность. Информатора спрашивают о памяти пациента, ориентации, суждениях и решении проблем, общественных делах, доме и хобби, а также уходе за собой. Оценивают память пациента, ориентация, суждение и способность решать проблемы. Более высокие баллы указывают на более высокую тяжесть заболевания. Назначая оценку тяжести для каждого из 6 доменов, получают общую оценку, известную как сумма ячеек, отсюда и аббревиатура CDR-SB. Диапазон для CDR-SB составляет от 0 до 18, более высокие значения указывают на большее ухудшение.

Краткое исследование психического состояния: MMSE представляет собой краткий инструмент, используемый для оценки когнитивных функций у пациентов (Folstein *et al.*, “Mini-Mental State”. A Practical Method for Grading the Cognitive State of Patients for the Clinician,” *J Psychiatr Res.* 12(13):189-198 (1975), которая тем самым включена посредством ссылки во всей своей полноте). Шкала MMSE должна оцениваться одним и тем же оценщиком от визита к визиту, чтобы снизить потенциальную вариабельность. Инструмент разделен на 2 раздела. Первый раздел измеряет ориентацию, память и внимание. Максимальный балл за первый раздел составляет 21. Второй раздел проверяет способность пациента называть предметы, выполнять устные и письменные команды, писать предложения и копировать рисунки. Максимальное количество баллов за второй раздел составляет 9. Диапазон общего балла по шкале MMSE составляет от 0 до 30, при этом более низкие баллы указывают на высокий уровень нарушений.

Показатели эффективности биомаркеров (двойной слепой период) ПЭТ-сканирования с использованием F18-флорбетапира: Изменение нагрузки амилоида (оцененное по ПЭТ-сигналу с использованием F18-флорбетапира) сравнивают у пациентов, получавших донанемаб, и пациентов, получавших плацебо, для тех пациентов, которым проводят ПЭТ-сканирование с использованием F18-флорбетапиром на исходном уровне, на неделе 52 [визит 15] и на неделе 76 [визит 21] или во время визита досрочного прекращения (ED).

ПЭТ-сканирование с использованием F18-флортауципира: Изменение нагрузки тау-белка (оцененное по ПЭТ-сигналу с использованием F18-флортауципира) сравнивают у пациентов, получавших донанемаб и плацебо, для тех пациентов, которые проходят сканирование с использованием F18-флортауципира как на исходном уровне, так и в конечной точке (визит 21 [неделя 76] или ED).

Объемная МРТ: Магнитно-резонансная томография головного мозга может быть выполнена во время визитов 2-14. Эффекты лечения донанемабом и плацебо на объемную МРТ оценивают и сравнивают для оценки потери объема головного мозга, которая происходит у пациентов с AD.

Клиренс амилоидных бляшек: Клиренс амилоидных бляшек (оцененный по ПЭТ-сигналу с использованием F18-флорбетапира) сравнивают у пациентов, получавших донанемаб и плацебо, для тех пациентов, которым проводят ПЭТ-сканирования с использованием F18-флорбетапира на исходном уровне, во время визита 8 (неделя 24), визита 15 (неделя 52) и визита 21 для оценки конечной точки (неделя 76) или ED.

Накопление отложений тау-белка: Степень накопления бляшек тау-белка в виде парных спиральных филаментов (PHF) (по оценке ПЭТ-сигнала с использованием F18-флортауципира) сравнивают у пациентов, получавших донанемаб, и у пациентов,

получавших плацебо, для тех пациентов, которые проходят ПЭТ-сканирование с использованием F18-флортауципира при исходном уровне и во время визита 21 для оценки конечной точки (неделя 76) или ED.

Биомаркеры: исследование биомаркеров проводят для решения вопросов, имеющих отношение к распределению лекарственных средств, вовлечению мишеней, PD, механизму действия, вариабельности ответа пациента (включая безопасность) и клиническому исходу. Сбор образцов включен в клинические исследования, чтобы можно было изучить эти вопросы путем измерения биомолекул, включая дезоксирибонуклеиновую кислоту (ДНК), рибонуклеиновую кислоту (РНК), белки, липиды и другие клеточные элементы. Образцы сыворотки крови, плазмы крови и РНК цельной крови для исследования биомаркеров собирают во время визитов 2-14, если это разрешено местным законодательством.

Пример 3: Результаты исследования безопасности, переносимости и эффективности

В этом примере представлены результаты, полученные в отношении безопасности, нежелательных явлений и эффективности донанемаба у участников с ранней симптоматической AD. Включение было основано на сканировании на основе позитронно-эмиссионной томографии (ПЭТ) с использованием флорбетапира и флортауципира, демонстрирующем патологию тау-белка и амилоидных бляшек соответственно. Участники получали либо плацебо, либо донанемаб внутривенно (700 мг для доз 1-3 и 1400 мг после этого) один раз в 4 недели до 72 недель. Первичным показателем исхода было изменение по сравнению с исходным уровнем интегрированной шкалы оценки AD (iADRS; диапазон от 0 до 144, меньшее значение указывает на более выраженный когнитивный дефицит и нарушение активности в повседневной жизни) через 76 недель. Вторичные показатели исхода включали сумму ячеек клинической шкалы оценки деменции (CDR-SB; диапазон от 0 до 18, более высокие баллы указывают на большее нарушение), когнитивную шкалу оценки болезни Альцгеймера (ADAS-Cog₁₃; диапазон от 0 до 85, более высокие баллы указывают на более высокую тяжесть заболевания), кооперативное исследование болезни Альцгеймера – шкалу активности в повседневной жизни (ADCS-iADL; диапазон от 0 до 59, меньшее значение указывает на большее нарушение), краткое исследование психического состояния (MMSE; диапазон от 0 до 30, меньшее значение указывает на большее нарушение), нагрузку амилоида и тау-белка по оценке с помощью ПЭТ с использованием флорбетапира и F18-флортауципира соответственно и объемную магнитно-резонансную томографию, MPT (vMRI).

Популяция пациентов и дизайн исследования: Это исследование (TRAILBLAZER-ALZ)

является многоцентровым, рандомизированным, двойным слепым, плацебо-контролируемым исследованием для оценки безопасности, нежелательных явлений и эффективности донанемаба у участников с ранней симптоматической AD (комбинация продромальной AD, симптоматической фазы AD перед деменцией, когда МРТ является очевидным [MPT-AD], и легкой деменции при AD [симптомы достаточно тяжелые, чтобы соответствовать диагностическим критериям деменции и AD]) в возрасте 60-85 лет (Dubois *et al.*, “Research Criteria for the Diagnosis of Alzheimer's Disease: Revising the NINCDS–ADRDA Criteria,” *The Lancet Neurology* 6:734-46 (2007), которая тем самым включена посредством ссылки во всей своей полноте). Процедуры скрининга включали краткое исследование психического состояния (MMSE; диапазон от 0 до 30, меньшее значение указывает на большее нарушение, Folstein *et al.*, “Mini-mental state. A Practical Method for Grading the Cognitive State of Patients for the Clinician,” *J. Psychiatr. Res.* 12:189-98 (1975), которая тем самым включена посредством ссылки во всей своей полноте)), ПЭТ-сканирование с использованием F18-флортауципира, магнитно-резонансную томографию (МРТ) и ПЭТ-сканирование с использованием F18-фторбетапира. ПЭТ-сканирования с использованием флортауципира и F18-флорбетапира анализировали централизованным центром ПЭТ-визуализации для оценки приемлемости пациента. Все подходящие пациенты должны были иметь признаки патологического тау-белка при ПЭТ-сканировании и количественные уровни тау-белка ниже определенного верхнего порога. Последний критерий учитывал обеспокоенность тем, что средства лечения, направленные против амилоида, будут иметь ограниченную эффективность при распространенном заболевании, о чем свидетельствует наличие обширной патологии тау-белка. Изображения тау-белка количественно оценивали для оценки SUV_T (стандартизированного коэффициента поглощения) с помощью опубликованных способов (Pontecorvo *et al.*, “A Multicentre Longitudinal Study of Flortaucipir (¹⁸F) in Normal Ageing, Mild Cognitive Impairment and Alzheimer's Disease Dementia,” *Brain* 142:1723-35 (2019); Devous *et al.*, “Test–Retest Reproducibility for the Tau PET Imaging Agent Flortaucipir F18,” *Journal of Nuclear Medicine* 59:937-43 (2018); Southekal *et al.*, “Flortaucipir F18 Quantitation Using Parametric Estimation of Reference Signal Intensity,” *J. Nucl. Med.* 59:944-51 (2018), которые тем самым включены посредством ссылки во всей своей полноте) и визуально оценивали (Fleisher *et al.*, “Positron Emission Tomography Imaging With F18-flortaucipir and Postmortem Assessment of Alzheimer Disease Neuropathologic Changes,” *JAMA Neurology* 77:829-39 (2020), which is hereby incorporated by reference in its entirety) в отношении того, имели ли они паттерн AD.

Любое изображение с SUV_T >1,46 исключали как имеющее высокий уровень тау-

белка. Для тех изображений, которые не исключали как имеющие высокий уровень тау-белка, изображения со значениями $SUVr < 1,10$ или изображения, которые визуальным образом читали как имеющие отрицательный паттерн AD, исключали вследствие неадекватных уровней тау-белка, за исключением того, что если изображение визуальным образом читалось как имеющее развитый паттерн тау-белка при AD, но значение $SUVr$ было $<1,10$, случай все равно включали бы. За исключением МРТ, каждый пациент должен был соответствовать *всем* остальным критериям приемлемости во время визита 1 перед скрининговым ПЭТ-сканированием с использованием F18-флорбетапира.

Участников, которые соответствовали критериям включения, рандомизировали в соотношении 1:1 для получения либо внутривенного (IV) введения донанемаба один раз в 4 недели (700 мг для первых 3 доз, 1400 мг после этого), либо IV введения плацебо один раз в 4 недели, до 72 недель. Для межгрупповой сопоставимости факторов исследовательского центра рандомизацию участников стратифицировали по исследовательскому центру. Стратификация по критериям вступления отсутствовала. У участников, получавших донанемаб, дозу снижали до 700 мг, если удаление амилоида в сентилоидах (CL), измеренное с помощью сканирования с использованием флорбетапира (через 24 и 52 недели), составляло от ≥ 11 до <25 , или их переводили на плацебо, если значение составляло <11 для одного показателя или от ≥ 11 до <25 для двух последовательных сканирований. Если аномалии визуализации, связанные с амилоидом, – отек/выпот (ARIA-E; гиперинтенсивность сигнала на МРТ в последовательностях визуализации восстановления инверсии с ослаблением жидкости вследствие скопления паренхиматозной жидкости или выпота жидкости в бороздах; Sperling *et al.*, “Amyloid-related Imaging Abnormalities in Amyloid-Modifying Therapeutic Trials: Recommendations from the Alzheimer’s Association Research Roundtable Workgroup,” *Alzheimer’s & Dementia* 7:367-85 (2011), которая тем самым включена посредством ссылки во всей своей полноте) происходили во время подбора дозы с повышением с первыми тремя дозами по 700 мг, дозу не повышали. Окончательные показатели конечной точки и оценки безопасности выполняли на неделе 76, через 4 недели после последней инфузии.

Клинические и биомаркерные показатели исхода: Первичным показателем исхода было изменение по сравнению с исходным уровнем до 76 недель изменения iADRS (диапазон от 0 до 144, меньшее значение указывает на больший когнитивный дефицит и ухудшение повседневной жизни) по сравнению с плацебо. iADRS представляет собой линейную комбинацию отдельных компонентов, когнитивной шкалы оценки AD (ADAS-Cog13; диапазон от 0 до 85, более высокие баллы указывают на более высокую тяжесть заболевания; Mohs *et al.*, “Development of Cognitive Instruments for use in Clinical Trials of

Antidementia Drugs: Additions to the Alzheimer's Disease Assessment Scale that Broaden its Scope. The Alzheimer's Disease Cooperative Study," *Alzheimer Dis Assoc Disord* 11 Suppl 2:S13-21 (1997), которая тем самым включена посредством ссылки во всей своей полноте) и кооперативное исследование AD – шкала инструментальной активности в повседневной жизни (ADCS-iADL; диапазон 0 до 59, меньшее значение указывает на большее нарушение; Galasko *et al.*, "An Inventory to Assess Activities of Daily Living for Clinical Trials in Alzheimer's disease," *Alzheimer Disease and Associated Disorders* 11:S33-S9 (1997), и Galasko *et al.*, "Galantamine Maintains Ability to Perform Activities of Daily Living in Patients with Alzheimer's Disease," *Journal of the American Geriatrics Society* 52:1070-6 (2004), которые тем самым включены посредством ссылки во всей своей полноте).

Шкалу iADRS разрабатывали с использованием теоретической конструкции, направленной на измерение основных процессов заболевания и данные клинических испытаний использовали для определения элементов/шкал, которые лучше всего подходят для этой конструкции.. Все элементы общей шкалы ADAS-Cog₁₃ и шкалы ADCS-iADL включали без взвешивания элементов, что обеспечивает внешнюю достоверность и простоту интерпретации как составной оценки, так и ее компонентов. Шкала iADRS позволяет измерять общую оценку ухудшения AD (общую шкалу), а также отдельные подшкалы (когнитивные функции и функционирование). Проводили валидацию iADRS и описывали статистические свойства комбинированных характеристик.

Методологии для вторичных показателей исхода, сумма ячеек шкалы оценки клинической деменции (CDR-SB; диапазон от 0 до 18, более высокие баллы указывают на большее ухудшение; Morris, "The Clinical Dementia Rating (CDR)," *Current Version and Scoring Rules* 43:2412—a (1993), которая тем самым включена посредством ссылки во всей своей полноте), ADAS-Cog₁₃, ADCS-iADL, MMSE, нагрузка амилоида и тау-белка, как оценивается с помощью ПЭТ с использованием F18-флорбетапира и F18-флортауципира соответственно, а также объемная МРТ подробно описаны в клиническом протоколе. Оценку глобальной нагрузки тау-белка проводили с использованием алгоритма Tau^{IQ} (Whittington *et al.*, "TauIQ-A Canonical Image Based Algorithm to Quantify Tau PET Scans," *J. of Nuclear Medicine* (2021), который тем самым включен посредством ссылки во всей своей полноте) с учетом пространственно-временного распределения тау-белка.

Определение размера выборки и статистический анализ: Включение 250 участников, рандомизированных 1:1 в две группы лечения, при этом 200 участников, как ожидается, завершат лечение, определяли для того, чтобы обеспечить примерно 84% мощности, чтобы продемонстрировать, что группа активного лечения имела апостериорную вероятность $\geq 0,6$ замедления прогрессирования iADRS по сравнению с плацебо на по

меньшей мере 25%. Предположением для расчета мощности был средний уровень прогрессирования в группах плацебо и донанемаба на примерно 12 и 6 баллов (50% замедление) в течение 18 месяцев соответственно, с общим стандартным отклонением 17. Анализы эффективности проводили на основе модифицированного принципа «намерение лечиться» (если не указано иное), где участники имели исходное и по меньшей мере одно измерение iADRS после исходного уровня. Если не указано иное, все парные тесты эффектов лечения проводили при 2-стороннем альфа-уровне 0,05.

Исходные характеристики обобщали по группам лечения и в целом с описательной статистикой для непрерывных и категориальных показателей. Первичный результат анализировали с использованием анализа повторных измерений смешанной модели (MMRM), с изменением по сравнению с исходным уровнем оценки iADRS в каждой запланированной временной точке после исходного уровня в качестве зависимой переменной. Модель фиксированных эффектов включала следующие термины: исходная оценка, исследователь, лечение, визит, взаимодействие лечения и визита, взаимодействие исходного уровня и визита, применение сопутствующих ингибиторов ацетилхолинэстеразы и/или мемантина на исходном уровне (да/нет) и возраст на исходном уровне. Визит считался категориальной переменной. Вторичные исходы эффективности оценивали с помощью анализа MMRM. Графический подход Бретца (Bretz, et. al., “A Graphical Approach to Sequentially Rejective Multiple Test Procedures,” *Statistics in Medicine*, 28(4):586-604 (2009), который тем самым включен посредством ссылки во всей своей полноте) использовали для обеспечения контроля частоты ошибок I типа в отношении исследования для первичной и ключевой вторичной гипотез при уровне альфа 0,05. Предполагая, что первичный анализ был значимым, анализы MMRM, описанные для первичного анализа, проводили на основе показателей CDR-SB, ADAS-Cog13, ADCS-iADL и MMSE, а значимость определяли на основе графика множественности гипотез. Лонгитюдные клинические исходы представляли с точечными оценками и планками погрешностей. Для категориальных данных после исходного уровня для сравнения групп лечения использовался точный критерий Фишера. Для непрерывных данных после исходного уровня, собранных в конечной точке, использовали ковариационный анализ (ANCOVA) с независимыми факторами лечения и возраста. Каждый основной исследователь исследовательского центра отвечал за выбор оценщиков, которые отвечали требованиям к обучению, для работы с инструментами в исследовательском центре. Оценщики не были осведомлены о назначении лечения.

Байесовскую модель прогрессирования заболевания (DPM) использовали для оценки скорости снижения iADRS между группой донанемаба и группой плацебо в течение

76 недель исследования. Модель предполагает пропорциональный эффект лечения по сравнению с плацебо и включает диффузные априорные факторы. Подобную модель использовали ранее, за исключением того, что в текущей модели априорные распределения параметров, представляющих снижение плацебо, не должны были быть монотонными. В результате анализа получали апостериорное вероятностное распределение коэффициента прогрессирования заболевания (DPR), определяемое как пропорциональное снижение в группе донанемаба по сравнению с плацебо. DPR менее 1 свидетельствует в пользу донанемаба. Представлены 95% достоверные интервалы и апостериорное среднее коэффициентов прогрессирования заболевания. Апостериорную вероятность того, что в группе активного лечения замедлится прогрессирование заболевания на по меньшей мере 25% по сравнению с группой плацебо, предварительно определяли и рассчитывали на основе DPM. Модель DPM использовали для оценки скорости снижения CDR-SB, ADAS-Cog₁₃, ADCS-iADL и MMSE. Модели DPM не включали в заранее определенную стратегию тестирования множественности для вторичных конечных точек.

Параметры безопасности (АЕ, лабораторные анализы, показатели жизнедеятельности, электрокардиограммы и МРТ) обобщали с использованием описательной статистики для непрерывных переменных и частот вместе с процентами для категориальных переменных в течение периода лечения.

Модель смешанных эффектов на основе правдоподобия для повторных измерений использовали для обработки отсутствующих данных для модели MMRM. Одновременно оценивали параметры модели с использованием оценки ограниченного правдоподобия, включающей все наблюдаемые данные. Было показано, что оценки являются несмещенными, когда отсутствующие данные отсутствуют случайным образом и когда имеются неслучайные отсутствующие данные, которыми можно пренебрегать. При повторных измерениях анализируют только использованные данные о визитах, сбор которых планировали. Когда участники досрочно прекращали участие в исследовании, могли проводиться измерения данных об эффективности или безопасности во время визитов, когда сбор переменных не планировали. Эти данные использовали во всех других анализах.

Популяция и исходные характеристики. Исходные демографические данные для групп монотерапии плацебо и донанемабом соответственно для среднего возраста составляли 75,4 и 75,0 лет, для лиц женского пола составляли 51,6% и 51,9%, для представителей белой расы составляли 96,0% и 93,1%, для носителей *APOE4* составили 74,2% и 72,5% (табл. В).

Таблица В: Характеристики участников исследования на исходном уровне

	Плацебо (N=126)	Монотерапия донанемабом (N=131)	Всего † (N=272)
Демографические данные			
Женский пол, n (%)	65 (51,6)	68 (51,9)	145 (53,3)
Средний возраст, лет (SD)	75,4 (5,4)	75,0 (5,6)	75,2 (5,5)
Раса, n (%)			
Азиат	2 (1,6)	1 (0,8)	3 (1,1)
Черный или афроамериканец	3 (2,4)	5 (3,8)	8 (2,9)
Белый	121 (96,0)	122 (93,1)	258 (94,9)
Другой*	0 (0)	3 (2,3)	3 (1,1)
Этническая принадлежность, испанец/латиноамериканец [#] , n (%)	3 (2,4)	5 (3,8)	9 (3,3)
Образование, ≥13 лет, n (%)	102 (81,0)	97 (74,0)	209 (76,8)
Носитель APOE 4, n/N (%)	92/124 (74,2)	95/131 (72,5)	197/270 (73,0)
E2/E3, n (%)	1 (0,8)	1 (0,8)	2 (0,7)
E2/E4, n (%)	2 (1,6)	2 (1,5)	4 (1,5)
E3/E3, n (%)	31 (25,0)	35 (26,7)	71 (26,3)
E3/E4, n (%)	62 (50,0)	68 (51,9)	137 (50,7)
E4/E4, n (%)	28 (22,6)	25 (19,1)	56 (20,7)
Применение AChEI, n (%)	74 (58,7)	78 (59,5)	162 (59,6)
Шкала, среднее (SD), диапазон			

iADRS	105,9 (13,2), 67,0 – 139,0	106,2 (13,0) ^a , 60,0 – 130,0	106,2 (13,0) ^b , 60,0 – 139,0
CDR-SB	3,4 (1,7), 0,5 – 8,0	3,6 (2,1), 0,5 – 11,0	3,5 (1,9), 0,5 – 11,0
ADAS-Cog ₁₃	27,5 (7,6), 5,0 – 47,0	27,6 (7,7), 10,0 – 51,0	27,6 (7,6), 5,0 – 51,0
ADCS-ADL	67,0 (8,1), 40,0 – 78,0	67,4 (8,6) ^a , 28,0 – 78,0	67,3 (8,2) ^b , 28,0 – 78,0
ADCS-iADL	48,4 (7,5), 24,0 – 59,0	48,9 (7,6) ^a , 21,0 – 59,0	48,8 (7,5) ^b , 21,0 – 59,0
MMSE	23,7 (2,9) ^c , 16,0 – 29,0	23,6 (3,1) ^d , 14,0 – 29,0	23,5 (3,1) ^e , 13,0 – 30,0
Амилоид, определенный на основе ПЭТ, центилоиды, среднее значение (SD), диапазон	101,1 (33,3), 38,7 – 225,2	107,6 (36,0), 41,0 – 251,4	104,2 (34,8), 38,7 – 251,4
Глобальная тау-нагрузка на основе ПЭТ с использованием флортауципира, среднее значение (SD)	0,46 (0,15) ^f , 0,2 – 0,9	0,47 (0,19) ^g , 0,1 – 1,2	0,46 (0,17) ^h , 0,1 – 1,2

*Примечание: включает несколько этнических групп и американских индейцев или коренных жителей Аляски. † включает участников комбинированной группы. # количество участников с непропущенными данными, используемыми в качестве знаменателя, ^a монотерапия донанемабом N = 130, ^b всего N = 271, ^c плацебо N = 121, ^d монотерапия донанемабом N = 126, ^e всего N = 261, ^f плацебо N = 124, ^g монотерапия донанемабом N=130, ^h всего N = 269. APOE 4 = аллель 4 аполипопротеина E; AChEI = ингибитор ацетилхолинэстеразы; ADAS-Cog₁₃ = шкала оценки AD — когнитивная подшкала из 13 пунктов; ADCS-ADL = кооперативное исследование болезни Альцгеймера, активность в повседневной жизни; ADCS-iADL = кооперативное исследование болезни Альцгеймера, инструментальная активность в повседневной жизни; iADRS = интегрированная шкала оценки болезни Альцгеймера; MMSE = краткое исследование психического состояния; CDR-SB = сумма ячеек шкалы оценки клинической деменции; ПЭТ = позитронно-эмиссионная томография; N/n = количество участников; SD = стандартное отклонение.

На момент начала испытания исследование состояло из трех групп, включая группу комбинированного лечения донанемабом с ингибитором BACE-1. Лечение в этой группе прекращали в начале исследования с 15 участниками, рандомизированными в эту группу. В модифицированной популяции с намерением лечить из 1955 обследованных участников 126 рандомизировали в группу плацебо, 131 – в группу донанемаба. Средние исходные

баллы для iADRS составили 105,9 для плацебо и 106,2 для донанемаба; соответственно для MMSE 23,7 и 23,6; CDR-SB составляли 3,4 и 3,6; глобальные тау-нагрузки на основе ПЭТ с использованием F18-флортауципира составляли 0,46 и 0,47; значения амилоида на основе ПЭТ составляли 101,1 и 107,6 (таблица В).

Первичный исход. Донанемаб показал значительное замедление снижения составного показателя когнитивных функций и повседневной активности у пациентов с ранней симптоматической болезнью Альцгеймера по сравнению с плацебо. Донанемаб достиг первичной конечной точки изменения от исходного уровня до 76 недель в интегрированной шкале оценки болезни Альцгеймера (iADRS), замедляя снижение на 32% по сравнению с плацебо (фигура 2А-С), что было статистически значимым. iADRS представляет собой клинический составной инструмент, сочетающий когнитивный показатель ADAS-Cog₁₃ и функциональный показатель ADCS-iADL, два широко используемых измерения при болезни Альцгеймера. Изменение по сравнению с исходным уровнем по iADRS через 76 недель составляло -10,06 для плацебо и -6,86 для пациентов, получавших донанемаб (разница в лечении: 3,20, 95% доверительный интервал [CI]: 0,12, 6,27; $p = 0,04$) (фигуры 2А-С и таблица D). Фигуры 2А-С иллюстрируют клинические исходы для первичной iADRS и вторичных CDR-SB, ADAS-Cog₁₃, ADCS-iADL и MMSE. На фигуре 2А показаны результаты для основного исхода, среднего изменения балла iADRS, определенного с помощью метода LS, от исходного уровня до 76 недель, проанализированное с помощью MPM. На фигуре 2В показаны оценки замедления процента на основе модели MMRM конечной точке, соответствующей 18 месяцам, и байесовской модели DPM в течение всего 18-месячного исследования. Показаны 95% достоверные интервалы. На фигуре 2С показаны результаты для вторичных исходов, среднее изменение (i) CDR-SB, (ii) ADAS-Cog₁₃, (iii) ADCS-iADL и (iv) MMSE, определенные на основе метода LS, от исходного уровня до 76 недель, проанализированное с помощью MPM. На фигурах 2А-С Δ = разница; W = неделя; iADRS = интегрированная шкала оценки болезни Альцгеймера; ADAS-Cog₁₃ = шкала оценки болезни Альцгеймера – когнитивная подшкала; ADCS-iADL = кооперативное исследование болезни Альцгеймера, инструментальная активность в повседневной жизни; CDR-SB = сумма ячеек шкалы оценки клинической деменции; MMSE = краткое исследование психического состояния; MMRM = смешанные модели повторных измерений; DPM = модель прогрессирования заболевания; LS = метод наименьших квадратов; CI = доверительный интервал; n = количество участников; SE = стандартная ошибка.

На фигуре 2D показаны клинические результаты для исходов первичной iADRS и

вторичной CDR-SB с использованием байесовской модели прогрессирования заболевания из TRAILBLZER-ALZ (исследование AACG, пример 2). На фигуре 2D iADRS = интегрированная шкала оценки болезни Альцгеймера; CDR-SB = оценка клинической деменции – сумма ячеек; ++ указывает на апостериорную вероятность замедления на по меньшей мере 0% >99%.

На фигуре 2E показан частотный анализ клинических результатов из примера 2 для первичных исходов эффективности iADRS и вторичных исходов CDR-SB (* = $p < 0,05$ по сравнению с плацебо; ** = $p < 0,01$ по сравнению с плацебо) с использованием натурального кубического сплайна с 2 степенями свободы (NCS2), натурального кубического сплайна с 3 степенями свободы (NCS3) и квадратичной смешанной модели (QMM) из TRAILBLZER-ALZ (исследование AACG, пример 2). Модель с использованием натурального кубического сплайна (NCS) обеспечивает тип функции сглаживания данных и может адекватно оценивать лонгитюдные траектории различных форм (например, линейных, квадратичных и т.д.) для каждой группы лечения. Степени свободы модели могут быть заданы заранее, чтобы установить уровень сглаживания данных. Квадратичная смешанная модель имеет много сходных характеристик с MMRM, но в ней делаются дополнительные предположения об оценках лонгитюдных средних значений, так что лонгитюдная траектория каждой группы лечения сглаживается в течение запланированного или наблюдаемого времени визита, чтобы учесть линейную или квадратичную форму. На фигуре 2E iADRS = интегрированная шкала оценки болезни Альцгеймера; CDR-SB = клиническая оценка деменции – сумма ячеек; ++ указывает на апостериорную вероятность замедления на по меньшей мере 0% >99%, NCS2 = натуральный кубический сплайн с 2 степенями свободы, NCS3 = натуральный кубический сплайн с 3 степенями свободы, QMM = квадратичная смешанная модель.

Таблица С: Показаны табличные данные для предварительно заданных (MMRM и байесовская DPM) и экспериментальных (NCS2, NCS3 и QMM) статистических методов по отношению к плацебо для результатов клинического исследования из примера 2 (исследование AACG).

Показатель	Предварительно заданные методы		Исследовательские методы		
	MMRM Среднее изменение разницы, определенное на основе метода LS (SE) % замедления	DPM ^a Среднее изменение разницы, определенное на основе метода LS (SE) % замедления	NCS2 ^a Среднее изменение разницы, определенное на основе метода LS (SE) % замедления	NCS3 Среднее изменение разницы, определенное на основе метода LS (SE) % замедления	QMM Среднее изменение разницы, определенное на основе метода LS (SE) % замедления
iADRS (первичный)	3,20 (1,560) * 31,8	3,31 (0,875) ++ 30,4	3,56 (1,464) * 31,2	3,04 (1,522) * 28,0	3,57 (1,461) * 31,4
CDR-SB	-0,36 (0,239) 22,6	0,37 (0,150) ++ 21,6	-0,48 (0,218) * 27,8	-0,36 (0,237) 21,6	-0,48 (0,218) * 28,2
ADAS-Cog13	-1,86 (0,898) * 38,9	1,67 (0,547) ++ 32,1	-1,71 (0,813) * 32,1	-1,92 (0,873) * 36,0	1,71 (0,812) * 32,0
ADCS-iADL	1,21 (1,009) 23,4	1,72 (0,554) ++ 30,0	1,74 (0,956) 28,2	1,10 (1,000) 19,6	1,74 (0,955) 28,4
MMSE	0,64 (0,525) 21,3	0,88 (0,461) ++ 25,6	0,81 (0,461) 27,7	0,67 (0,504) 21,0	0,81 (0,462) 27,7

Сокращения: AChEI = ингибитор ацетилхолинэстеразы; ADAS-Cog13 = шкала оценки болезни Альцгеймера – когнитивная подшкала из 13 пунктов; ADCS-iADL = кооперативное исследование болезни Альцгеймера – инструментальная активность в повседневной жизни; CDR-SB = шкала клинической оценки деменции – сумма ячеек; CI = доверительный интервал; iADRS = интегрированная шкала оценки болезни Альцгеймера; LS = метод наименьших квадратов; MMSE = краткое исследование психического состояния; NCS2 = натуральный кубический сплайн с 2 степенями свободы; NCS3 = натуральный кубический сплайн с 3 степенями свободы; Pr = вероятность; QMM = квадратичная смешанная модель; SE = стандартная ошибка; SUVr = стандартизированный коэффициент поглощения.

Для DPM ++ указывает апостериорную вероятность замедления на по меньшей мере 0% >99%; для всех других анализов *p<0,05; **p<0,01 для эффекта лечения донанемабом по сравнению с плацебо.

^a Обратите внимание, что анализы DPM и NCS2, показанные в данном документе, включали возраст, применение AChEI на исходном уровне и объединенный исследовательский центр в модели, чтобы соответствовать анализу MMRM, в то время как анализы DPM и NCS2, включенные в отчет об исследовании AACG, корректировали только с учетом возраста и применения AChEI на исходном уровне.

Таблица D: Клинические исходы первичной iADRS и вторичной CDR-SB, ADAS-Cog₁₃, ADCS-iADL и MMSE

	iADRS	CDR-SB	ADAS-Cog ₁₃	ADCS-iADL	MMSE
Неделя 12					
Плацебо, среднее изменение разницы, определенное на основе метода LS (SE)	-0,07 (0,684)	0,26 (0,126)	-0,00 (0,438)	-0,08 (0,455)	-0,68 (0,272)
Донанемаб, среднее изменение разницы, определенное на основе метода LS (SE)	0,42 (0,673)	0,21 (0,124)	-0,40 (0,433)	-0,02 (0,448)	-0,58 (0,267)
Среднее изменение разницы, определенное на основе метода LS (95% CI)	0,49 (-1,24, 2,22)	-0,05 (-0,37, 0,27)	-0,40 (-1,51, 0,71)	0,06 (-1,07, 1,20)	0,10 (-0,58, 0,78)
Неделя 24					
Плацебо, среднее изменение разницы, определенное на основе метода LS (SE)	-1,18 (0,666)	0,39 (0,123)	0,18 (0,451)	-0,91 (0,481)	-0,70 (0,295)
Донанемаб, среднее изменение разницы, определенное на основе метода LS (SE)	0,12 (0,663)	0,26 (0,123)	-0,33 (0,450)	-0,21 (0,478)	-0,71 (0,292)
Среднее изменение разницы, определенное на основе метода LS (95% CI)	1,30 (-0,38, 2,99)	-0,13 (-0,44, 0,18)	-0,51 (-1,66, 0,65)	0,69 (-0,52, 1,91)	-0,01 (-0,77, 0,74)

Неделя 36					
Плацебо, среднее изменение разницы, определенное на основе метода LS (SE)	-3,17 (0,730)	0,83 (0,139)	1,36 (0,445)	-1,73 (0,556)	-1,19 (0,314)
Донанемаб, среднее изменение разницы, определенное на основе метода LS (SE)	-0,73 (0,732)	0,26 (0,140)	0,53 (0,446)	-0,19 (0,558)	-0,89 (0,312)
Среднее изменение разницы, определенное на основе метода LS (95% CI)	2,44 (0,55, 4,33)	-0,56 (-0,92, -0,20)	-0,84 (-1,98, 0,30)	1,54 (0,09, 2,99)	0,30 (-0,51, 1,11)
Неделя 52					
Плацебо, среднее изменение разницы, определенное на основе метода LS (SE)	-6,70 (0,929)	1,21 (0,160)	2,37 (0,536)	-4,28 (0,635)	-1,56 (0,321)
Донанемаб, среднее изменение разницы, определенное на основе метода LS (SE)	-3,03 (0,933)	0,62 (0,160)	1,53 (0,540)	-1,64 (0,637)	-1,17 (0,321)
Среднее изменение разницы, определенное на основе метода LS (95% CI)	3,67 (1,19, 6,15)	-0,59 (-1,01, -0,16)	-0,84 (-2,25, 0,58)	2,64 (0,96, 4,33)	0,40 (-0,44, 1,23)
Неделя 64					
Плацебо, среднее изменение	-8,34 (1,038)	1,33 (0,171)	3,30 (0,621)	-4,91 (0,689)	-2,25 (0,339)

разницы, определенное на основе метода LS (SE)					
Донанемаб, среднее изменение разницы, определенное на основе метода LS (SE)	-4,92 (1,038)	1,06 (0,170)	1,87 (0,619)	-3,07 (0,687)	-1,34 (0,335)
Среднее изменение разницы, определенное на основе метода LS (95% CI)	3,42 (0,63, 6,21)	-0,27 (-0,72, 0,18)	-1,43 (-3,09, 0,23)	1,85 (0,01, 3,69)	0,91 (0,02, 1,79)
Неделя 76					
Плацебо, среднее изменение разницы, определенное на основе метода LS (SE)	-10,06 (1,141)	1,58 (0,178)	4,77 (0,660)	-5,20 (0,743)	-2,98 (0,390)
Донанемаб, среднее изменение разницы, определенное на основе метода LS (SE)	-6,86 (1,135)	1,22 (0,176)	2,91 (0,659)	-3,98 (0,738)	-2,35 (0,386)
Среднее изменение разницы, определенное на основе метода LS (95% CI)	3,20 (0,12, 6,27)	-0,36 (-0,83, 0,12)	-1,86 (-3,63, - 0,09)	1,21 (-0,77, 3,20)	0,64 (-0,40, 1,67)

Результаты среднего изменения по сравнению с исходным уровнем для клинических исходов первичной iADRS и вторичных ADAS-Cog₁₃, ADCS-iADL, CDR-SB и MMSE, проанализированные с помощью MMRM; iADRS = интегрированная шкала оценки болезни Альцгеймера; ADAS-Cog₁₃ = шкала оценки болезни Альцгеймера – когнитивная подшкала; ADCS-iADL = кооперативное исследование болезни Альцгеймера, инструментальная активность в повседневной жизни; CDR-SB = сумма ячеек шкалы оценки клинической деменции; MMSE = краткое исследование психического состояния; MMRM = смешанные модели для повторных измерений; LS = метод наименьших

кватратов; CI = доверительный интервал; SE = стандартная ошибка.

Оценки процента замедления прогрессирования заболевания по сравнению с плацебо на основе модели MMRM в конечной точке через 18 месяцев и по байесовской DPM через все 18 месяцев показали замедление снижения iADRS при использовании обоих методов (фигура 2B). Апостериорную вероятность замедления прогрессирования заболевания на по меньшей мере 25% по сравнению с плацебо по iADRS рассчитывали как 0,78 на основе байесовской DPM.

Вторичный результат: Донанемаб также продемонстрировал последовательное улучшение всех предварительно определенных вторичных конечных точек, измеряющих когнитивные функции и функционирование, по сравнению с плацебо, но не достиг номинальной статистической значимости по каждой вторичной конечной точке. В группе донанемаба наблюдаемое отличие изменения от плацебо по сравнению с исходным уровнем через 76 недель для CDR-SB составляло -0,36 (95% CI: от -0,83 до 0,12), для ADAS-Cog₁₃ составляло -1,86 (95% CI: от -3,63 до -0,09), для ADCS-iADL составляло 1,21 (95% CI: от -0,77 до 3,20), а для MMSE составляло 0,64 (95% CI: от -0,40 до 1,67) (фигура 2C и таблица E).

Таблица E: Клинические исходы первичной iADRS и вторичной CDR-SB, ADAS-Cog₁₃, ADCS-iADL и MMSE

	iADRS	CDR-SB	ADAS-Cog ₁₃	ADCS-iADL	MMSE
Неделя 12					
Плацебо, среднее изменение разницы, определенное на основе метода LS (SE)	-0,07 (0,684)	0,26 (0,126)	-0,00 (0,438)	-0,08 (0,455)	-0,68 (0,272)
Донанемаб, среднее изменение разницы, определенное на основе метода LS (SE)	0,42 (0,673)	0,21 (0,124)	-0,40 (0,433)	-0,02 (0,448)	-0,58 (0,267)
Среднее изменение разницы, определенное на	0,49 (-1,24, 2,22)	-0,05 (-0,37, 0,27)	-0,40 (-1,51, 0,71)	0,06 (-1,07, 1,20)	0,10 (-0,58, 0,78)

основе метода LS (95% CI)					
Неделя 24					
Плацебо, среднее изменение разницы, определенное на основе метода LS (SE)	-1,18 (0,666)	0,39 (0,123)	0,18 (0,451)	-0,91 (0,481)	-0,70 (0,295)
Донанемаб, среднее изменение разницы, определенное на основе метода LS (SE)	0,12 (0,663)	0,26 (0,123)	-0,33 (0,450)	-0,21 (0,478)	-0,71 (0,292)
Среднее изменение разницы, определенное на основе метода LS (95% CI)	1,30 (-0,38, 2,99)	-0,13 (-0,44, 0,18)	-0,51 (-1,66, 0,65)	0,69 (-0,52, 1,91)	-0,01 (-0,77, 0,74)
Неделя 36					
Плацебо, среднее изменение разницы, определенное на основе метода LS (SE)	-3,17 (0,730)	0,83 (0,139)	1,36 (0,445)	-1,73 (0,556)	-1,19 (0,314)
Донанемаб, среднее изменение разницы, определенное на основе метода LS (SE)	-0,73 (0,732)	0,26 (0,140)	0,53 (0,446)	-0,19 (0,558)	-0,89 (0,312)
Среднее изменение разницы, определенное на основе метода LS (95% CI)	2,44 (0,55, 4,33)	-0,56 (-0,92, - 0,20)	-0,84 (-1,98, 0,30)	1,54 (0,09, 2,99)	0,30 (-0,51, 1,11)
Неделя 52					
Плацебо, среднее изменение	-6,70 (0,929)	1,21 (0,160)	2,37 (0,536)	-4,28 (0,635)	-1,56 (0,321)

разницы, определенное на основе метода LS (SE)					
Донанемаб, среднее изменение разницы, определенное на основе метода LS (SE)	-3,03 (0,933)	0,62 (0,160)	1,53 (0,540)	-1,64 (0,637)	-1,17 (0,321)
Среднее изменение разницы, определенное на основе метода LS (95% CI)	3,67 (1,19, 6,15)	-0,59 (-1,01, - 0,16)	-0,84 (-2,25, 0,58)	2,64 (0,96, 4,33)	0,40 (-0,44, 1,23)
Неделя 64					
Плацебо, среднее изменение разницы, определенное на основе метода LS (SE)	-8,34 (1,038)	1,33 (0,171)	3,30 (0,621)	-4,91 (0,689)	-2,25 (0,339)
Донанемаб, среднее изменение разницы, определенное на основе метода LS (SE)	-4,92 (1,038)	1,06 (0,170)	1,87 (0,619)	-3,07 (0,687)	-1,34 (0,335)
Среднее изменение разницы, определенное на основе метода LS (95% CI)	3,42 (0,63, 6,21)	-0,27 (-0,72, 0,18)	-1,43 (-3,09, 0,23)	1,85 (0,01, 3,69)	0,91 (0,02, 1,79)
Неделя 76					
Плацебо, среднее изменение разницы, определенное на основе метода LS (SE)	-10,06 (1,141)	1,58 (0,178)	4,77 (0,660)	-5,20 (0,743)	-2,98 (0,390)
Донанемаб,	-6,86	1,22 (0,176)	2,91 (0,659)	-3,98 (0,738)	-2,35 (0,386)

среднее изменение разницы, определенное на основе метода LS (SE)	(1,135)					
Среднее изменение разницы, определенное на основе метода LS (95% CI)	3,20 (0,12, 6,27)	-0,36 (-0,83, 0,12)	-1,86 (-3,63, - 0,09)	1,21 (-0,77, 3,20)	0,64 (-0,40, 1,67)	

Результаты среднего изменения по сравнению с исходным уровнем для клинических исходов первичной iADRS и вторичных ADAS-Cog₁₃, ADCS-iADL, CDR-SB и MMSE, проанализированные с помощью MMRM; iADRS = интегрированная шкала оценки болезни Альцгеймера; ADAS-Cog₁₃ = шкала оценки болезни Альцгеймера – когнитивная подшкала; ADCS-iADL = кооперативное исследование болезни Альцгеймера, инструментальная активность в повседневной жизни; CDR-SB = сумма ячеек шкалы оценки клинической деменции; MMSE = краткое исследование психического состояния; MMRM = смешанные модели для повторных измерений; LS = метод наименьших квадратов; CI = доверительный интервал; SE = стандартная ошибка.

Биомаркеры: Было показано, что посредством нацеливания на N3pGlu A β лечение донанемабом быстро приводит к высокому уровню удаления амилоидных бляшек, как измеряется с помощью визуализации амилоида. Для амилоида, определенного с помощью ПЭТ, участники, получавшие донанемаб, показали снижение содержания амилоидных бляшек на 85 CL через 76 недель по сравнению с плацебо (плацебо = 0,93, донанемаб = -84,13) (фигура 3A). Разделение снижения на 68 CL было очевидным в группе донанемаба через 24 недели по сравнению с плацебо (плацебо = -1,82, донанемаб = -69,64; снижение на 65% от исходного уровня в группе донанемаба). Процент участников, которые были «отрицательными в отношении амилоида» (определяемыми как <24,1 CL амилоидных бляшек) в группе донанемаба через 24, 52 и 76 недель составлял 40,0%, 59,8% и 67,8% соответственно (фигура 3A). Приблизительно 27% и 55% участников, которым вводили дозы донанемаба, на неделе 28 и 56 соответственно достигали адекватного снижения уровня амилоида, чтобы перейти на инфузию плацебо. В этом исследовании пациенты прекращали введение донанемаба и переходили на плацебо, как только уровень амилоидных бляшек составлял ниже 25 сентилов при двух последовательных измерениях или ниже 11 сентилов при любом одном измерении.

Оценка глобальной нагрузки тау-белка, оцененная с помощью ПЭТ с использованием F18-флортауципира, не обнаружила различий между группами по сравнению с исходным уровнем до 76 недель (фигура 3B). Изменение объема гиппокампа, оцененное с помощью vMRI, не показало различий между группами (фигура 3C(iii)). У участников, получавших

донанемаб, на неделе 52 наблюдали большее снижение объема всего головного мозга и большее повышение объема желудочков по сравнению с плацебо (фигура 3C(i) и (ii)). На фигурах 3A-C показаны исходы для вторичных биомаркеров. На фигуре 3A показаны результаты для вторичных исходов, изменение от исходного уровня до 76 недель в отношении отложения амилоидных бляшек в головном мозге, как измеряется с помощью ПЭТ-сканирования с использованием F18-флорбетапира в сентилоидах (CL). На фигуре 3B показана глобальная нагрузка тау-белка, как измеряется с помощью ПЭТ-сканирования с использованием F18-флортауципира. «Отрицательный в отношении амилоида» / $<24,1$ CL = средний уровень CL для здоровых в ином отношении индивидуумов аналогичного возраста. На фигуре 3C показан vMRI для (i) всего головного мозга, (ii) желудочков и (iii) гиппокампа. На фигуре 3 Δ = разница; W = неделя; LS = метод наименьших квадратов; CI = доверительный интервал; CL = сентилоиды; n = количество участников; SE = стандартная ошибка.

Нежелательные явления: разница в частоте летальных исходов или серьезных нежелательных явлений (SAE) между группами донанемаба и плацебо отсутствовала. В общей сложности у 113 из 125 участников (90,4%) в группе плацебо и у 119 из 131 (90,8%) в группе донанемаба имелось по меньшей мере одно нежелательное явление, возникшее во время лечения (TEAE) во время двойного слепого периода в популяции для оценки безопасности. Частота ARIA-E была значительно выше в группе донанемаба (27%) по сравнению с плацебо (0,8%). О симптомах ARIA-E сообщили 6,1% всех участников в группе донанемаба (22% участников с ARIA-E) по сравнению с 0,8% в группе плацебо. Большинство случаев ARIA-E произошло к неделе 12 от начала введения дозы. Серьезная симптоматическая ARIA-E, требующая госпитализации, возникла у 2 участников, получавших донанемаб (1,5%). Оба участника имели симптомы спутанности сознания, а один сообщил о трудностях с самовыражением, которые полностью разрешились. ARIA-E полностью разрешилась в обоих случаях со средним временем разрешения ARIA-E 18 недель. Частота поверхностного сидероза (разновидность ARIA с кровоизлиянием (ARIA-H)) центральную нервной системы, тошнота и инфузионные реакции (IRR) были значительно выше в группе донанемаба по сравнению с плацебо. Прекращение лечения вследствие ARIA-E произошло у 7 участников (5,3%) в группе донанемаба; 2 (1,5%) прекратили исследование вследствие ARIA-E. Ни в одной из групп макрогеморрагии головного мозга не наблюдались. О IRR сообщалось у 7,6% участников, принимавших донанемаб, и у 0% участников, принимавших плацебо. Серьезная IRR или гиперчувствительность наблюдались у 3 участников (2,3%), получавших донанемаб. Частота антител к лекарственным препаратам на фоне лечения (TE-ADA) у участников,

получавших донанемаб, составляла примерно 90%.

Эти результаты показывают, что при вмешательстве, специфичном для амилоидных бляшек, у пациентов с ранней симптоматической АД удаление амилоида в группе донанемаба сопровождалось замедлением прогрессирования заболевания, по сравнению с плацебо. Разница в 3,20 в лечении через 76 недель по шкале iADRS должна интерпретироваться не только в контексте диапазона баллов по всему спектру заболеваний (от 0 до 144), но также, что важно, в контексте динамического диапазона iADRS в популяции участников (26 баллов) и снижения в группе плацебо (-10,06).

Представленные в данном документе результаты неожиданны и удивительны в нескольких аспектах. Схема введения дозы донанемаба обеспечивает удаление большого количества амилоида в начале исследования: почти 60% участников имеют «отрицательное в отношении амилоида» сканирование через 52 недели. Это первое исследование, в котором проводится скрининг всех участников с помощью ПЭТ-сканирования с использованием F18-флортауципира, что, вероятно, сужает диапазон лежащей в основе патологии, что, в свою очередь, вероятно, снижает дисперсию клинического ухудшения.

Пэт-скрининге тау-белка пациентов исключал субъектов с высоким содержанием тау-белка. Пациенты с высоким содержанием тау-белка могут быть менее чувствительны к терапии, направленной против амилоида, или могут иметь заболевание, более устойчивое к терапии, направленной против амилоида.

По предложению Европейского проекта по предупреждению деменции при болезни Альцгеймера анализ различий лечения по показателям iADRS, ADAS-Cog₁₃, ADCS-iADL, CDR-SB и MMSE выполняли с использованием относительно новой модели прогрессирования заболевания. Учитывая более высокую чувствительность для обнаружения эффектов лечения (Solomon *et al.*, “European Prevention of Alzheimer’s Dementia Longitudinal Cohort Study (EPAD LCS): Study Protocol,” *BMJ Open* 8:e021017 (2018), которая тем самым включена посредством ссылки во всей своей полноте), эта модель может обеспечить значительный прирост статистической мощности (Wang *et al.*, “A Novel Cognitive Disease Progression Model for Clinical Trials in Autosomal-dominant Alzheimer’s disease,” *Statistics in Medicine* 37:3047-55 (2018), которая тем самым включена посредством ссылки во всей своей полноте), и в этом испытании обнаруживали аналогичные оценки замедления болезни с помощью одноточечной оценки модели MMRM.

Касательно наблюдаемого отсутствия эффекта лечения на глобальную нагрузку тау-белка, можно предположить, что изменения тау-белка, определенные с помощью ПЭТ,

будет существенно отставать по сравнению с изменениями амилоида, и что 18-месячный срок является слишком коротким для обнаружения изменений визуализации. Моделирование на аутосомно-доминантных субъектах предполагает отставание в 10-20 лет от первых обнаруживаемых изменений амилоида, определенного с помощью ПЭТ, и первых обнаруживаемых изменений тау-белка, определенного с помощью ПЭТ (Barthélemy *et al.*, “A Soluble Phosphorylated Tau Signature Links Tau, Amyloid and the Evolution of Stages of Dominantly Inherited Alzheimer's Disease,” *Nat. Med.* 26:398-407 (2020), которая тем самым включена посредством ссылки во всей своей полноте). Отсутствие влияния на глобальный тау-белок может вызвать вопросы о том, влияет ли нацеливание на снижение β -амилоида на биологическое прогрессирование заболевания. Тем не менее, дополнительные предварительно заданные анализы областей мозга предполагают снижение накопления тау-белка в различных областях головного мозга (например, в лобных, теменных, затылочных и височных областях) в группе донанемаба по сравнению с плацебо (фигура 4).

Сильное снижение или предупреждение дальнейшего увеличения накопления тау-белка наблюдается, например, в лобных долях головного мозга. Затылочная доля имеет один из самых высоких исходных сигналов и, следовательно, может обеспечить эффект потолка в отношении способности продемонстрировать снижение возрастающей нагрузки тау-белка. На фигуре 4 показан анализ SUV_T накопления тау-белка в областях с эталоном в виде серого вещества мозжечка. Нагрузка тау-белка в лобной доле, как измеряется с помощью F18-флортауципира с использованием эталонной области мозжечка, коррелирует с изменением iADRS и CDR-SB в течение следующих 76 недель у субъектов с симптомами раннего AD. На фигуре 5 показано, что более низкая лобная нагрузка тау-белка ассоциирована с меньшим ухудшением у пациентов. Высокая нагрузка тау-белка в лобных долях ассоциирована с быстрым ухудшением пациентов. Другими словами, у пациентов с низкой нагрузкой тау-белка в лобных долях наблюдается более медленное снижение (как измеряется с помощью iADRS или CDR-SB) по сравнению с пациентами с высокой нагрузкой тау-белка в лобных долях.

Это измерение отражает глобальные изменения в нагрузке тау-белка, и дальнейшее исследование может показать подобласти, которые могут быть более чувствительными к изменениям. Оптимальные методы выбора области и анализа для количественной оценки изменений тау-белка и ответа на терапию остаются в зачаточном состоянии.

Объем гиппокампа существенно не изменился, в отличие от недавних исследований ингибитора BACE, которые показали значительные изменения объема (Wessels *et al.*, “Efficacy and Safety of Lanabecestat for Treatment of Early and Mild Alzheimer Disease: The

AMARANTH and DAYBREAK-ALZ Randomized Clinical Trials,” *JAMA Neurology* 77:199-209 (2020), которая тем самым включена посредством ссылки во всей своей полноте). Наблюдения большего снижения объема всего головного мозга и большего повышения объема желудочков при лечении донанемабом по сравнению с плацебо можно интерпретировать в контексте удаления белка, а не атрофии. Глобальные изменения на объемной МРТ обычно приписывают атрофии в исследованиях естественного течения AD, но остается неясным, представляют ли они истинную атрофию в контексте быстрого структурного удаления белковых агрегатов, как видно в этом исследовании и в другом исследовании терапии, направленной против амилоида (Sur *et al.*, “BACE Inhibition Causes Rapid, Regional, and Non-progressive Volume Reduction in Alzheimer’s Disease Brain,” *Brain* 143:3816-26 (2020), которая тем самым включена посредством ссылки во всей своей полноте).

ARIA-E и ARIA-H были ассоциированы с видами лечения, направленными на удаление амилоидных бляшек (Sperling *et al.*, “Amyloid-related imaging abnormalities in amyloid-modifying therapeutic trials: Recommendations from the Alzheimer’s Association Research Roundtable Workgroup,” *Alzheimer’s & Dementia* 7:367-85 (2011); Sevigny *et al.*, “The Antibody Aducanumab Reduces A β Plaques in Alzheimer’s Disease,” *Nature* 537:50-6 (2016); Ostrowitzki *et al.*, “Mechanism of Amyloid Removal in Patients With Alzheimer Disease Treated With Gantenerumab,” *Archives of Neurology* 69:198-207 (2012); Salloway *et al.*, “Two Phase 3 Trials of Bapineuzumab in Mild-to-Moderate Alzheimer’s Disease,” *New England Journal of Medicine* 370:322-33 (2014); Salloway *et al.*, “A Phase 2 Multiple Ascending Dose Trial of Bapineuzumab in Mild to Moderate Alzheimer Disease,” *Neurology* 73:2061-70 (2009); и Sperling *et al.*, “Amyloid-related Imaging Abnormalities in Patients with Alzheimer’s Disease Treated with Bapineuzumab: A Retrospective Analysis,” *Lancet Neurol.* 11:241-9 (2012), которые тем самым включены посредством ссылки во всей своей полноте).

В исследовании фазы 1b частота ARIA-E составляла 26,1% среди участников, получавших донанемаб, при этом 2 участника сообщили о симптоматической ARIA-E (4,3%). В этом исследовании аналогичную частоту ARIA-E обнаруживали в группе донанемаба (27%), при этом 6,1% сообщили о симптоматической ARIA-E. Частота ARIA-E была более распространена у носителей *APOE4*, как это наблюдалось в других испытаниях антител, нацеленных на бляшки (Sevigny *et al.*, “The Antibody Aducanumab Reduces A β Plaques in Alzheimer’s Disease,” *Nature* 2016;537:50-6; Ostrowitzki *et al.*, “Mechanism of Amyloid Removal in Patients With Alzheimer Disease Treated With Gantenerumab,” *Archives of Neurology* 69:198-207; Salloway *et al.*, “Two Phase 3 Trials of

Bapineuzumab in Mild-to-Moderate Alzheimer's Disease,” *NEJM* 2014;370:322-33 (2014); и Sperling *et al.*, “Amyloid-related Imaging Abnormalities in Patients with Alzheimer's Disease Treated with Bapineuzumab: A Retrospective Analysis,” *Lancet Neurol.* 11:241-9 (2012), которые тем самым включены посредством ссылки во всей своей полноте). Частота антител к лекарственным препаратам на фоне лечения (TE-ADA) у участников, получавших донанемаб (примерно 90%), была аналогичной результатам фазы 1 (>85%).

Эти результаты демонстрируют, что у участников с ранней симптоматической AD лечение донанемабом приводило к клиренсу амилоидных бляшек и замедлению снижения когнитивных и функциональных способностей, как измеряется с помощью шкалы iADRS.

Пример 4: Эффективность, ассоциированная со стратификацией пациентов с ПЭТ тау-белка на исходном уровне

Антитело к N3pGlu A β , донанемаб, оказался наиболее эффективным у субъекта с наиболее низким исходным уровнем флортауципира. Антитело может быть менее эффективным у субъектов с высоким уровнем тау-белка (>1,46 SUVr). Другими словами, субъекты с высоким уровнем тау-белка (>1,46 SUVr) могут быть менее чувствительны к терапии A β , в частности, к терапии, основанной на антителах к N3pGlu, включая, например, донанемаб.

Уровни тау-белка (например, с целью стратификации субъекта-человека, страдающего AD) определяют на основе первоначальной визуальной оценки сканирования флортауципира с последующим количественным анализом. Визуальная оценка основана на 3-уровневом чтении (tAD-, tAD+, tAD++), основанном на наличии поглощения индикатора в определенных областях неокортекса. Количественный анализ относится к вычислению SUVr, который представляет импульсы в пределах конкретной интересующей области-мишени головного мозга (например, многоблочный барицентрический дискриминантный анализ или MUBADA) по сравнению с эталонной областью (параметрическая оценка интенсивности эталонного сигнала или PERSI). Более низкие значения SUVr указывают на меньшую нагрузку тау-белка, тогда как более высокие значения SUVr указывают на большую нагрузку тау-белка.

Сканирование в группе с низким или умеренным уровнем тау-белка (например, с SUVr от $\geq 1,10$ до $\leq 1,46$), как показано в таблице F, подходит для введения антител к N3pGlu A β в исследовании AACG.

Визуальная оценка. Методы визуальной оценки субъектов-людей описаны в Fleisher *et al.*, “Positron Emission Tomography Imaging With [18 F]flortaucipir and Postmortem Assessment of Alzheimer Disease Neuropathologic Changes,” *JAMA Neurol.* 77(7):829-839 (2020), которая

тем самым включена посредством ссылки во всей своей полноте. Вкратце, сканирование с использованием флортауципира является отрицательным (tAD-), если отсутствует повышенная активность индикаторов неокортекса в какой-либо области головного мозга или активность локализована в лобной доле или областях височной доли, которые не включают заднелатеральную височную (PLT) область. Положительные сканирования делятся на две категории в зависимости от областей повышенной активности индикаторов неокортекса. Сканирование с использованием флортауципира, при котором активность индикаторов неокортекса ограничена заднелатеральной височной (PLT) или затылочной областями, классифицируется как tAD+.

Наконец, если сканирование с использованием флортауципира показывает повышенную активность индикаторов в теменной области или области предклинья или имеется активность в лобной области вместе с активностью в PLT или затылочной области, оно классифицируется как tAD++. Количественный анализ проводится на всех tAD+ и tAD++ сканированиях.

Количественный анализ. Количественный анализ выполняют с помощью автоматизированного конвейера обработки изображений. Ранее разработанные представляющие интерес объемы-мишени неокортекса (VOI) (MUBADA, см. Devous *et al.*, “Test-Retest Reproducibility for the Tau PET Imaging Agent Flortaucipir F18,” *J. Nucl. Med.* 2018; 59:937–943 (2018), которая тем самым включена посредством ссылки во всей полноте) применяется к каждому сканированию, а полученные значения нормализуются к эталонной области для конкретного пациента (PERSI). Другие целевые и эталонные области также извлекаются через конвейер. Эталонная область PERSI представляет собой специфическую для субъекта методику, основанную на данных, которые идентифицирует воксели с неспецифическим поглощением флортауципира в области белого вещества, определенной в атланте (см., например, Southekal *et al.*, “Flortaucipir F18 Quantitation Using Parametric Estimation of Reference Signal Intensity,” *J. Nucl. Med.* 59:944–951 (2018), которая тем самым включена в данный документ посредством ссылки во всей своей полноте). Область-мишень MUBADA разрабатывали с использованием статистического метода для максимального разделения диагностических групп на основе характеристик изображения (см. Devous *et al.*, “Test-Retest Reproducibility for the Tau PET Imaging Agent Flortaucipir F18,” *J. Nucl. Med.* 59:937–943 (2018), которая тем самым включена посредством ссылки во всей своей полноте. Применительно к изображениям с использованием F18-флортауципира из большого набора данных 202 субъектов (55 A β - пожилые люди с нормальными когнитивными способностями, 43 A β - MPT, 54 A β + MPT, 16 A β - AD и 34 A β + AD) анализ привел к получению 2 измерений (также известных как компоненты).

Первое измерение (которое объясняло 95% дисперсии) обеспечивало максимальное разделение групп по диагнозу и амилоидному статусу и было преобразовано в VOI, который в настоящее время называется MUBADA VOI (см., например, Devous *et al.*, “Test-Retest Reproducibility for the Tau PET Imaging Agent Flortaucipir F18,” *J. Nucl. Med.* 2018; 59:937–943 (2018), которая тем самым включена посредством ссылки во всей своей полноте)).

Затем MUBADA VOI, отнесенный к эталонной области PERSI, применяли к 204 субъектам, и полученные значения делили на 4 квартиля нагрузки тау-белка: 1) очень низкая; 2) низкая; 3) умеренная; 4) высокая. Пороговые значения SUV_r, разделяющие очень низкий и низкий уровень, составляли 1,10; низкий и умеренный – 1,23; средний и высокий – 1,46. Эти значения использовали для скрининга субъектов в соответствии с алгоритмом, описанным выше.

Субъектам со сканированием tAD⁺ и tAD⁺⁺ с SUV_r>1,46 не вводили антитела к N3pGlu Aβ на основании гипотезы о том, что снижение когнитивных функций у пациентов с высоким уровнем тау-белка было вызвано прежде всего их таупатией и, таким образом, не отвечало на терапию, направленную против амилоида.

Таблица F: Критерии оценки тау-белка

Критерии визуальной классификации	Количественные критерии классификации (PERSI)
tAD- отсутствие повышенной активности неокортекса или активности, локализованной в MLT, ALT или лобных областях	Не измеряли
tAD+ повышенная активность неокортекса в PLT или затылочной области	Очень низкий уровень тау-белка SUV _r < 1,10
	Низкий или умеренный уровень тау-белка 1,10 ≤ SUV _r ≤ 1,46
	Высокий уровень тау-белка SUV _r > 1,46
tAD++ повышенная активность неокортекса в теменной (предклинье) или в лобной области в комбинации с PLT/затылочной/теменной областью	Очень низкий уровень тау-белка SUV _r < 1,10
	Низкий или умеренный уровень тау-белка 1,10 ≤ SUV _r ≤ 1,46
	Высокий уровень тау-белка SUV _r > 1,46

Как показано на фигурах 6A-C ниже, антитело к N3pGlu Aβ, донанемаб, оказалось наиболее эффективным в подгруппе лечения с наиболее низким исходным сигналом

флортауципира. На основании фигуры 6 можно предположить, что пациенты с высоким уровнем тау-белка ($> 1,46$ SUVr) маловероятно будут отвечать на терапию.

Данные демонстрируют, что антитело к N3pGlu A β , донанемаб, было наиболее эффективно у людей-субъектов, у которых уровень тау-белка был меньше или равен около 1,14 SUVr или меньше или равен около 1,27 SUVr (фигура 6A и 6B). Изменение баллов по шкале не было статистически значимым в группе лечения донанемабом по сравнению с плацебо на графиках в крайнем правом углу, определяемом исходными значениями SUVr тау-белка, определенными с помощью ПЭТ, составляющими выше 1,274 SUVr (фигура 6C). На фигурах 6A-C показан исходный анализ подгруппы тау-белка на основе iADRS (FTP = F18-флортауципир).

Пример 5: Эффективность и безопасность, ассоциированные с носителями аллеля аполипопротеина E4 (APOE4)

Клиническое испытание фазы 2 (NCT03367403; Clinictrials.gov), описанное выше в примерах 2, 3 и 4, также включало изучение эффективности и безопасности антитела к N3pGlu A β (донанемаб) в подгруппе участников, которые имеют два аллеля APOE4.

Это клиническое исследование фазы 2 было рандомизированным, плацебо-контролируемым, двойным слепым, многоцентровым исследованием фазы 2, в котором оценивали безопасность, переносимость и эффективность донанемаба у пациентов с ранней симптоматической AD. Клиническое изменение по сравнению с исходным уровнем до 76 недель оценивали для всех включенных в исследование пациентов с промежуточными уровнями патологии тау-белка с использованием интегрированной шкалы оценки AD (iADRS; первичная конечная точка), составного инструмента, измеряющего когнитивные функции и повседневную функцию, и клинической шкалы оценки деменции - суммы ячеек (CDR-SB; вторичная конечная точка). Исходные характеристики показали, что 72,5% и 74,2% пациентов, получавших соответственно донанемаб или плацебо, были носителями APOE4. Для этой подгруппы проводили дополнительный анализ iADRS и ключевых вторичных конечных точек.

Результаты. По сравнению с плацебо лечение донанемабом приводило к замедлению снижения когнитивных способностей на 49%, как измеряется с помощью шкалы iADRS ($p = 0,004$) (фигура 7A) и замедлению снижения когнитивных способностей на 36% по CDR-SB ($p = 0,038$) у носителей APOE4 через 76 недель (фигура 7B).

Различия в лечении донанемабом между носителями и неносителями были значимо более высокими для носителей (iADRS: $p = 0,001$; CDR-SB: $p = 0,046$). Дополнительные ключевые вторичные конечные точки показали постоянную и значительную

эффективность донанемаба по сравнению с плацебо у носителей *APOE4*. См. таблицы G и H ниже.

Таблица G: Вторичные конечные точки для носителей *APOE4*

Носители <i>APOE4</i>			
Шкала	Разница в лечении	% замедления	р-значение
iADRS	5,49	49,0	0,004
CDR-SB	-0,59	36,0	0,038
ADAS-Cog13	-2,76	53,8	0,011
ADCS-iADL	2,61	44,1	0,030
MMSE	0,75	25,3	0,230

Таблица H: Вторичные конечные точки для неносителей *APOE4*

Неносители <i>APOE4</i>			
Шкала	Разница в лечении	% замедления	р-значение
iADRS	-3,92	-38,8	0,203
CDR-SB	0,52	-28,9	0,270
ADAS-Cog13	0,73	-16,9	0,679
ADCS-iADL	-3,11	-53,9	0,116
MMSE	0,04	1,4	0,968

Профиль безопасности для носителей *APOE4* соответствовал общей популяции пациентов, получавших донанемаб. Замедление повышения тау-белка, определенного с помощью ПЭТ, после лечения донанемабом было численно больше у носителей *APOE4*, получавших донанемаб, чем у неносителей.

Аномалии визуализации, связанные с миелоидом (ARIA), с отеком или выпотом, в большинстве случаев бессимптомные, чаще встречались у носителей *APOE4* (33,7%), чем у неносителей (8,3%). ARIA с отложениями гемосидерина, например, микрокровоизлияниями, возникала у 34,5% носителей *APOE4*, получавших донанемаб. Цензурирование субъектов-носителей с ARIA не изменило значимость различий в лечении плацебо для iADRS ($p = 0,020$) и CDR-SB ($p = 0,050$).

Анализ исследуемой популяции продемонстрировал более высокую эффективность донанемаба у носителей *APOE4*, чем у неносителей, со значимым замедлением прогрессирования заболевания, измеренным как в iADRS, так и в CDR-SB.

На фигурах 7А-В показано, что донанемаб проявлял более высокую эффективность у носителей *APOE4*, чем у неносителей. На фигуре 7А показано, что донанемаб проявлял более высокую эффективность у носителей *APOE4*, чем у неносителей, по шкале iADRS. На фигуре 7В показано, что донанемаб проявлял более высокую эффективность у носителей *APOE4*, чем у неносителей, по шкале CDR-SB. На фигуре 7С показаны изменения амилоида (сентилоиды) в зависимости от статуса *APOE4* у пациентов в группах, получавших дозу и плацебо. На фигуре 7D показано изменение SUVR тау-белка, определенное с помощью ПЭТ, в зависимости от статуса *APOE4* пациента. На левом графике показаны данные о лобных долях головного мозга для носителей (обозначенных на фигуре как носители E4) и неносителей (обозначенных на фигуре как неносители E4) для *APOE4*. На правом графике показаны данные для латеральных височных долей головного мозга для носителей (обозначенных на фигуре как носители E4) и неносителей (обозначенных на фигуре как неносители E4) для *APOE4*. На фигурах 7Е-Г показан исходный анализ подгруппы с тау-белком на основе iADRS для носителей *APOE4* как в группе, получавшей донанемаб, так и в группе плацебо. В нижней трети показаны пациенты с исходным SUVR F18-флортауципира (FTP) $\leq 1,144$ как в группах плацебо, так и в группах донанемаба. В средней трети показаны пациенты с исходным значением SUVR FTP от 1,144 до 1,268 как в группе плацебо, так и в группе донанемаба. В верхней трети показаны пациенты с исходным значением SUVR FTP $> 1,268$ как в группе плацебо, так и в группе донанемаба.

Пример 6. Динамика снижения уровня амилоида после лечения донанемабом

Лечение донанемабом приводило к быстрому снижению уровня амилоида в течение 24 недель, и скорость снижения была прямо пропорциональна исходному количеству амилоида. После 6 месяцев лечения донанемабом у участников с более выраженным удалением бляшек наблюдалось меньшее прогрессирование уровня тау-белка в лобных, теменных и височных областях мозга и более выраженные изменения амилоидных бляшек, ассоциированные с меньшим снижением когнитивных способностей.

На фигуре 8А показано, что донанемаб индуцировал быстрое снижение уровня амилоида у пациентов. На фигуре показаны индивидуальные траектории снижения уровня амилоида в течение 24 недель у пациентов, получавших донанемаб.

Индивидуальные траектории амилоида, показанные на фигуре 8А, основаны на исходном уровне и 24-недельных измерениях амилоида (сентилоидные единицы, CL), наблюдаемых в клиническом исследовании TRAILBLAZER-ALZ (AACG, идентификатор NCT03367403 в Clinicaltrials.gov). Участники (N = 115) получали донанемаб и завершили

ПЭТ-сканирование с использованием F18-флорбетапира как на исходном уровне, так и через 24 недели. Полное удаление амилоида (также называемое в данном документе отрицательное в отношении амилоида и показанное на фигуре 8А пунктирной линией) определяется как уровень амилоидных бляшек $<24,1$ CL (Mintun *et al.*, “Donanemab in Early Alzheimer’s Disease,” *New England Journal of Medicine* 384(18) (2021): 1691-1704, 2021, которая тем самым включена посредством ссылки во всей своей полноте). Донанемаб вызывал быстрое и значительное уменьшение амилоидных бляшек. У всех участников снижение уровня амилоида колебалось от $-1,8$ CL до $-174,8$ CL. Средняя скорость снижения уровня амилоида у всех участников составляла $-2,9$ CL/неделя. Среднее значение в группе приблизилось к порогу полного удаления амилоида $24,1$ CL в течение первых 24 недель. Индивидуальные траектории также подразумевают, что индивидуумы с более высоким исходным уровнем амилоидных бляшек находятся дальше от полного удаления амилоида в первые 24 недели лечения, как показано верхними точками на графике. И наоборот, участники с более низким исходным уровнем амилоидных бляшек были ближе к полному удалению амилоида в течение первых 24 недель лечения, как показано более низкими точками на графике.

На фигуре 8В показана ассоциация между исходным уровнем амилоида (ось X) и изменением уровня амилоида в течение 24 недель (ось Y) для участников, получавших донанемаб в TRAILBLAZER-ALZ. Снижение уровня амилоидных бляшек ассоциировано с исходным уровнем амилоидных бляшек.

Взаимосвязь между исходным уровнем амилоида и изменением уровня амилоида в течение 24 недель лечения донанемабом, показанная на фигуре 8В, основана на измерениях амилоида на исходном уровне и через 24 недели (сентилоидные единицы, CL), наблюдаемых в клиническом исследовании TRAILBLAZER-ALZ (AACG, идентификатор NCT03367403 Clinicaltrials.gov). Участники (N = 115) получали донанемаб и в этом анализе прошли ПЭТ-сканирование с использованием F18-флорбетапира как на исходном уровне, так и через 24 недели. Наблюдали устойчивую корреляцию (коэффициент корреляции Пирсона $r = -0,57$, $p < 0,001$) с общим уровнем амилоидных бляшек на исходном уровне и общим содержанием бляшек, удаленных в течение первых 24 недель. Более высокий исходный уровень амилоидных бляшек приводил к большему удалению амилоидных бляшек. И наоборот, при более низких исходных уровнях амилоидных бляшек удалялось меньше бляшек.

Более низкий уровень амилоидных бляшек на исходном уровне приводит в среднем к более раннему полному удалению амилоида. На фигуре 8С показана ассоциация между исходным уровнем амилоида (ось Y) и удалением амилоида, достигнутым через 24 недели

(ось X) у участников, получавших донанемаб в исследовании TRAILBLAZER-ALZ. Участники с полным удалением амилоида через 24 недели имели более низкие исходные уровни амилоидных бляшек. На фигуре 8C столбцы показывают среднее +/- стандартное отклонение; CL = сентилоиды; ПЭТ = позитронно-эмиссионная томография; Q = квартиль.

Взаимосвязь между исходным уровнем амилоида и уровнем клиренса амилоида (частичным или полным), полученным через 24 недели, показанная на фигуре 8C, основана на измерениях амилоида на исходном уровне и через 24 недели, наблюдаемых в клиническом исследовании TRAILBLAZER-ALZ. Участники (N = 115) получали донанемаб и прошли ПЭТ-сканирование с флорбетапиром как на исходном уровне, так и через 24 недели, и их включали в этот анализ. По уровню амилоидных бляшек на неделе 24 пациентов разделяли на две группы. Полное удаление амилоида (также обозначаемое в данном документе как отсутствие амилоида) определяется как уровень амилоидных бляшек $<24,1$ CL; частичное удаление амилоида определяется как уровень амилоидных бляшек $\geq 24,1$ CL. Двухвыборочный t-критерий используется для сравнения двух групп. Участники, достигшие полного удаления амилоида через 24 недели, имели в среднем значимо ($p < 0,0001$) более низкие исходные уровни амилоидных бляшек, чем те, которые имели частичное удаление амилоида через 24 недели.

Было замечено, что участники с более низким исходным уровнем амилоидных бляшек быстрее достигали полного удаления амилоида (фигура 8D). На фигуре 8D показано смоделированное соотношение времени для достижения удаления бляшек в зависимости от исходного уровня амилоидных бляшек. На фигуре 8D представлено время достижения полного удаления амилоидных бляшек (определяемое как измерение ПЭТ $<24,1$ CL) у пациентов с различными уровнями отложения амилоида на исходном уровне. Моделирование, показанное на фигуре 8D, проводили с использованием модели «воздействие-ответ», разработанной на основе данных клинических исследований TRAILBLAZER-ALZ (AACG, идентификатор NCT03367403 в Clinicaltrials.gov) и AACD (идентификатор NCT02624778 в Clinicaltrials.gov). Модель представляет собой модель косвенного ответа, при этом активность донанемаба моделируется как повышение константы скорости элиминации, ассоциированной с уровнем амилоидных бляшек. Для проведения моделирования было смоделировано, что 10000 виртуальных пациентов получают 3 дозы донанемаба по 700 мг IV с интервалом в 4 недели, а затем 1400 мг донанемаба Q4W для 17 доз, как в схеме введения дозы, используемой в TRAILBLAZER-ALZ. Пациентов разделяли на квартили (Q1-Q4) по исходному значению нагрузки β -амилоидных бляшек (CL), где Q1 составляет 38,7-81,6 сентилоидов; Q2 составляет 81,6–

100,3 сентиоида, Q3 = 100,3-126,3 сентиоида, Q4 составляет 126,4-251,4 сентиоида. В конце 76 недель лечения рассчитанный моделью процент пациентов, достигших удаления амиоида (по квартилям), составлял 92,1% (Q1), 86,8% (Q2), 83,1% (Q3) и 76,0% (Q4).

Анализ на фигуре 8D показывает, что пациенты с более низким исходным уровнем амиоида с большей вероятностью достигают клиренса амиоида в течение 76 недель лечения, чем те, которые начинают терапию с более высоким исходным уровнем амиоида. Например, 92,1% пациентов в Q1 достигли полного клиренса амиоида, тогда как 76,0% пациентов достигали клиренса амиоида в Q4. Пациенты с более низким исходным уровнем амиоида, по-видимому, достигают удаления бляшек быстрее, чем пациенты с более высоким исходным уровнем амиоида, поскольку время, необходимое 50% пациентов в каждом квартиле для достижения удаления амиоида, соответствует относительному количеству амиоида на исходном уровне в каждом квартиле.

Ассоциация между исходным уровнем амиоида и схемой введения дозы донанемаба показана на фигуре 8E. На фигуре показана ассоциация между исходным уровнем амиоида (ось Y) и применяемой дозой донанемаба. Участники с более низким исходным уровнем амиоидных бляшек имели право на более раннее снижение дозы. На фигуре 8E столбцы показывают среднее значение +/- стандартное отклонение; CL = сентиоида; Max = максимум; ПЭТ = позитронно-эмиссионная томография; *** $p < 0,001$.

У участников, получавших донанемаб, если уровень амиоидных бляшек (как оценивается с помощью ПЭТ с использованием F18-флорбетапира, выполненной через 24 и 52 недели) составляет от 11 CL до менее 25 CL, что свидетельствует об удалении амиоидных бляшек, дозу снижали до 700 мг. Если уровень амиоидных бляшек составлял менее 11 CL на любом отдельном сканировании или составлял от 11 CL до менее 25 CL на двух последовательных сканированиях, участников, получавших донанемаб, переводили на плацебо. На фигуре 8E представлены две подгруппы: участники, которые продолжали принимать максимальную дозу до конца испытания, и участники, которым разрешали снижение дозы через 24 недели. Для сравнения двух групп использовали двухвыборочный t-критерий. У участников, отвечающих критериям изменения дозы, исходные уровни амиоидных бляшек были значительно ниже, чем у тех, которые оставались при максимальном лечении до конца испытания.

Показатели ответа на лечение донанемабом зависели от исходных уровней амиоидных бляшек, а прекращение лечения не приводит к значительному повторному накоплению амиоида в течение 1 года. На фигуре 8F показано предсказанное моделью изменение уровней амиоидных бляшек после прекращения лечения у пациентов, у которых в течение 6 месяцев был достигнут клиренс амиоида.

Используя модель, описанную выше на фигуре 8F, изменение уровней амилоидных бляшек моделировали у 2000 пациентов с использованием схемы введения дозы, используемой в TRAILBLAZER-ALZ. Из этих 2000 пациентов подгруппа, достигшая уровня амилоидных бляшек ≤ 11 CL, исследуется графически, чтобы оценить прогнозируемую динамику уровней амилоидных бляшек в течение оставшейся части испытания. Значение 11 CL использовали в качестве порога для этого моделирования, так как это был критерий, используемый в TRAILBLAZER-ALZ для прекращения лечения донанемабом. Медиана (сплошная линия) и 90% интервалы прогнозирования (заштрихованная область) нанесены на график для периодов лечения и периодов без лечения.

Влияние прекращения лечения после того, как пациент достиг < 11 CL, на повторное накопление бляшек исследовали с помощью моделирования с использованием модели лечения воздействие-ответ (фигура 8F). В группе пациентов, у которых смоделировано достижение ПЭТ-сигнала < 11 CL на неделе 25, отмена лечения донанемабом не приводила к существенному увеличению ПЭТ-сигнала к концу симуляции (неделя 76), вероятно, вследствие крайне низкой частоты накопления бляшек, оцененной с помощью модели (примерно 6,7 CL/год). Предположение модели состоит в том, что скорость образования/накопления бляшек после лечения донанемабом аналогична исходной. Смысл модели заключается в том, что после достижения полного клиренса амилоида дополнительные преимущества от продолжения введения донанемаба ограничены, поскольку относительно низкая скорость накопления амилоида (6,7 CL/год) предполагает, что пациенту, достигшему 11 CL на фоне введения донанемаба, потребуется больше чем 13 лет, чтобы вернуться к расчетному исходному уровню модели 101 CL.

Лечение донанемабом приводило к снижению накопления тау-белка в течение 76 недель с меньшим накоплением тау-белка у участников с полным клиренсом амилоидных бляшек через 24 недели. На фигуре 8G показано влияние на ПЭТ тау-белка у тех, которые достигли полного удаления амилоидных бляшек через 24 недели, по сравнению с участниками с частичным удалением амилоида или плацебо. В анализ включали участников исследования TRAILBLAZER-ALZ, которые имели ПЭТ-сканирования с использованием [18 F] флортауципира на исходном уровне и через 76 недель. Участники, получавшие донанемаб (столбцы зеленого цвета на фигуре 8G), обозначали как имеющих частичное или полное удаление амилоида на основе уровня амилоидных бляшек через 24 недели. Полное удаление амилоида определяется как уровень амилоидных бляшек $< 24,1$ CL, а когорта с частичным удалением амилоида включала всех участников, получавших донанемаб, которые не достигли этого порога

через 24 недели. Накопление тау-белка, определенного с помощью ПЭТ, измеряется с помощью SUVR в областях с использованием F18-флортауципира в височной, теменной и лобной областях головного мозга с использованием ножки мозжечка в качестве эталонной области. Р-значения указывают на статистическую значимость по сравнению с плацебо изменений тау-белка, определенных с помощью ПЭТ в областях, в течение 76 недель (серый цвет). На фигуре 8G столбцы показывают среднее значение +/- стандартная ошибка; LS = метод наименьших квадратов; ПЭТ = позитронно-эмиссионная томография; SUVR = стандартизированный коэффициент поглощения; * $p < 0,05$; ** $p < 0,01$ по сравнению с плацебо.

Меньшее накопление агрегированного тау-белка, как измеряется с помощью ПЭТ с использованием F18-флортауципира, наблюдали на неделе 76 в височных, теменных и лобных областях головного мозга у участников исследования TRAILBLAZER-ALZ, получавших донанемаб. Существует численно больший эффект на изменения тау-белка (даже меньшее накопление) у тех участников, которые достигали полного клиренса амилоида через 24 недели исследования. Эти данные подчеркивают важность быстрого клиренса амилоидных бляшек и поддерживают модель индуцированной амилоидом таупатии и связь этих биомаркеров с началом и/или прогрессированием болезни Альцгеймера.

На фигурах 8H показан процент изменения уровней амилоидных бляшек через 24 недели по сравнению с изменением iADRS по сравнению с исходным уровнем. Более высокий клиренс амилоида через 24 недели был ассоциирован с меньшим клиническим ухудшением.

Процент изменения значения CL по сравнению с исходным уровнем рассчитывали на неделе 24 для каждого пациента и наносили на график в зависимости от изменения по сравнению с исходным уровнем iADRS (что указывает на снижение клинического прогрессирования заболевания) на неделях 52, 64 и 76 TRAILBLAZER-ALZ (фигура 8H). В график включали пациентов, получавших как донанемаб, так и плацебо. Линию простой линейной регрессии подбирали для демонстрации взаимосвязи между снижением количества бляшек на неделе 24 и клиническим исходом iADRS, после чего рассчитывали коэффициент корреляции Пирсона. Отрицательный коэффициент корреляции указывает на линейную зависимость между большим количеством удаленных амилоидных бляшек и меньшим клиническим ухудшением. Во временные точки недели 52, 64 и 76 коэффициенты корреляции составляли -0,15, -0,13 и -0,09 соответственно. Этот анализ дает умеренные корреляции, которые позволяют предположить, что большее количество удаленных амилоидных бляшек ассоциировано с меньшим клиническим ухудшением.

На фигуре 8И показана взаимосвязь между снижением содержания амилоидных бляшек и замедлением скорости прогрессирования заболевания с использованием модели, объединяющей данные РК, ПЭТ и клинической конечной точки (iADRS). На фигуре iADRS = интегрированная шкала оценки болезни Альцгеймера; среднее значение и 90% CI; CI = доверительный интервал; ПЭТ = позитронно-эмиссионная томография; РК = фармакокинетика.

Разрабатывали модель для описания взаимосвязи между изменением уровня амилоидных бляшек и изменением скорости прогрессирования заболевания, как измеряется с помощью шкалы iADRS. Эта модель основана на модели прогрессирования заболевания, описанной Conrado *et al.*, “An Updated Alzheimer's Disease Progression Model: Incorporating Non-linearity, Beta Regression, and a Third-level Random Effect in NONMEM,” *Journal of Pharmacokinetics and Pharmacodynamics* 41(6) 581-598, 2014, которая тем самым включена посредством ссылки во всей своей полноте. Для этого исследования модель Conrado модифицировали, чтобы включить эффект лекарственного средства, который моделируется как ослабление наклона прогрессирования заболевания, коррелирующего с процентом изменения уровня амилоидных бляшек по сравнению с исходным уровнем, как предсказано моделью воздействие-ответ для донанемаба и амилоидных бляшек. Фигуру 8И получали с использованием рассчитанного моделью наклона прогрессирования заболевания в популяции TRAILBLAZER-ALZ, а также рассчитанного моделью эффекта снижения содержания амилоидных бляшек на наклон заболевания. 90% доверительный интервал для связи оценивали с использованием соответствующих стандартных ошибок параметров модели. Предсказанную моделью взаимосвязь наносили сплошной линией, а доверительный интервал 90% представляли заштрихованной областью на фигуре 8И.

На фигуре 8I изображена смоделированная взаимосвязь между изменением уровня амилоида вследствие лечения донанемабом и изменением скорости прогрессирования заболевания по сравнению с пациентами, получавшими плацебо. Эта взаимосвязь основана на модели воздействие-ответ, связывающей концентрации донанемаба в сыворотке крови с изменениями уровня амилоида и, как результат изменения уровня амилоида, с последующим изменением прогрессирования заболевания. Модель предполагает, что полное удаление амилоидных бляшек может означать снижение скорости прогрессирования заболевания на >40%. Модель предполагает непрерывную связь между снижением уровня амилоидных бляшек и изменением скорости прогрессирования заболевания. Непрерывный характер взаимосвязи предполагает, что даже неполное удаление бляшек замедляет скорость прогрессирования заболевания у пациентов, увеличивая продолжительность, в течение которой пациенты могут

поддерживать достаточную когнитивную и функциональную активность, позволяющую им вести независимый образ жизни.

Пример 7: Клиренс амилоида приводит к быстрому и устойчивому снижению уровней в тау-белка человека, фосфорилированного по треонину 217 (P-tau 217), в плазме крови

Клиренс амилоида у субъектов приводил к быстрому и устойчивому снижению уровня P-tau217 в плазме крови. Уровень P-tau217 в плазме крови коррелировал с исходными уровнями амилоидных бляшек, измеренными с помощью ПЭТ с использованием F18-флорбетапира, и исходными нейрофибриллярными клубками, измеренными с помощью ПЭТ с использованием F18-флортауципира. Лечение донанемабом приводит к быстрому снижению уровня P-tau217 в плазме крови, обнаруживаемого в течение 12 недель. Изменение уровня P-tau217 в плазме крови положительно коррелировало со снижением содержания амилоидных бляшек с помощью ПЭТ, замедлением роста нейрофибриллярных клубков тау-белка, определенного с помощью ПЭТ, и замедлением клинического прогрессирования, как показано в модели Conrado. Более того, аналогично тенденциям, наблюдаемым при замедлении тау-белка, определенного с помощью ПЭТ в областях, раннее полное удаление амилоидных бляшек предполагает большее снижение уровня P-tau217 в плазме крови.

Иммуноанализ, направленный против тау-белка человека, фосфорилированного в треонине по остатку 217 (P-tau217), использовали для измерения нагруженности/нагрузки тау-белка в плазме крови K2EDTA человека у пациентов в TRAILBLAZER-ALZ (см., например, публикацию международной заявки на патент № WO 2020/242963), которая включена тем самым посредством ссылки во всей полноте). Антитела к тау-белку, раскрытые в WO 2020/242963, направлены против изоформ тау-белка человека, экспрессируемых в ЦНС (например, распознающие изоформы тау-белка человека, экспрессируемые в ЦНС, и не распознающие изоформы тау-белка человека, экспрессируемые исключительно вне ЦНС).

Quanterix Simoa[®] HD-X analyzer[™] использовали для иммуноанализа p-Tau 217. Анализатор использует реагенты иммунологического анализа для P-tau217 (захватывающее антитело: клон Fab против P-tau217; детекторное антитело: клон антитела против тау-белку; калибратор и контроль: два синтетических пептида, соединенных с помощью линкера на основе PEG, представляющего эпитопы, распознаваемые захватывающими и детекторными антителами. См., например, публикацию международной заявки на патент № WO 2020/242963, которая включена тем самым

посредством ссылки во всей своей полноте) с использованием технологии Single Molecule Array (Simoa[®]). Этот анализ может обнаруживать низкие уровни P-tau217 в плазме крови человека и представляет собой полностью автоматизированный иммунологический анализ.

На первой стадии гранулы для захвата, покрытые антителом-мишенью, объединяли с образцом плазмы крови человека. Молекулы-мишени, присутствующие в образце, захватывали гранулами для захвата, покрытыми антителами. После промывки биотинилированные детекторные антитела смешивали с гранулами для захвата. Детекторные антитела связываются с захваченной мишенью. После второй промывки конъюгат стрептавидин- β -галактозидаза (SBG) смешивали с гранулами для захвата. SBG связывается с биотинилированными детекторными антителами, что приводит к ферментативному мечению захваченной мишени. После третьей промывки гранулы для захвата ресуспендировали в растворе субстрата резорфина β -D-галактопиранозида (RGP) и переносили на диск Simoa[®]. Затем отдельные гранулы для захвата запечатывали в микролунках набора. Если мишень захватывали и метили, β -галактозидаза гидролизовала субстрат RGP в флуоресцентный продукт, который давал сигнал для измерения. Молекула-мишень с одной меткой приводит к достаточному флуоресцентному сигналу, который можно обнаружить и подсчитать в течение 30 секунд с помощью оптической системы Simoa[®]. При низкой концентрации мишени процент содержащих гранулы лунок в наборе, имеющих положительный сигнал, пропорционален количеству мишени, присутствующей в образце. При более высокой концентрации мишени, когда в большинстве лунок, содержащих гранулы, имеется одна или более меченых молекул-мишеней, общий сигнал флуоресценции пропорционален количеству мишени, присутствующей в образце. Концентрация мишени в неизвестных образцах интерполируется из калибровочной кривой с использованием логарифмической регрессии мощности без взвешивания.

На фигурах 9A-B показано, что исходный уровень P-tau217 в плазме крови коррелирует с исходным уровнем амилоидных бляшек и нейрофибриллярных клубков. На фигуре 9A показана диаграмма рассеяния исходного уровня амилоида, измеренного в сентилоидах с помощью ПЭТ, и исходного уровня P-tau217 в плазме крови. Полые кружки изображают пациентов в TRAILBLAZER-ALZ, получавших плацебо, а сплошные кружки зеленого цвета показывают пациентов в TRAILBLAZER-ALZ, которые получали донанемаб. Значения P-tau217 нормализовали путем \log_{10} преобразования. Корреляцию между двумя переменными оценивали с помощью ранговой корреляции Спирмена. На исходном уровне уровень β -амилоида, как измеряется с помощью ПЭТ с использованием

F18-флорбетапира, показал положительную корреляцию с уровнем P-tau217 в плазме крови ($R = 0,147$, $p = 0,026$). На фигуре 9B показан график рассеяния исходного уровня тау-белка, определенный с помощью ПЭТ, в SUVR в MUBADA, и исходный уровень P-tau217 в плазме крови. Полые кружки изображают пациентов в TRAILBLAZER-ALZ, получавших плацебо, а сплошные кружки зеленого цвета показывают пациентов в TRAILBLAZER-ALZ, которые получали донанемаб. Значения P-tau217 нормализовали путем \log_{10} преобразования. Корреляцию между двумя переменными оценивали с помощью ранговой корреляции Спирмена. На исходном уровне уровень тау-белка в головном мозге, как измеряется с помощью ПЭТ с использованием F18-флорбетапира показал положительную корреляцию с уровнем P-tau217 в плазме крови ($R = 0,383$, $p < 0,0001$). На фигурах 9A-B CL = сентилюиды; SUVR = стандартизированный коэффициент поглощения; ПЭТ = позитронно-эмиссионная томография; p = p -значение; R = коэффициент корреляции; SUVR = стандартизированный коэффициент поглощения.

Данные иммуноанализа показывают, что уровень P-tau217 в плазме крови значительно снижался при лечении донанемабом у субъектов-людей. На фигуре 9C показана смешанная модель повторных измерений (MMRM) для сравнения изменения P-tau217 по сравнению с исходным уровнем между группами лечения. На фигуре показано, что донанемаб обеспечивает раннее снижение уровня P-tau 217 в плазме крови. На фигуре 3A (представленном выше) показано, что содержание амилоидных бляшек значительно снижается при лечении донанемабом. Уровень P-tau217 показал быстрый клиренс после лечения, начиная с измерения через 12 недель. На неделе 76 в группе, получавшей донанемаб, наблюдали снижение на 24% по сравнению с исходным уровнем ($p < 0,0001$), в то время как в группе, получавшей плацебо, наблюдали повышение на 6% ($p = 0,03$). По сравнению с группой, получавшей плацебо, в группе, получавшей донанемаб, наблюдали снижение накопления P-tau217 на 29%. На фигуре 9C LS = метод наименьших квадратов; p = p -значение, ** $p < 0,01$; **** $p < 0,0001$ по сравнению с плацебо.

Изменение уровня P-tau217 в плазме крови было ассоциировано со статусом удаления амилоидных бляшек через 24 недели. На фигуре 9D показана смешанная модель повторных измерений (MMRM) для сравнения изменения P-tau217 по сравнению с исходным уровнем в группах получавших плацебо, донанемаб с частичным удалением амилоида, и донанемаб, с полным удалением амилоида. Полное удаление амилоида определяли как уровень в сентилюидах флорбетапира на ПЭТ $< 24,1$ (также обозначаемый в данном документе как отрицательный в отношении амилоида). Статус клиренса амилоида определяли с помощью ПЭТ-сканирования с использованием F18-флорбетапира через 24 недели. На фигуре 9D столбцы показывают среднее значение +/- стандартная

ошибка, LS = метод наименьших квадратов; p = p -значение; **** $p < 0,0001$ по сравнению с плацебо.

В соответствии с результатами ПЭТ тау-белка в головном мозге удаление амилоида было ассоциировано со снижением содержания P-tau217. Через 76 недель, хотя и статистически недостоверное ($p = 0,34$), полное удаление амилоида через 24 недели показало численно большее снижение P-tau217, чем частичное удаление амилоида. Обе группы, получавшие лечение, показали статистически значимое снижение накопления P-tau217 по сравнению с группой плацебо ($p < 0,0001$).

На фигурах 9E и 9F показано, что снижение P-tau217 в плазме крови ассоциировано с клиренсом амилоида. На фигурах 9E и 9F показан график рассеяния изменения амилоида в сентилоидах на ПЭТ от исходного уровня с изменением P-tau217 по сравнению с исходными значениями через 24 и 76 недель соответственно. Значения P-tau217 нормализовали путем \log_{10} преобразования. Корреляции между двумя наборами переменных оценивали с использованием ранговой корреляции Спирмена. На фигурах полые кружки показывают пациентов в TRAILBLAZER-ALZ, получавших плацебо, а сплошные кружки зеленого цвета показывают пациентов в TRAILBLAZER-ALZ, которые получали донанемаб; CL = сентилоиды; ПЭТ = позитронно-эмиссионная томография; p = p -значение; r = коэффициент корреляции.

В обеих временных точках (24 недели и 76 недель) изменение содержания β -амилоида по сравнению с исходными значениями, как измеряется с помощью ПЭТ с использованием F18-флорбетапира, показало положительную корреляцию с уровнем P-tau217 ($r = 0,349$ и $0,482$ соответственно, $p < 0,001$ для обоих коэффициентов корреляции).

Снижение P-tau217 в плазме крови было ассоциировано с меньшим количеством нейрофибриллярных клубков через 76 недель. На фигурах 9G и 9H показана диаграмма рассеяния изменения тау-белка в SUVR на ПЭТ в областях (лобной и теменной) по сравнению с исходным уровнем с изменением P-tau217 по сравнению с исходными значениями через 76 недель. Значения P-tau217 нормализовали путем \log_{10} преобразования. Корреляции между двумя наборами переменных оценивали с использованием ранговой корреляции Спирмена. На фигурах полые кружки показывают пациентов в TRAILBLAZER-ALZ, получавших плацебо, а сплошные кружки показывают пациентов в TRAILBLAZER-ALZ, которые получали донанемаб; ПЭТ = позитронно-эмиссионная томография; p = p -значение; r = коэффициент корреляции.

Изменение SUVR как лобной, так и теменной доли по сравнению с исходными значениями показывает положительную корреляцию с изменением P-tau217 по сравнению с исходными значениями ($r = 0,171$, $p = 0,031$ и $r = 0,257$, $p = 0,0011$ соответственно).

PK/PD модель демонстрирует взаимосвязь между P-tau217 в плазме крови и замедлением клинического ухудшения. Эту модель разрабатывали для описания взаимосвязи между изменением уровня P-tau217 в плазме крови и изменением скорости прогрессирования заболевания, как измеряется с помощью шкалы iADRS. Эта модель была основана на модели прогрессирования заболевания, описанной Conrado *et al* (Conrado *et al.*, “An Updated Alzheimer's Disease Progression Model: Incorporating Non-linearity, Beta Regression, and a Third-level Random Effect in NONMEM,” *Journal of Pharmacokinetics and Pharmacodynamics* 41(6) 581-598, 2014, которая тем самым включена посредством ссылки во всей своей полноте).

Модель показывает, что снижение P-tau217 является статистически значимым (фигура 9I) в качестве предиктора замедления клинического ухудшения ($p < 0,001$). На фигуре 9I iADRS = интегрированная шкала оценки болезни Альцгеймера; среднее значение и 90% CI; CI = доверительный интервал; PK = фармакокинетика; p = p-значение.

Пример 8: Дизайн и обоснование испытания TRAILBLAZER-ALZ 3

Цели: TRAILBLAZER-ALZ 3 (обозначаемое в данном документе TB3, NCT05026866) представляет собой многоцентровое, рандомизированное, двойное слепое, плацебо-контролируемое, испытания фазы 3 с управляемыми событиями с децентрализованным дизайном с центральными оценщиками, предназначенное для оценки влияния донанемаба по сравнению с плацебо на участников с признаками патологии AD без когнитивного повреждения (доклиническая AD). На фигуре 10 иллюстрируется дизайн исследования для клинического протокола. SP обозначает период исследования. Если донанемаб соответствует определенным факторам успеха, то участники, которых рандомизировали в группу плацебо и которые завершили программу SP III, могут иметь доступ к донанемабу в рамках программы SP IV, расширенного открытого периода.

Обзор и первичные конечные точки: Примерно 3300 участников, которые отвечают критериям включения, будут рандомизированы в соотношении 1:1 для получения либо донанемаба (700 мг внутривенно (IV) один раз в 4 недели (Q4W) для первых 3 доз, затем 1400 мг IV Q4W для следующих 6 доз) или плацебо (IV Q4W для 9 доз). Участники будут находиться под наблюдением до тех пор, пока примерно у 434 участников не возникнет первичный результат клинического прогрессирования (повышения через 2 последовательных визита глобального рейтинга клинической деменции (CDR-GS или gCDR) по сравнению с CDR-GS = 0 на исходном уровне), поэтому общее продолжительность участия в исследовании будет варьироваться для каждого участника с периодом последующего наблюдения от 3 до 5 лет. Лечение донанемабом будет

стратифицировано по дозе аллеля *APOE4* 0-2. Например, индивидуум может иметь 0, 1 или 2 копии аллеля *E4*. Индивидуумы являются отрицательными по *APOE4*, если они имеют 0 копий аллеля *APOE4*, гетерозиготными, если они имеют 1 копию аллеля *APOE4*, или гомозиготными, если они имеют 2 копии аллеля *APOE4*. Такая стратификация по дозе *APOE4* позволяет получать равное количество гомозиготных и гетерозиготных носителей *E4* в каждой группе лечения, а не классифицировать индивидуумов по статусу носителя *APOE4*.

В этом испытании будет использоваться модель децентрализованного клинического испытания (DCT) с визитами, проводимыми полностью или частично удаленно, с целью повышения количества подходящих участников, в том числе из недостаточно представленных групп. Все клинические и когнитивные оценки будут проводиться удаленно центральными оценщиками. Модель DCT включает в себя использование технологий, гибкое расположение и централизованное укомплектование персоналом для оптимизации вероятности значительного удержания участников и повышения стандартизации с централизованными оценщиками для клинических оценок. Участникам и партнерам должен быть назначен центральный координатор исследования (CSC), который будет их основным контактным лицом на протяжении всего исследования.

Критерии включения/исключения:

Критерии включения в исследование включают:

- Мужчины и женщины в возрасте 55-80 лет;
- Телефонное интервью для определения когнитивного статуса – модифицированная (TICS-m) оценка сохранного когнитивного функционирования; и
- Приемлемый результат P-tau217 в плазме крови (анализ SIMOA).

Критерии исключения из исследования включают:

- Легкое когнитивное нарушение (МРТ)/деменция или другое нейродегенеративное заболевание, влияющее на когнитивные функции;
- Текущее или предыдущее применение рецептурных лекарственных препаратов для лечения МРТ или деменции;
- Текущие тяжелые или нестабильные заболевания;
- Рак в анамнезе с высоким риском рецидива и препятствием завершению исследования;
- Наличие в анамнезе клинически значимой множественных или тяжелых лекарственных аллергий или тяжелых реакций гиперчувствительности после

лечения;

- Предшествующее лечение иммунотерапией, направленной против амилоида;
- Любая клинически важная аномалия при скрининге на МРТ или в клиническом лабораторном тесте;
- Наличие противопоказаний к МРТ; и
- Централно прочитанная МРТ, демонстрирующая наличие ARIA-E (аномалий визуализации, связанных с амилоидом, с выпотом или отеком), >4 церебральных микрогеморрагий, более 1 зоны поверхностного сидероза, любая макрогеморрагия или тяжелое поражение белого вещества при скрининге.

Другие оценки эффективности: Вторичные конечные точки для оценки клинического прогрессирования включают международный тест списка покупок, непрерывный тест парных ассоциаций, международный ежедневный тест замены символов-лекарственные препараты, тест на скорость замены категорий, тест ассоциации имени и лица, тест разделения поведенческих паттернов-предметов, краткая батарея Cogstate, CDR – сумма ячеек, индекс когнитивных функций, Монреальский когнитивный тест и когнитивный составной балл (включая комбинацию индивидуальных оценок). Необязательные дополнения могут включать ПЭТ-сканирование с использованием флорбетапира-18F (N = 200), ПЭТ-сканирование с использованием фтортауципира-18F (N = 500) и раскрытие АРОЕ.

Оценки безопасности: Для оценки безопасности и переносимости донамаба в этом исследовании будут отслеживать спонтанно зарегистрированные нежелательные явления (АЕ), МРТ (для ARIA и неотложных рентгенологических данных), реакции, связанные с инфузией, и Колумбийскую шкалу оценки серьезности суицидальных намерений. МРТ для оценки/мониторинга ARIA можно проводить на исходном уровне, после первой дозы, перед повышением дозы с 700 мг до 1400 мг, через 4 недели, через 12 недель, через 20 недель и каждые 1-2 недели в течение всего периода введения дозы (например, период двойного слепого лечения) или в соответствии с определением исследователя. Планирование МРТ может быть возобновлено в течение открытого продленного периода для оценки/мониторинга ARIA.

Биомаркеры: Образцы РНК сыворотки крови, плазмы крови и цельной крови для исследования биомаркеров будут собирать при скрининге и на протяжении всего исследования. Анализ биомаркеров будут проводить для решения вопросов, имеющих отношение к распределению лекарственных средств, включению мишеней, фармакодинамике, механизму действия и вариабельности ответа участников (включая безопасность). P-tau217 в плазме крови и другие биомаркеры на основе крови будут

использовать для дальнейшего информирования о клинических результатах и ответе на терапию. Для оценки влияния донанемаба на нагрузку церебральных амилоидных бляшек и нагрузку церебральных нейрофибриллярных клубков по сравнению с плацебо в популяции с доклинической AD, подгруппе участников будут проводить ПЭТ-визуализацию с использованием флорбетапира и/или флортауципира.

Потенциальное влияние/выводы: TB3 представляет собой инновационный дизайн децентрализованного испытания с центральными оценщиками. Он включает модель на основе времени до клинического события, критерий выбора биомаркера AD на основе крови и потенциально поддерживающие конечные точки биомаркера AD. Результаты этого исследования могут помочь решить вопрос о том, может ли лечение донанемабом с быстрым снижением церебральных амилоидных бляшек задержать или даже предупредить прогрессирование до клинических стадий AD.

Пример 9: Биомаркеры для TRAILBLAZER-ALZ

Дополнительные данные о биомаркерах получали с использованием набора Simoa[®] Neurology 4-Plex E Advantage (дополнительная информация об анализе/наборе представлена в файле «quanterix.com/wp-content/uploads/2020/12/Neurology-4-Plex-E-Data-Sheet-HD-X.pdf», который тем самым включен посредством ссылки во всей своей полноте). Вкратце, анализ Simoa[®] Neuro 4-plex E представляет собой цифровой иммуноанализ для количественного определения бета-амилоида 40 (A β ₄₀), бета-амилоида 42 (A β ₄₂), легкой цепи нейрофиламента (NfL) и глиального фибриллярного кислого белка (GFAP) в плазме крови человека. В Simoa[®] HD-X analyzer[™] используют готовые к применению реагенты для иммуноанализа Neuro 4-plex E для выполнения заданий (одно задание соответствует одному значению, поэтому повторные циклы представляют собой два задания) с использованием технологии Single Molecule Array (SiMoA). В двухстадийном анализе Simoa[®] Neuro 4-plex E парамагнитные гранулы, покрытые антителом-мишенью, объединяют с образцом и биотинилированным детекторным антителом в одной и той же инкубации. Молекулы-мишени, присутствующие в образце, захватываются гранулами, покрытыми антителами, и одновременно связываются с детектором биотинилированных антител. После промывки с гранулами смешивают конъюгат стрептавидин- β -галактозидаза (SBG). SBG связывается с биотинилированными детекторными антителами, что приводит к ферментативному мечению захваченной мишени. После окончательной промывки гранулы ресуспендируют в растворе субстрата резорфина β -D-галактопиранозида (RGP) и переносят на диск Simoa[®]. Затем отдельные гранулы запечатывают в микролунках набора. Если мишень захватывали и метили на грануле, β -галактозидаза гидролизует субстрат RGP в микролунке с образованием

флуоресцентного продукта, который обеспечивает сигнал для измерения. Молекула-мишень с одной меткой приводит к достаточному флуоресцентному сигналу, который можно обнаружить и подсчитать в течение 30 секунд с помощью оптической системы Simoa[®]. При низкой концентрации мишени процент содержащих гранулы лунок в наборе, имеющих положительный сигнал, пропорционален количеству мишени, присутствующей в образце. При более высокой концентрации мишени, когда в большинстве лунок, содержащих гранулы, имеется одна или более меченых молекул-мишеней, общий сигнал флуоресценции пропорционален количеству мишени, присутствующей в образце. Концентрация мишени в неизвестных образцах интерполируется на основе калибровочной кривой с использованием логистической регрессии с четырьмя/пятью параметрами и взвешиванием $1/y^2$.

Легкая цепь нейрофиламентов (NfL)

Легкая цепь нейрофиламентов (NfL) является важным биомаркером (плазма крови или CSF), который может указывать на повреждение нейронов в результате многих механизмов заболевания, но, в частности, ее уровень также повышен при болезни Альцгеймера. Предполагается, что виды лечения, которые могут уменьшить NfL, уменьшают повреждение нейронов и предполагают улучшенные исходы этого заболевания. Данные, полученные в результате анализа Simoa[®] Neuro 4-plex E, демонстрируют, что уровень NfL во всей популяции, получавшей донанемаб, может быть снижен на по меньшей мере 4% по сравнению с плацебо в течение курса лечения/схемы введения дозы (на фигуре 11А показано снижение NfL в плазме крови). Этот эффект снижения может быть усилен у носителей *APOE4*, как показано на фигуре 11В, которая показывает значимое снижение во временные точки позже в испытании. Данные для плазмы крови на фигуре представляют собой первую демонстрацию снижения уровня NfL с помощью антитела к Аβ при болезни Альцгеймера в популяции носителей *APOE4*. На фигуре 11В показано изменение по сравнению с исходным уровнем NfL у носителей *APOE4* (оценки средних, определенные с помощью LS, на основе модели MMRM).

Бета-амилоид (Aβ)

Известно, что соотношение $A\beta_{42/40}$ медленно снижается с течением времени в плазме крови и CSF по мере отложения амилоидных бляшек в паренхиме головного мозга. Виды терапии, направленные на удаление амилоидных бляшек, могут нормализовать это соотношение, что интерпретируется как повышение обратно к более высокому уровню. Данные, полученные из TRAILBLAZER-ALZ, показывают, что лечение донанемабом может повышать это соотношение и показывать значимое улучшение по меньшей мере в

одной временной точке (фигура 12). На фигуре 12 показано повышение отношения A β 42/40.

Примечательно, что донанемаб не взаимодействует ни с какими растворимыми соединениями, в отличие от некоторых других антител, поэтому повышение этого отношения дает окончательный результат способности клиренса амилоидных бляшек нормализовать этот биомаркер без каких-либо смешанных эффектов, ранее продемонстрированных с другими антителами вследствие их связывания с другими растворимыми соединениями крови.

Глиальный фибриллярный кислый белок (GFAP)

Нормализация и снижение биомаркера GFAP является важным в первую очередь для антител, снижающих содержание бляшек. GFAP является промежуточным белком цитоскелета, который активируется в реактивных астроцитах и считается патологическим признаком многих заболеваний, но также хорошо описан при AD. GFAP связан с амилоидозом, а недавние исследования связывают GFAP в крови с отложением амилоида. Данные, представленные на фигуре 13А, впервые демонстрируют способность терапевтического средства (донанемаб) снижать этот патологический ответ астроцитов на амилоид посредством снижения GFAP, как измеряется в крови. На фигуре 13А показано, что GFAP значительно снижается при лечении донанемабом. Кроме того, P-tau 217 и GFAP демонстрируют аналогичную связь с клиренсом амилоидных бляшек в TRAILBLAZER-ALZ. На фигуре 13В показана корреляция между клиренсом бляшек и GFAP через 76 недель.

Теоретически существуют и другие способы задокументировать это снижение патологии, но они могут включать индикатор ПЭТ, такой как депренил С11. Астроциты играют важную роль в поддержании гематоэнцефалического барьера посредством взаимодействия капилляров через соединения концевых пластинок астроцитов. Кроме того, астроциты играют важную роль в токсичности глутамата, регулируя и способствуя удалению или поглощению глутамата в синаптической щели. Улучшение этого биомаркера предполагает клиническую пользу и улучшение индуцированной амилоидом патологии, которая развивается в ходе отложения амилоида. Улучшение этого биомаркера может указывать на улучшение функции гематоэнцефалического барьера, которая нарушается при болезни Альцгеймера, а также на улучшение функции нейронов или выживаемости. Преимущество снижения уровня амилоида и нормализации уровней GFAP не ограничивается этими примерами. Другие примеры могут включать улучшение состояния астроцитов с выживанием первичных и вторичных ветвей, образование рубцов,

рекрутинг иммунных клеток, синаптическое ремоделирование, метаболическую регуляцию, циркадный ритм, динамику кальция, регуляцию нейромедиаторов и антиоксидантную буферизацию. Кроме того, эти данные могут свидетельствовать о том, что GFAP может быть важной терапевтической мишенью для лечения AD.

Пример 10: Оценка безопасности, переносимости и эффективности донанемаба при ранней симптоматической болезни Альцгеймера

Многоцентровое, рандомизированное, двойное слепое, плацебо-контролируемое клиническое исследование фазы 3 (NCT04437511; Clinicaltrials.gov; далее обозначаемое как «TRAILBLAZER-ALZ 2», «AACI» или «исследование AACI») предназначено для оценки безопасности и эффективности гуманизованного антитела к N3pG A β (донанемаб) у пациентов с ранней симптоматической AD (т.е. продромальной AD и легкой деменцией вследствие AD) с наличием тау-патологии головного мозга. В AACI будут оценивать, может ли удаление существующих амилоидных бляшек замедлить прогрессирование заболевания по клиническим результатам в отношении когнитивных способностей и функционирования, а также по визуализирующим биомаркерам патологии заболевания и нейродегенерации в течение 76 недель двойного слепого наблюдения.

В AACI расширят популяцию пациентов по сравнению с предыдущей фазой 2 (т.е. TRAILBLAZER-ALZ, также известной как AACG, идентификатор NCT03367403 в Clinicaltrials.gov)), исследование с включением участников с патологией с высоким уровнем тау-белка. В первичном анализе будут изучать популяцию с патологией с низким и средним уровнем тау-белка и общую популяцию (с патологией с низким, средним и высоким уровнем тау-белка) и включает долгосрочный расширенный период, предназначенный для дальнейшей оценки эффективности и безопасности донанемаба с течением времени.

В этом исследовании будут оценивать, в том числе, может ли удаление существующих амилоидных бляшек замедлить прогрессирование заболевания, что определяется клиническими показателями и биомаркерами патологии заболевания и нейродегенерации в течение 76 недель лечения. Рандомизация участников будет стратифицирована по месту исследования и патологии тау-белка (низкий и средний уровень по сравнению с высоким уровнем). Это параллельное двойное слепое исследование с 2 группами лечения. Исследование включает скрининговый визит, который может длиться до 49 дней, во время которого участники должны иметь результаты ПЭТ-изображения тау-белка с использованием F18-флортауципира, соответствующие повышенному уровню тау-белка, чтобы быть рандомизированными для двойного слепого периода. Продолжительность

двойного слепого периода исследования составляет 76 недель и включает до 72 недель лечения с конечными показателями в конце двойного слепого периода (неделя 76) для оценки безопасности, переносимости и эффективности донанемаба по сравнению с плацебо. Приблизительно 1800 участников будут рандомизированы в испытании по когортам 1 и 2. Когорта 1 будет состоять не более чем из примерно 300 рандомизированных участников и будет включать участников, рандомизированных до заранее определенной даты. Приблизительно 1000 участников с низким и средним уровнем тау-белка будут случайным образом распределять для получения донанемаба в когорте 2. Ожидается, что примерно 1500 участников в целом (патология с низким, средним и высоким уровнем тау-белка) будут рандомизировать в исследовании для достижения примерно 1000 участников с низким и средним уровнем тау при условии, что примерно одна треть участников имеет патологию с высоким уровнем тау-белка в когорте 2.

Участников, соответствующих критериям включения, будут рандомизировать в соотношении 1:1 в одну из следующих групп лечения: донанемаб, 700 мг (IV) Q4W для первых 3 доз, а затем 1400 мг IV Q4W; или плацебо. Максимальная общая продолжительность участия в исследовании для каждого участника, включая скрининговый период и периоды последующего наблюдения после лечения, составляет до 205 недель и включает скрининговый период до 7 недель, рандомизацию во время визита 2, период двойного слепого лечения (визиты 2-21) до 72 недель, конечные оценки показателей конечных точек и безопасности для двойного слепого периода, выполненные во время визита 21 (V21, неделя 76, 4 недели после введения последней дозы донанемаба) с оценкой снижения амилоидных бляшек, определенного с помощью ПЭТ-сканирования, во время V21 с возможным продлением на 78 недель (максимальная продолжительность периода лечения донанемабом составляет 150 недель), визиты последующего наблюдения за иммуногенностью и безопасностью начинаются через 12 недель после введения последней дозы донанемаба, и период последующего наблюдения до 44 недель. В расширенной части исследования (визиты 22-41) участники, рандомизированные для получения донанемаба в течение двойного слепого периода, которые не соответствуют критериям снижения дозы к V21, продолжат получать донанемаб. Участники, которые продолжали принимать по 700 мг в течение двойного слепого периода, будут иметь возможность повышать дозу до 1400 мг во время V25 или позже. Участники, рандомизированные в группу донанемаба в течение двойного слепого периода, которые соответствуют критериям снижения дозы к V21, будут получать плацебо, начиная с V22. Участники, рандомизированные в группу плацебо в течение двойного слепого периода,

будут получать донанемаб, начиная с V22, и будут следовать тому же подбору дозы, что и участники двойного слепого периода. Все участники, согласно дизайну, могут иметь возможность получать донанемаб в какой-то точке исследования; однако назначение в расширенный период является двойным слепым.

Участники, у которых снижение содержания амилоидных бляшек, как измеряется с помощью ПЭТ-сканирования с использованием флорбетапира F18 во время визита 8 (неделя 24), визита 15 (неделя 52), визита 21 (неделя 76), визита 28 (неделя 102) или визита 35 (неделя 130), соответствует критериям снижения дозы, будут включать двойное слепое снижение дозы донанемаба до плацебо IV для оставшейся части исследования.

На фигуре 14 изображен дизайн исследования для клинического протокола. Сокращения для фигуры 14: IP = исследуемый препарат; IV = внутривенно; ПЭТ = позитронно-эмиссионная томография; Q4W = один раз в 4 недели; V = визит. «а» на фигуре 14: решения о введении дозы основаны на снижении амилоидной нагрузки, как определено с помощью ПЭТ-сканирования с использованием [F18]-флорбетапира на неделях 24, 52, 76, 102 и 130. «b» на фигуре 14: график введения дозы донанемаба в расширенный период до 78 недель (максимальная продолжительность периода лечения донанемабом составляет 150 недель). «с» на фигуре 14: период последующего наблюдения начинается через 12 недель после последнего введения исследуемого препарата, и визиты с 801 по 804 назначаются, как описано выше. Исследователь будет уведомлен, если участник не обязан завершать все визиты последующего наблюдения (V801-804). Примечания: V601 является необязательным. Для участников, не завершивших V601, процедуры будут включены в V1. Рандомизация происходит во время V2. На фигуре 14 различия между когортами 1 и 2 отсутствуют, поскольку обе когорты следуют одному и тому же дизайну исследования.

Пациенты могут быть включены в исследование только при соблюдении всех следующих критериев:

1. Возраст пациентов должны составлять от 60 до 85 лет включительно на момент подписания информированного согласия.
2. Постепенное и прогрессирующее изменение функции памяти, о котором сообщает участник или информатор, в течение ≥ 6 месяцев.
3. Оценка MMSE от 20 до 28 (включительно) при скрининге или во время визита 1.
4. Соответствуют критериям сканирования с использованием [F¹⁸]-флортауципира (центральное считывание).
5. Соответствуют критериям сканирования с использованием [F¹⁸]-

флорбетапира (центральное считывание).

6. Имеют партнера по исследованию, который предоставит письменное информированное согласие на участие, будет часто контактировать с участником (определяется как по меньшей мере 10 часов в неделю) и будет сопровождать участника во время визитов исследования или будет доступен по телефону в назначенное время. Второй партнер по исследованию может служить резервом. Партнер(ы) по исследованию должен/должны сопровождать участника для подписания согласия. Одного партнера по исследованию просят присутствовать или быть доступным по телефону во все дни подачи формы дополнения C-SSRS/самоповреждения. Партнер по исследованию должен присутствовать во все дни, когда проводят оценку по когнитивных и функциональным шкалам. Если участник имеет второго партнера по исследованию, предпочтительно, чтобы 1 партнер по исследованию главным образом отвечал за оценки CDR и кооперативное исследование болезни Альцгеймера – шкалу активности в повседневной жизни (ADCS-ADL). Визиты, требующие следующих оценок и шкал, должны иметь партнера по исследованию, доступного по телефону, если он не сопровождает участника во время визита для следующих оценок: AE и сопутствующие лекарственные препараты; соответствующие части форм дополнения C-SSRS/самоповреждения; CDR; и ADCS-ADL. Если партнер по исследованию должен отказаться от участия в исследовании, по усмотрению исследователя может быть разрешена замена. Заменяющее лицо должно будет подписать отдельное информированное согласие при первом визите, во время которого он или она сопровождает участника.

7. Имеют достаточную грамотность, зрение и слух для нейропсихологического тестирования по мнению исследователя во время скрининга.

8. Являются надежными и готовы быть доступными во время проведения исследования и готовы следовать процедурам исследования.

9. Стабильные сопутствующие симптоматические лекарственные препараты для лечения AD и другие лекарственные препараты, которые могут влиять на когнитивные функции, за по меньшей мере примерно 30 дней до рандомизации (не относится к препаратам для местного применения, по мере необходимости [prn] или лекарственным препаратам, введение которых прекращено).

10. Способны дать информированное согласие, которое включает соблюдение требований и ограничений, перечисленных в форме

информированного согласия (ICF) и в протоколе.

Критерии исключения: Участников исключают из исследования, если применим какой-либо из следующих критериев: серьезное неврологическое заболевание, поражающее центральную нервную систему, кроме AD, которое может повлиять на когнитивные функции или способность завершить исследование, включая, помимо прочего, другие деменции, серьезные инфекция головного мозга, болезнь Паркинсона, множественные сотрясения мозга или эпилепсию или повторяющиеся судороги (за исключением фебрильных судорог у детей); текущие серьезные или нестабильные заболевания, включая сердечно-сосудистые, печеночные, почечные, гастроэнтерологические, респираторные, эндокринологические, неврологические (кроме AD), психиатрические, иммунологические или гематологические заболевания и другие состояния, которые, по мнению исследователя, могут помешать анализам в этом исследовании; или ожидаемая продолжительность жизни <24 месяцев; текущие серьезные или нестабильные заболевания, включая сердечно-сосудистые, печеночные, почечные, гастроэнтерологические, респираторные, эндокринологические, неврологические (кроме AD), психиатрические, иммунологические или гематологические заболевания и другие состояния, которые, по мнению исследователя, могут помешать анализам в этом исследовании; или ожидаемая продолжительность жизни <24 месяцев; участники с любым текущим первичным психиатрическим диагнозом, кроме AD, если, по мнению исследователя, психическое нарушение или симптом могут исказить интерпретацию действия лекарственного средства, повлиять на когнитивную оценку или повлиять на способность участника завершить исследование; исключают участников с шизофренией или другим хроническим психозом в анамнезе; по мнению исследователя, активно склонны к суициду и, следовательно, считаются подверженными значительному риску самоубийства; в анамнезе нарушение, связанное с употреблением алкоголя или наркотиков (за исключением нарушения, связанного с употреблением табака) в течение 2 лет до скринингового визита; наличие в анамнезе клинически значимой множественной или тяжелой лекарственной аллергии, выраженной атопии или тяжелых реакций гиперчувствительности после лечения (включая, помимо прочего, мультиформную эритему, линейный иммуноглобулиновый дерматоз, токсический эпидермальный некролиз и/или эксфолиативный дерматит); имеют какие-либо клинически важные отклонения при скрининге, как это определено исследователем, при физикальном или неврологическом обследовании, в показателях жизнедеятельности, ЭКГ или результатах клинических лабораторных анализов, которые могут нанести ущерб участнику, могут

поставить под угрозу исследование или показать признаки деменции другой этиологии; скрининговая МРТ, которая показывает признаки значительных отклонений, которые предполагают другую потенциальную этиологию прогрессирующей деменции, или клинически значимые данные, которые могут повлиять на способность участника безопасно участвовать в исследовании; наличие любых противопоказаний к МРТ, включая клаустрофобию или наличие противопоказанных металлических (ферромагнитных) имплантатов/кардиостимуляторов; имеют центрально прочитанную МРТ, демонстрирующую наличие ARIA-E, >4 церебральных микрогеморрагий, более 1 зоны поверхностного сидероза, любую макрогеморрагию или тяжелое поражение белого вещества при скрининге; чувствительность к флорбетапиру F18 или флортауципиру F18 или противопоказания к ПЭТ; имеют плохой венозный доступ; настоящее или планируемое воздействие ионизирующего излучения, которое в комбинации с запланированным введением исследуемых лигандов для ПЭТ может привести к кумулятивному воздействию, превышающему местные рекомендуемые пределы воздействия; уровень аланинаминотрансаминазы (ALT) $\geq 2,5X$ верхней границы нормы (ULN) в выполняющей лаборатории, уровень аспартатаминотрансферазы (AST) $\geq 2,5X$ ULN, уровень общего билирубина (TBL) $\geq 1,5X$ ULN или щелочной фосфатазы (ALP) $\geq 2X$ ULN при скрининге; ранее имели лечение пассивной иммунотерапией, направленной против амилоида; получали активную иммунизацию против A β в любом другом исследовании; в настоящее время включены в любое другое интервенционное клиническое исследование, включающее исследуемый препарат или любой другой тип медицинского исследования, признанного несовместимым с научным или медицинским значением с этим исследованием; или имели известные аллергии на донанемаб, родственные соединения или любые компоненты состава. Примечание: Во время исследования не допускается одновременное применение пассивных иммунотерапевтических средств, направленных против амилоида, отличных от донанемаба, таких как гантенерумаб, леканемаб или адуканумаб.

Модификация дозы: Модификация дозы исследуемого препарат (IP) не разрешена в этом исследовании, за исключением участников, у которых снижение содержания амилоидных бляшек соответствует критериям снижения дозы, или при условиях, описанных ниже. Цель исследования заключается в том, чтобы участник подбирали дозу до достижения целевой дозы. Для участников, у которых развилась ARIA в течение периода подбора дозы (то есть до четвертой инфузии исследуемого лекарственного средства двойного слепого или расширенного периода), исследователь может решить:

- временно приостановить введение дозы, а затем определить, должен ли участник оставаться на введении дозы до приостановки либо временно после введения первых 3 доз, либо в течение оставшегося периода лечения,
- продолжать введение той же дозы либо временно после введения первых 3 доз, либо в течение оставшегося периода лечения, или
- продолжать схему введения дозы, описанную выше.

Прекращение участия в исследовании/Временное прекращение лечения донанемабом вследствие ARIA-E: То же, что описано выше в примере 2.

Первичные конечные точки: Основная цель этого исследования заключается в проверке гипотезы о том, что IV инфузия донанемаба будет замедлять снижение когнитивных и/или функциональных способностей при AD, как измеряется с помощью шкалы iADRS, по сравнению с плацебо в популяции участников с патологией уровня тау-белка при патологии низкого или среднего уровня тау-белка на исходном уровне и общей популяцией. В первичном анализе эффективности будут использовать байесовскую модель прогрессирования заболевания и он будет соответствовать популяции с патологией низкого или среднего уровня тау-белка на исходном уровне и общей популяции для когорты 2. Первичный анализ эффективности можно модифицировать для использования альтернативной статистической модели, основанной на взаимодействии с регулируемыми органами и принятии внутренних решений. Байесовская DPM на основе iADRS будет оценивать возможное замедление прогрессирования заболевания при лечении донанемабом по сравнению с плацебо. Основной целью DPM является оценка количества, известного как коэффициент прогрессирования заболевания (DPR), который измеряет пропорцию прогрессирования заболевания у участников, получавших донанемаб, по сравнению с участниками, получавшими плацебо. Ключевое допущение модели DPM заключается в том, что она предполагает, что эффект лечения донанемабом пропорционален плацебо в ходе исследования. Предположение о пропорциональности аналогично тому, что делается при моделировании пропорциональных опасностей времени к данным о событии. Модель включает диффузные априоры по всем параметрам; следовательно, априорные распределения очень незначительно влияют на апостериорные распределения. Никакая информация или знания об эффекте донанемаба из предыдущих исследований не будут включены в предыдущие распределения, и выводы будут основаны только на исследовании TRAILBLAZER-ALZ 2.

Модель DPM выглядит следующим образом:

$$Y_{ij} = \gamma_i + e^{\theta T_i} \sum_{v=0}^j \alpha_v + \varepsilon_{ij}$$

где Y_{ij} обозначает клинический исход при визите j для участника i ; оценка клинического исхода для участника на исходном уровне (до лечения) составляет Y_{i0} . Значение γ_i ($i=1, 2, \dots, k$) представляет специфический для субъекта случайный эффект. Параметр T_i обозначает группу лечения для участника i , где T_i имеет значение 1, если участник рандомизирован в группу донанемаба, и значение 0, если участник рандомизирован в группу плацебо. Параметр α_v представляет собой изменение средней оценки клинического исхода для плацебо от визита $v-1$ до v , и ε_{ij} представляет собой параметр ошибки. DPR для донанемаба по сравнению с плацебо определяется параметром e^{θ} . Значение DPR менее 1 указывает на то, что группа донанемаба замедляет прогрессирование заболевания по сравнению с плацебо, а значение DPR более 1 указывает на то, что группа донанемаба ухудшает прогрессирование заболевания по сравнению с плацебо. В модель будут включены ковариаты одновременного применения AChEI и/или мемантина на исходном уровне (да/нет), возраст на исходном уровне и, возможно, другие ковариаты.

Анализ MMRM также будут оценивать для iADRS. Изменение по сравнению с исходным уровнем балла по iADRS при каждом запланированном визите после исходного уровня в течение периода лечения будет представлять собой зависимую переменную. Модель фиксированных эффектов будет включать следующие термины: исходная оценка, объединенный исследователь, лечение, визит, взаимодействие лечения и визита, взаимодействие исходного уровня и визита, применение сопутствующих AChEI и/или мемантина на исходном уровне (да/нет) и возраст на исходном уровне. Визит будет считаться категориальной переменной. Нулевая гипотеза состоит в том, что контраст между группой донанемаба и плацебо при последнем визите равен 0. Неструктурированная ковариационная матрица будет использоваться для моделирования внутрисубъектных ошибок дисперсии-ковариации. Если неструктурированная ковариационная структурная матрица приводит к отсутствию конвергенции, будут последовательно использоваться следующие тесты: (1) гетерогенная ковариационная структура Toeplitz; (2) гетерогенная авторегрессионная ковариационная структура; (3) гетерогенная составная симметричная ковариационная структура; и (4) составная симметричная ковариационная структура.

Приближение Kenward-Roger будет использоваться для оценки степеней свободы в

знаменателе. Первичная временная точка для сравнения лечения будет соответствовать неделе 76. Контраст группы лечения по среднему прогрессированию, определенны с помощью метода наименьших квадратов, и ассоциированное с ним р-значение и 95% CI будут рассчитаны для сравнения лечения донаманом и плацебо с использованием модели MMRM, указанной выше. В дополнение к моделям DPM и MMRM, описанным выше, среднее значение для каждой группы лечения в течение периода двойного слепого исследования можно смоделировать с использованием моделей квадратичных смешанных эффектов и натуральных кубических сплайнов (Chambers and Hastie (ed.), "Statistical Models in S" Chapman & Hall/CRC, 1st edition (1992)). Квадратичная модель во многом похожа на MMRM, но в ней делаются дополнительные предположения об оценках лонгитюдных средних значений, так что лонгитюдная траектория каждой группы лечения сглаживается в течение запланированного или наблюдаемого времени визита, чтобы учесть линейную или квадратичную форму. Модель с использованием натурального кубического сплайна (NCS) обеспечивает тип функции сглаживания данных и может адекватно оценивать лонгитюдные траектории различных форм (например, линейных, квадратичных и т.д.) для каждой группы лечения. Степени свободы модели могут быть заданы заранее, чтобы установить уровень сглаживания данных. Количество и расположение «узлов» используются для анализа различных периодов времени, когда данные могут переходить из одной формы в другую, чтобы обеспечить адекватное соответствие. Первичная временная точка для сравнения лечения будет соответствовать неделе 76. Предположения о структуре дисперсии-ковариации в квадратичной модели или модели NCS такие же, как и в модели MMRM, и ковариаты, используемые в модели, останутся неизменными.

Анализы DPM, MMRM, квадратичный анализ и NCS с использованием iADRS будут оценивать в популяции с низким или средним уровнем тау-белка, в общей популяции и в популяции с высоким уровнем тау-белка.

Вторичные конечные точки: Подобно первичной конечной точке iADRS, каждый из вторичных результатов эффективности будут оценивать с использованием DPM, MMRM, квадратичного анализа и анализа на основе NCS для популяции с низким или средним уровнем тау-белка, общей популяции и популяции с высоким уровнем тау-белка. Эти вторичные результаты эффективности включают ADAS-Cog₁₃, ADCS-iADL, CDR-SB и MMSE. Лонгитюдные изменения содержания амилоидных бляшек по сравнению с исходным уровнем (как измеряется с помощью ПЭТ-сканирования с использованием [F¹⁸]-флорбетапира) будут проанализированы с использованием MMRM, включая

следующие термины в модели: исходное значение биомаркера, лечение, визит, взаимодействие лечения и визиты и взаимодействие исходного уровня и визита. Изменение отложения тау-белка от исходного до конечного значения (как измеряется с помощью ПЭТ-сканирования с использованием флортауципира) будет проанализировано с использованием модели анализа ковариации (ANCOVA) с точки зрения исходного значения и лечения. Атрофия в параметрах vMRI будет проанализирована с использованием MMRM, включая следующие термины в модели: лечение, визит, взаимодействие лечения и визита, исходный уровень vMRI, внутрочерепной объем и исходный возраст.

Третичные/исследовательские конечные точки: Анализы эффективности будут проводиться для оценки гипотезы модификации заболевания с отсроченным началом донанемабом в отношении клинического прогрессирования, как измеряется с помощью iADRS, CDR-SB, ADCS-iADL, ADAS-Cog₁₃ и MMSE. Для анализа каждой клинической конечной точки для сравнения эффективности лечения между участниками с ранним началом (рандомизированными для введения донанемаба в начале AACI) и участниками с отсроченным началом (получающими донанемаб впервые в расширенном периоде) будет использоваться статистический метод (см. Liu-Seifert *et al.*, “A novel approach to delayed-start analyses for demonstrating disease-modifying effects in Alzheimer’s Disease.” *PLoS ONE*, 10(3), (2015)). Анализ будет проводиться по принципу намерения лечить (ITT), если не указано иное. Изменение отложения амилоидных бляшек в головном мозге (как измеряется с помощью ПЭТ с использованием [F¹⁸]-флорбетапира) будет оцениваться в течение недели 154 для участников, которые не соответствовали критериям снижения дозы в течение двойного слепого периода. Отложение амилоидных бляшек в головном мозге (как измеряется с помощью ПЭТ с использованием [F¹⁸]-флорбетапира) также будет оцениваться у участников, которые соответствовали критериям снижения дозы во время двойного слепого и расширенного периода для оценки повторного накопления амилоидных бляшек.

Конечные точки безопасности: Конечные точки безопасности для данного исследования:

- Стандартные оценки безопасности: спонтанно сообщаемые нежелательные явления (АЕ), клинические лабораторные тесты, измерения основных показателей жизнедеятельности и массы тела, электрокардиограммы (ЭКГ) в 12 отведениях, физикальные и неврологические обследования;
- МРТ (аномалии визуализации, связанные с амилоидом [ARIA] и неотложные

рентгенологические данные);

- Колумбийская шкала оценки серьезности суицидальных намерений (C-SSRS): мысли и поведение, связанные с суицидом, возникающие во время лечения, будут обобщены на основе ответов на C-SSRS в соответствии с Руководством по оценке и анализу данных C-SSRS (Колумбийская шкала оценки серьезности суицидальных намерений (C-SSRS). Веб-сайт проекта Columbia Lighthouse Project; cssrs.columbia.edu. 2019);
- Мониторинг безопасности печени: лабораторные тесты, включая уровни ALT, AST, ALP, TBL, прямого билирубина, гамма-глутамилтрансферазы (GGT) и креатинкиназы (СК), следует повторить в течение 48-72 часов для подтверждения любых отклонений. Следует провести всестороннюю оценку для поиска возможных причин повреждения печени в случае возникновения определенных значимых повышений.

Оценка иммуногенности: Образцы субъектов будут проанализированы с использованием 4-уровневого подхода. Все образцы будут оцениваться на уровне 1 (скрининг) в отношении возможного присутствия ADA. Образцы, в которых обнаружен сигнал, превышающий пороговую точку скрининга или равный ему, будут оцениваться на уровне 2 для подтверждения специфичности к донанемабу (подтверждение). Любые образцы, подтвержденные как специфические в отношении антител к донанемабу, будут отмечены как «обнаруженные». Все образцы ниже пороговой точки скрининга (уровень 1) или неподтвержденные (уровень 2) будут отмечены как «необнаруженные». Любой «обнаруженный» образец на уровне 2 будет оцениваться на уровне 3 (оценка титра) и уровне 4 (нейтрализующие антитела). Значения титра антител к лекарственным препаратам будут представлены на основании оценки титра уровня 3. Любые образцы, превышающие пороговую точку анализа уровня 4, будут отмечены как «обнаруженные в отношении наличия нейтрализующих антител»; образцы ниже пороговой точки анализа на уровне 4 будут отмечены как «не обнаружены в отношении нейтрализующих антител». Частота и процент субъектов с ранее существовавшими (исходными) ADA, ADA в любое время после исходного уровня и TE ADA по сравнению с донанемабом будут представлены в таблице. Если ADA не обнаружены на исходном уровне, TE ADA определяют как те, титр которых в 2 раза (1 разведение) превышает минимальное необходимое разведение для анализа. Для образцов с ADA, обнаруженными на исходном уровне, TE ADA определяют как образцы с 4-кратным (2 разведения) повышением титра по сравнению с исходным уровнем. Для субъектов TE ADA будет описано распределение

максимальных титров. Частота нейтрализующих антител также может быть занесена в таблицу. Можно оценить взаимосвязь между наличием антител к донанемабу и PK, PD, оценкой безопасности и/или эффективности.

Фармакокинетический/фармакодинамический анализ: может быть изучено компартментальное моделирование данных фармакокинетики донанемаба с использованием нелинейного моделирования смешанных эффектов или другого соответствующего программного обеспечения, и могут быть представлены популяционные оценки клиренса и центрального объема распределения. В зависимости от выбранной модели могут также сообщаться другие параметры PK. Может быть проведен исследовательский графический анализ влияния уровня дозы или демографических факторов на PK параметры. При необходимости в этом анализе могут быть использованы данные других исследований донанемаба. PK/PD взаимосвязи между концентрацией донанемаба в плазме крови и SUV_r, когнитивными конечными точками, частотой случаев ARIA или другими маркерами PD активности можно исследовать графически. Взаимосвязь между наличием антител к донанемабу и PK, PD, безопасностью и/или эффективностью можно оценить графически. Для облегчения этого моделирования и обеспечения того, чтобы оценки воздействия из этого исследования были доступны в конце испытания, предполагается, что PK данные будут заблокированы после того, как все участники завершат визит 18 (64 недели лечения), чтобы позволить начать PK моделирование до окончания испытания. Данные по безопасности или эффективности не будут включены в PK блокировку на неделе 64. Перед этой блокировкой будет разработан и реализован план ранней PK блокировки, в котором будут указаны меры предосторожности, которые необходимо принять для обеспечения целостности исследования. Предполагается, что результаты PK анализа будут представлены в отдельном отчете. Дополнительное моделирование можно выполнять на основе результатов графического анализа.

Статистический анализ. Основной целью исследования эффективности исследования AACI является демонстрация того, что донанемаб замедляет снижение когнитивных и/или функциональных способностей при AD по сравнению с плацебо, как измеряется с помощью iADRS в течение 76 недель в популяции участников с патологией низкого и среднего уровня тау-белка или общей популяции. В этом исследовании участвуют участники с высоким уровнем тау-белка, популяция, не участвовавшая в AACG (также называемом TRAILBLAZER-ALZ). Общая популяция будет включать всех включенных участников с ранней симптоматической AD с патологией низкого или среднего или

высокого уровня тау-белка на исходном уровне.

Первичным анализом эффективности будет байесовская модель прогрессирования заболевания (DPM), проводимая на основе iADRS первичного исхода. Первичный анализ эффективности будет проводиться в отношении двух популяций: популяция с низким и средним уровнем тау-белка на исходном уровне и общая популяция. Критический фактор успеха (CSF) будет установлен в следующей форме для каждой популяции:

- Вероятность (замедление прогрессирования заболевания при введении донанемаба по меньшей мере на X% по сравнению с плацебо для популяции с низким и средним уровнем тау-белка) > порога вероятности A
- Вероятность (замедление прогрессирования заболевания при введении донанемаба по меньшей мере на X% по сравнению с плацебо для общей популяции) > порога вероятности B

Байесовская DPM будет использоваться для расчета апостериорных вероятностей замедления на по меньшей мере X% для каждой популяции. Если апостериорная вероятность для популяции с низким и средним уровнем тау-белка превышает заранее заданный порог вероятности A или апостериорная вероятность для всей популяции превышает заранее заданный порог вероятности B, считается, что исследование достигло своей первичной конечной точки. Если один из CSF соблюдается, а другой нет, CSF, который не был выполнен, может быть повторно протестирован с альтернативным заранее заданным порогом вероятности аналогично повторному использованию альфа в частотной структуре (Millenet.al., “Chain Procedures: a class of flexible closed testing procedures with clinical trial applications.” *Stat Biopharm. Res.* 2011 3(1):14-30). Точный CSF для каждой популяции и потенциальные CSF, если выполняется один CSF, а не другой, будут предварительно указаны в SAP исследования перед раскрытием когорты 2 испытания. CSF будут определять с помощью моделирования и гарантировать, что частота ложноположительных результатов (вероятность достижения по меньшей мере одного из CSF при нулевом значении) будет ниже 2,5% при различных нулевых сценариях (например, различные скорости снижения плацебо, предположения о вариабельности, и т.д.).

Основные вторичные гипотезы, определенные аналогичным образом, заключаются в том, что донанемаб превосходит плацебо в отношении следующего:

- Клиническое прогрессирование у участников с ранней симптоматической AD до недели 76, как измеряется с помощью MMSE, ADAS-Cog13, CDR-SB и ADCS-iADL;

- Отложение амилоида в головном мозге на неделе 76, измеренное с помощью ПЭТ-сканирования с использованием F18 флорбетапира;
- Отложение тау-белка в головном мозге на неделе 76 измеряли с помощью ПЭТ-сканирования с использованием F18 флортауципира; и
- Объемы областей головного мозга на неделе 76, измеренные с помощью vMRI.

Заключительное обобщение: Исследование AACI расширяет популяцию участников по сравнению с предыдущим исследованием фазы 2 за счет включения участников с патологией с высоким содержанием тау-белка. В первичном анализе будут изучать популяцию с патологией общую популяцию и добавлять долгосрочный расширенный период, предназначенный для дальнейшей оценки эффективности и безопасности донанемаба с течением времени. Результаты исследования AACI могут привести к значительному замедлению прогрессирования заболевания, как измеряется с помощью интегрированной шкалы оценки болезни Альцгеймера, а также к глубокому и быстрому снижению уровня амилоидных бляшек с сопутствующим снижением распространения тау-белка.

Примеры вариантов осуществления настоящего изобретения:

Далее представлены варианты осуществления, представленные в настоящем изобретении.

1. Способ лечения или предупреждения заболевания, характеризующегося наличием бета-амилоидных бляшек в головном мозге человека, включающий

i) введение субъекту-человеку одной или более первых доз от около 100 мг до около 700 мг антитела к N3pG A β , где каждую первую дозу вводят один раз приблизительно в четыре недели; и

ii) приблизительно через четыре недели после введения одной или более первых доз введение субъекту-человеку одной или более вторых доз от более 700 мг до около 1400 мг антитела к N3pG A β , где каждую вторую дозу вводят один раз приблизительно в 4 недели,

где антитело к N3pGlu A β содержит переменную область легкой цепи (LCVR) и переменную область тяжелой цепи (HCVR), где LCVR содержит аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 1, а HCVR содержит аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 2.

2. Вариант осуществления по пункту 1, отличающийся тем, что субъекту-человеку вводят первую дозу один, два или три раза перед введением второй дозы.

3. Вариант осуществления по пункту 1 или пункту 2, отличающийся тем, что

субъекту-человеку вводят первые дозы по около 700 мг.

4. Вариант осуществления по любому из пунктов 1-3, отличающийся тем, что субъекту-человеку вводят одну или более вторых доз по около 800 мг, около 900 мг, около 1000 мг, около 1100 мг, около 1200 мг, около 1300 мг или около 1400 мг.

5. Вариант осуществления по любому из пунктов 1-4, отличающийся тем, что субъекту-человеку вводят одну или более вторых доз по около 1400 мг.

6. Вариант осуществления по любому из пунктов 1-5, отличающийся тем, что антитело к N3pGlu A β вводят субъекту-человеку в течение до 72 недель, пока не будет достигнут нормальный уровень амилоида или пока не перестанет снижаться/удаляться A β из головного мозга субъекта.

7. Вариант осуществления по любому из пунктов 1-6, отличающийся тем, что антитело к N3pGlu A β вводят субъекту-человеку до тех пор, пока уровень амилоидных бляшек у пациента не составит около 25 сентилов или ниже.

8. Вариант осуществления по любому из пунктов 1-6, отличающийся тем, что антитело к N3pGlu A β вводят субъекту-человеку до тех пор, пока уровень амилоидных бляшек у субъекта-человека не составит около 25 сентилов или ниже для двух последовательных сканирований при ПЭТ-визуализации, необязательно при этом два последовательных сканирования при ПЭТ-визуализации осуществляют с интервалом по меньшей мере 6 месяцев, или около 11 сентилов или ниже для одного сканирования при ПЭТ-визуализации.

9. Вариант осуществления по любому из пунктов 1-6, отличающийся тем, что субъекту-человеку вводят три первые дозы по 700 мг один раз в четыре недели, а затем вторые дозы по 1400 мг один раз в четыре недели в течение до 72 недель.

10. Вариант осуществления по любому из пунктов 1-6, отличающийся тем, что субъекту-человеку вводят три первые дозы по 700 мг один раз в четыре недели, а затем вторые дозы по 1400 мг один раз в четыре недели до тех пор, пока уровень амилоидных бляшек у субъекта не составит около 25 сентилов или ниже.

11. Вариант осуществления по любому из пунктов 1-6, отличающийся тем, что субъекту-человеку вводят три первые дозы по 700 мг один раз в четыре недели, а затем вторые дозы по 1400 мг один раз в четыре недели до тех пор, пока уровень амилоидных бляшек у субъекта не составит около 25 сентилов или ниже для двух последовательных сканирований при ПЭТ-визуализации, необязательно при этом два последовательных сканирования при ПЭТ-визуализации осуществляют с интервалом по меньшей мере 6 месяцев, или около 11 сентилов или ниже для одного сканирования при ПЭТ-визуализации.

12. Вариант осуществления по любому из пунктов 1-11, отличающийся тем, что субъекту-человеку вводят вторую дозу в течение времени, достаточного для лечения или предупреждения заболевания.
13. Вариант осуществления по любому из пунктов 1-12, отличающийся тем, что лечение или предупреждение заболевания вызывает i) снижение содержания бляшек Аβ в головном мозге субъекта-человека и/или ii) замедляет когнитивных или функциональных способностей у субъекта-человека.
14. Вариант осуществления по пункту 13, отличающийся тем, что снижение содержания бляшек Аβ в головном мозге человека определяют с помощью ПЭТ-визуализации амилоида в головном мозге или диагностики, которая обнаруживает биомаркер для Аβ.
15. Вариант осуществления по пункту 13 или пункту 14, отличающийся тем, что вторую дозу вводят субъекту-человеку до тех пор, пока снижение содержания бляшек Аβ в головном мозге субъекта-человека не составит около 20-100%.
16. Вариант осуществления по пункту 15, отличающийся тем, что снижение содержания бляшек Аβ в головном мозге составляет около 20%, около 25%, около 30%, около 35%, около 40%, около 45%, около 50%, около 75% или около 100%.
17. Вариант осуществления по любому из пунктов 1-14, отличающийся тем, что вторую дозу вводят субъекту-человеку до тех пор, пока снижение содержания бляшек Аβ в головном мозге субъекта-человека не составит i) в среднем от около 25 сентилов до около 100 сентилов, ii) в среднем от около 50 сентилов до около 100 сентилов, iii) около 100 сентилов или iv) около 84 сентилов.
18. Вариант осуществления по любому из пунктов 1-17, отличающийся тем, что заболевание, характеризующееся отложением Аβ в головном мозге человека, выбрано из доклинической болезни Альцгеймера (AD), клинической AD, продромальной AD, AD легкой степени, AD умеренной степени, AD тяжелой степени, синдрома Дауна, клинической церебральной амилоидной ангиопатии или доклинической церебральной амилоидной ангиопатии.
19. Вариант осуществления по любому из пунктов 1-18, отличающийся тем, что субъект-человек является пациентом с ранней симптоматической AD.
20. Вариант осуществления по пункту 19, отличающийся тем, что субъект-человек имеет продромальную AD и легкую деменцию вследствие AD.
21. Вариант осуществления по любому из пунктов 1-20, отличающийся тем, что субъект-человек имеет: i) очень низкую или умеренную нагрузку тау-белка или, как было определено, имеет очень низкую или умеренную нагрузку тау-белка, ii) низкую или

умеренную нагрузку тау-белка или, как было определено, имеет низкую или умеренную нагрузку тау-белка, iii) очень низкую или умеренную нагрузку тау-белка, или, как было определено, очень низкую или умеренную нагрузку тау-белка и один или два аллеля *APOE4*, iv) низкую или умеренную нагрузку тау-белка или, как было определено, низкую или умеренную нагрузку тау-белка и один или два аллеля *APOE4*, или v) один или два аллеля *APOE4*.

22. Вариант осуществления по пункту 21, отличающийся тем, что субъект-человек имеет i) очень низкий или умеренный уровень тау-белка, если уровень тау-белка, как измеряется с помощью ПЭТ-визуализации головного мозга, составляет $\leq 1,46$ SUVr, или ii) низкий или умеренный уровень тау-белка, если уровень тау-белка, как измеряется с помощью ПЭТ-визуализации головного мозга, составляет, от 1,10 SUVr до 1,46 SUVr.

23. Вариант осуществления по любому из пунктов 1-20, отличающийся тем, что субъект-человек i) не имеет высокую нагрузку тау-белка или, как было определено, не имеет высокую нагрузку тау-белка, или ii) несет один или два аллеля *APOE4* и не имеет высокую нагрузку тау-белка, или, как было определено, не имеет высокую нагрузку тау-белка.

24. Вариант осуществления по пункту 23, отличающийся тем, что субъект-человек имеет высокую нагрузку тау-белка, если нагрузка тау-белка, как измеряется с помощью ПЭТ-визуализации головного мозга, составляет более 1,46 SUVr.

25. Вариант осуществления по пункту 21 или пункту 23, отличающийся тем, что нагрузку тау-белка у субъекта-человека определяют с помощью ПЭТ-визуализации головного мозга или диагностики, которая обнаруживает биомаркер тау-белка.

26. Вариант осуществления по любому из пунктов 1-25, отличающийся тем, что антитело к N3pGlu A β содержит легкую цепь (LC) и тяжелую цепь (HC), где LC содержит аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 3, а HC содержит аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 4.

27. Вариант осуществления по любому из пунктов 1-26, отличающийся тем, что антитело к N3pGlu A β содержит две легкие цепи и две тяжелые цепи, где LC содержит аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 3, а HC содержит аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 4.

28. Антитело к N3pGlu A β для применения в лечении или предупреждении заболевания, характеризующегося наличием бляшек A β в головном мозге субъекта-человека,

где антитело к N3pGlu A β предназначено для введения одной или более первых доз от около 100 мг до около 700 мг, где каждую первую дозу вводят один раз

приблизительно в 4 недели с последующим введением одной или более вторых доз от более 700 мг до около 1400 мг через четыре недели после введения одной или более первых доз, где каждую вторую дозу вводят один раз приблизительно в 4 недели, и

где антитело к N3pGlu A β содержит LCVR и HCVR, где LCVR содержит аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 1, а HCVR содержит аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 2.

29. Антитело к N3pGlu A β для применения в лечении или предупреждении заболевания, характеризующегося наличием бляшек A β в головном мозге субъекта-человека,

где вводят одну или более первых доз от около 100 мг до около 700 мг, где каждую первую дозу вводят один раз приблизительно в 4 недели с последующим введением одной или более вторых доз от более 700 мг до около 1400 мг через четыре недели после введения одной или более первых доз, где каждую вторую дозу вводят один раз приблизительно в 4 недели, и

где антитело к N3pGlu A β содержит LCVR и HCVR, где LCVR содержит аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 1, а HCVR содержит аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 2.

30. Вариант осуществления по пункту 28 или пункту 29, отличающийся тем, что субъекту-человеку вводят первую дозу один, два или три раза перед введением вторых доз.

31. Вариант осуществления по любому из пунктов 28-30, отличающийся тем, что субъекту-человеку вводят первые дозы по около 700 мг.

32. Вариант осуществления по любому из пунктов 28-31, отличающийся тем, что субъекту-человеку вводят одну или более вторых доз по около 800 мг, около 900 мг, около 1000 мг, около 1100 мг, около 1200 мг, около 1300 мг или около 1400 мг.

33. Вариант осуществления по любому из пунктов 28-32, отличающийся тем, что субъекту-человеку вводят одну или более вторых доз по около 1400 мг.

34. Вариант осуществления по любому из пунктов 28-33, отличающийся тем, что антитело к N3pGlu A β вводят субъекту-человеку в течение до 72 недель, пока не будет достигнут нормальный уровень амилоида.

35. Вариант осуществления по любому из пунктов 28-34, отличающийся тем, что антитело к N3pGlu A β вводят субъекту-человеку до тех пор, пока уровень амилоидных бляшек у пациента не составит около 25 сентилоидов или ниже.

36. Вариант осуществления по любому из пунктов 28-34, отличающийся тем, что антитело к N3pGlu A β вводят субъекту-человеку до тех пор, пока уровень амилоидных

бляшек у субъекта-человека не составит около 25 сентиловидов или ниже для двух последовательных сканирований при ПЭТ-визуализации, необязательно при этом два последовательных сканирования при ПЭТ-визуализации осуществляют с интервалом по меньшей мере 6 месяцев, или около 11 сентиловидов или ниже для одного сканирования при ПЭТ-визуализации.

37. Вариант осуществления по любому из пунктов 28-34, отличающийся тем, что субъекту-человеку вводят три первые дозы по 700 мг один раз в четыре недели, а затем вторые дозы по 1400 мг один раз в четыре недели в течение до 72 недель.

38. Вариант осуществления по любому из пунктов 28-34, отличающийся тем, что субъекту-человеку вводят три первые дозы по 700 мг один раз в четыре недели, а затем вторые дозы по 1400 мг один раз в четыре недели до тех пор, пока уровень амилоидных бляшек у пациента не составит около 25 сентиловидов или ниже.

39. Вариант осуществления по любому из пунктов 28-34, отличающийся тем, что субъекту-человеку вводят три первые дозы по 700 мг один раз в четыре недели, а затем вторые дозы по 1400 мг один раз в четыре недели до тех пор, пока уровень амилоидных бляшек у субъекта не составит около 25 сентиловидов или ниже для двух последовательных сканирований при ПЭТ-визуализации, необязательно при этом два последовательных сканирования при ПЭТ-визуализации осуществляют с интервалом по меньшей мере 6 месяцев, или около 11 сентиловидов или ниже для одного сканирования при ПЭТ-визуализации.

40. Вариант осуществления по любому из пунктов 28-39, отличающийся тем, что субъекту-человеку вводят вторую дозу в течение времени, достаточного для лечения или предупреждения заболевания.

41. Вариант осуществления по любому из пунктов 28-40, отличающийся тем, что лечение или предупреждение заболевания вызывает i) снижение содержания бляшек А β в головном мозге субъекта-человека и/или ii) замедляет когнитивных или функциональных способностей у субъекта-человека.

42. Вариант осуществления по пункту 41, отличающийся тем, что снижение содержания бляшек А β в головном мозге человека определяют с помощью ПЭТ-визуализации амилоида в головном мозге или диагностики, которая обнаруживает биомаркер для А β .

43. Вариант осуществления по пункту 41 или пункту 42, отличающийся тем, что вторую дозу вводят субъекту-человеку до тех пор, пока снижение содержания бляшек А β в головном мозге субъекта-человека не составит около 20-100%.

44. Вариант осуществления по пункту 43, отличающийся тем, что содержание бляшек

Аβ в головном мозге человека снижено на около 20%, около 25%, около 30%, около 35%, около 40%, около 45%, около 50%, около 75% или около 100%.

45. Вариант осуществления по пункту 43 или пункту 44, отличающийся тем, что содержание бляшек Аβ в головном мозге пациента снижено на около 100%.

46. Вариант осуществления по любому из пунктов 28-42, отличающийся тем, что вторую дозу вводят субъекту-человеку до тех пор, пока снижение содержания бляшек Аβ в головном мозге субъекта-человека не составит i) в среднем от около 25 сентилоидов до около 100 сентилоидов, ii) в среднем от около 50 сентилоидов до около 100 сентилоидов, iii) около 100 сентилоидов или iv) около 84 сентилоидов.

47. Вариант осуществления по любому из пунктов 28-46, отличающийся тем, что заболевание, характеризующееся отложением Аβ в головном мозге человека, выбрано из доклинической болезни Альцгеймера, клинической AD, продромальной AD, AD легкой степени, AD умеренной степени, AD тяжелой степени, синдрома Дауна, клинической церебральной амилоидной ангиопатии или доклинической церебральной амилоидной ангиопатии.

48. Вариант осуществления по любому из пунктов 28-47, отличающийся тем, что субъект-человек представляет собой пациента с симптоматической AD, или субъект человека имеет продромальную AD и легкую деменцию вследствие AD.

49. Вариант осуществления по любому из пунктов 28-48, отличающийся тем, что субъект-человек имеет: i) очень низкую или умеренную нагрузку тау-белка или, как было определено, имеет очень низкую или умеренную нагрузку тау-белка, ii) низкую или умеренную нагрузку тау-белка или, как было определено, имеет низкую или умеренную нагрузку тау-белка, iii) очень низкую или умеренную нагрузку тау-белка, или, как было определено, очень низкую или умеренную нагрузку тау-белка и один или два аллеля *APOE4*, iv) низкую или умеренную нагрузку тау-белка или, как было определено, низкую или умеренную нагрузку тау-белка и один или два аллеля *APOE4*, или v) один или два аллеля *APOE4*.

50. Вариант осуществления по пункту 49, отличающийся тем, что субъект-человек имеет i) очень низкий или умеренный уровень тау-белка, если уровень тау-белка, как измеряется с помощью ПЭТ-визуализации головного мозга, составляет $\leq 1,46$ SUVr, или ii) низкий или умеренный уровень тау-белка, если уровень тау-белка, как измеряется с помощью ПЭТ-визуализации головного мозга, составляет, от 1,10 SUVr до 1,46 SUVr.

51. Вариант осуществления по любому из пунктов 28-48, отличающийся тем, что субъект-человек i) не имеет высокую нагрузку тау-белка или, как было определено, не имеет высокую нагрузку тау-белка, или ii) несет один или два аллеля *APOE4* и не имеет

высокую нагрузку тау-белка, или, как было определено, не имеет высокую нагрузку тау-белка.

52. Вариант осуществления по пункту 51, отличающийся тем, что субъект-человек имеет высокую нагрузку тау-белка, если нагрузка тау-белка, как измеряется с помощью ПЭТ-визуализации головного мозга, составляет более 1,46 SUVr.

53. Вариант осуществления по пункту 49 или пункту 51, отличающийся тем, что нагрузку тау-белка у субъекта-человека определяют с помощью ПЭТ-визуализации головного мозга или диагностики, которая обнаруживает биомаркер тау-белка.

54. Вариант осуществления по любому из пунктов 28-53, отличающийся тем, что антитело к N3pGlu A β содержит LC и HC, где LC содержит аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 3, а HC содержит аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 4.

55. Вариант осуществления по любому из пунктов 28-54, отличающийся тем, что антитело к N3pGlu A β содержит две легкие цепи и две тяжелые цепи, где LC содержит аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 3, а HC содержит аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 4.

56. Применение антитела к N3pGlu A β в производстве лекарственного препарата для лечения или предупреждения заболевания, характеризующегося наличием бляшек A β в головном мозге субъекта-человека,

где вводят одну или более первых доз от около 100 мг до около 700 мг, где каждую первую дозу вводят один раз приблизительно в 4 недели с последующим введением одной или более вторых доз от более 700 мг до около 1400 мг через четыре недели после введения одной или более первых доз, где каждую вторую дозу вводят один раз приблизительно в 4 недели, и

где антитело к N3pGlu A β содержит LCVR и HCVR, где LCVR содержит аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 1, а HCVR содержит аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 2.

57. Вариант осуществления по пункту 56, отличающийся тем, что субъекту-человеку вводят первую дозу один, два или три раза перед введением вторых доз.

58. Вариант осуществления по пункту 56 или пункту 57, отличающийся тем, что субъекту-человеку вводят три первые дозы по около 700 мг.

59. Вариант осуществления по любому из пунктов 56-58, отличающийся тем, что субъекту-человеку вводят одну или более вторых доз по около 800 мг, около 900 мг, около 1000 мг, около 1100 мг, около 1200 мг, около 1300 мг или около 1400 мг.

60. Вариант осуществления по любому из пунктов 56-59, отличающийся тем, что

субъекту-человеку вводят одну или более вторых доз по около 1400 мг.

61. Вариант осуществления по любому из пунктов 56-60, отличающийся тем, что антитело к N3pGlu A β вводят субъекту-человеку в течение до 72 недель, пока не будет достигнут нормальный уровень амилоида.

62. Вариант осуществления по любому из пунктов 56-61, отличающийся тем, что антитело к N3pGlu A β вводят субъекту-человеку до тех пор, пока уровень амилоидных бляшек у пациента не составит около 25 сентилоидов или ниже.

63. Вариант осуществления по любому из пунктов 56-61, отличающийся тем, что антитело к N3pGlu A β вводят субъекту-человеку до тех пор, пока уровень амилоидных бляшек у пациента не составит около 25 сентилоидов или ниже для двух последовательных сканирований при ПЭТ-визуализации, необязательно при этом два последовательных сканирования при ПЭТ-визуализации осуществляют с интервалом по меньшей мере 6 месяцев, или около 11 сентилоидов или ниже для одного сканирования при ПЭТ-визуализации. 64. Вариант осуществления по любому из пунктов 56-61, отличающийся тем, что субъекту-человеку вводят три первые дозы по 700 мг один раз в четыре недели, а затем вторые дозы по 1400 мг один раз в четыре недели в течение до 72 недель.

65. Вариант осуществления по любому из пунктов 56-61, отличающийся тем, что субъекту-человеку вводят три первые дозы по 700 мг один раз в четыре недели, а затем вторые дозы по 1400 мг один раз в четыре недели до тех пор, пока уровень амилоидных бляшек у пациента не составит около 25 сентилоидов или ниже.

66. Вариант осуществления по любому из пунктов 56-61, отличающийся тем, что субъекту-человеку вводят три первые дозы по 700 мг один раз в четыре недели, а затем вторые дозы по 1400 мг один раз в четыре недели до тех пор, пока уровень амилоидных бляшек у пациента не составит около 25 сентилоидов или ниже для двух последовательных сканирований при ПЭТ-визуализации, необязательно при этом два последовательных сканирования при ПЭТ-визуализации осуществляют с интервалом по меньшей мере 6 месяцев, или около 11 сентилоидов или ниже для одного сканирования при ПЭТ-визуализации.

67. Вариант осуществления по любому из пунктов 56-66, отличающийся тем, что субъекту-человеку вводят вторую дозу в течение времени, достаточного для лечения или предупреждения заболевания.

68. Вариант осуществления по любому из пунктов 56-67, отличающийся тем, что лечение или предупреждение заболевания вызывает i) снижение содержания бляшек A β в головном мозге субъекта-человека и/или ii) замедляет когнитивных или функциональных

способностей у субъекта-человека.

69. Вариант осуществления по пункту 68, отличающийся тем, что снижение содержания бляшек А β в головном мозге человека определяют с помощью ПЭТ-визуализации амилоида в головном мозге или диагностики, которая обнаруживает биомаркер для А β .

70. Вариант осуществления по пункту 68 или пункту 69, отличающийся тем, что вторую дозу вводят субъекту-человеку до тех пор, пока снижение содержания бляшек А β в головном мозге субъекта-человека не составит около 20-100%.

71. Вариант осуществления по пункту 70, отличающийся тем, что содержание бляшек А β в головном мозге человека снижено на около 20%, около 25%, около 30%, около 35%, около 40%, около 45%, около 50%, около 75% или около 100%.

72. Вариант осуществления по пункту 70 или пункту 71, отличающийся тем, что содержание бляшек А β в головном мозге пациента снижено на 100%.

73. Вариант осуществления по любому из пунктов 56-72, отличающийся тем, что вторую дозу вводят субъекту-человеку до тех пор, пока снижение содержания бляшек А β в головном мозге субъекта-человека не составит i) в среднем от около 25 сентилов до около 100 сентилов, ii) в среднем от около 50 сентилов до около 100 сентилов, iii) около 100 сентилов или iv) около 84 сентилов.

74. Вариант осуществления по любому из пунктов 56-73, отличающийся тем, что заболевание, характеризующееся отложением А β в головном мозге человека, выбрано из доклинической болезни Альцгеймера, клинической AD, продромальной AD, AD легкой степени, AD умеренной степени, AD тяжелой степени, синдрома Дауна, клинической церебральной амилоидной ангиопатии или доклинической церебральной амилоидной ангиопатии.

75. Вариант осуществления по любому из пунктов 56-74, отличающийся тем, что субъект-человек представляет собой пациента с симптоматической AD, или субъект человека имеет продромальную AD или легкую деменцию вследствие AD.

76. Вариант осуществления по любому из пунктов 56-75, отличающийся тем, что субъект-человек имеет: i) очень низкую или умеренную нагрузку тау-белка или, как было определено, имеет очень низкую или умеренную нагрузку тау-белка, ii) низкую или умеренную нагрузку тау-белка или, как было определено, имеет низкую или умеренную нагрузку тау-белка, iii) очень низкую или умеренную нагрузку тау-белка, или, как было определено, очень низкую или умеренную нагрузку тау-белка и один или два аллеля *APOE4*, iv) низкую или умеренную нагрузку тау-белка или, как было определено, низкую или умеренную нагрузку тау-белка и один или два аллеля *APOE4*, или v) один или два

аллеля *APOE4*.

77. Вариант осуществления по пункту 76, отличающийся тем, что субъект-человек имеет i) очень низкий или умеренный уровень тау-белка, если уровень тау-белка, как измеряется с помощью ПЭТ-визуализации головного мозга, составляет $\leq 1,46$ SUVг, или ii) низкий или умеренный уровень тау-белка, если уровень тау-белка, как измеряется с помощью ПЭТ-визуализации головного мозга, составляет, от 1,10 SUVг до 1,46 SUVг.

78. Вариант осуществления по любому из пунктов 56-75, отличающийся тем, что субъект-человек i) не имеет высокую нагрузку тау-белка или, как было определено, не имеет высокую нагрузку тау-белка, или ii) несет один или два аллеля *APOE4* и не имеет высокую нагрузку тау-белка, или, как было определено, не имеет высокую нагрузку тау-белка.

79. Вариант осуществления по пункту 78, отличающийся тем, что субъект-человек имеет высокую нагрузку тау-белка, если нагрузка тау-белка, как измеряется с помощью ПЭТ-визуализации головного мозга, составляет более 1,46 SUVг.

80. Вариант осуществления по пункту 76 или пункту 78, отличающийся тем, что нагрузку тау-белка у субъекта-человека определяют с помощью ПЭТ-визуализации тау-белка в головном мозге или диагностики, которая обнаруживает биомаркер тау-белка.

81. Вариант осуществления по любому из пунктов 56-80, отличающийся тем, что антитело к N3pGlu A β содержит LC и HC, где LC содержит аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 3, а HC содержит аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 4.

82. Вариант осуществления по любому из пунктов 56-81, отличающийся тем, что антитело к N3pGlu A β содержит две легкие цепи и две тяжелые цепи, где LC содержит аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 3, а HC содержит аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 4.

83. Способ лечения или предупреждения заболевания, характеризующегося наличием бета-амилоидных бляшек в головном мозге субъекта-человека, который, как было определено, имеет i) очень низкую или умеренную нагрузку тау-белка или низкую или умеренную нагрузку тау-белка, или ii) очень низкую или умеренную нагрузку тау-белка или низкую или умеренную нагрузку тау-белка и один или два аллеля *APOE4*, включающий

i) введение субъекту-человеку одной или более первых доз от около 100 мг до около 700 мг антитела к N3pG A β , где каждую первую дозу вводят один раз приблизительно в 4 недели; и

ii) через 4 недели после введения одной или более первых доз введение

субъекту-человеку одной или более вторых доз от более 700 мг до около 1400 мг антитела к N3pG A β , где каждую вторую дозу вводят один раз приблизительно в 4 недели,

где антитело к N3pGlu A β содержит переменную область легкой цепи (LCVR) и переменную область тяжелой цепи (HCVR), где LCVR содержит аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 1, а HCVR содержит аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 2.

84. Способ лечения или предупреждения заболевания, характеризующегося наличием бета-амилоидных бляшек в головном мозге человека, включающий

определение того, имеет ли субъект-человек очень низкую или умеренную нагрузку тау-белка или низкую или умеренную нагрузку тау-белка и/или один или два аллеля *APOE4*; и если субъект-человек имеет очень низкую или умеренную нагрузку тау-белка или низкую или умеренную нагрузку тау-белка и/или один или два аллеля *APOE4*, то

i) введение субъекту-человеку одной или более первых доз от около 100 мг до около 700 мг антитела к N3pG A β , где каждую первую дозу вводят один раз приблизительно в 4 недели; и

ii) через 4 недели после введения одной или более первых доз введение субъекту-человеку одной или более вторых доз от более 700 мг до около 1400 мг антитела к N3pG A β , где каждую вторую дозу вводят один раз приблизительно в 4 недели,

где антитело к N3pGlu A β содержит переменную область легкой цепи (LCVR) и переменную область тяжелой цепи (HCVR), где LCVR содержит аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 1, а HCVR содержит аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 2.

85. Способ лечения или предупреждения заболевания, характеризующегося наличием бета-амилоидных бляшек в головном мозге субъекта-человека, который, как было определено, i) не имеет высокую нагрузку тау-белка, или ii) имеет один или два аллеля *APOE4* и не имеет высокую нагрузку тау-белка, включающий

i) введение субъекту-человеку одной или более первых доз от около 100 мг до около 700 мг антитела к N3pG A β , где каждую первую дозу вводят один раз приблизительно в 4 недели; и

ii) через 4 недели после введения одной или более первых доз введение субъекту-человеку одной или более вторых доз от более 700 мг до около 1400 мг антитела к N3pG A β , где каждую вторую дозу вводят один раз приблизительно в 4 недели,

где антитело к N3pGlu A β содержит переменную область легкой цепи (LCVR) и переменную область тяжелой цепи (HCVR), где LCVR содержит аминокислотную

последовательность SEQ ID NO: 1, а HCVR содержит аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 2.

86. Способ лечения или предупреждения заболевания, характеризующегося наличием бета-амилоидных бляшек в головном мозге человека, включающий

определение того, имеет ли субъект-человек i) высокую нагрузку тау-белка или ii) высокую нагрузку тау-белка и один или два аллеля *APOE4*; и если субъект-человек не имеет высокую нагрузку тау-белка или если субъект-человек не имеет высокую нагрузку тау-белка и имеет один или два аллеля *APOE4*, то

i) введение субъекту-человеку одной или более первых доз от около 100 мг до около 700 мг антитела к N3pG A β , где каждую первую дозу вводят один раз приблизительно в 4 недели; и

ii) через 4 недели после введения одной или более первых доз введение субъекту-человеку одной или более вторых доз от более 700 мг до около 1400 мг антитела к N3pG A β , где каждую вторую дозу вводят один раз приблизительно в 4 недели,

где антитело к N3pGlu A β содержит переменную область легкой цепи (LCVR) и переменную область тяжелой цепи (HCVR), где LCVR содержит аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 1, а HCVR содержит аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 2.

87. Вариант осуществления по любому из пунктов 83-86, отличающийся тем, что субъекту-человеку вводят первую дозу один, два или три раза перед введением второй дозы.

88. Вариант осуществления по любому из пунктов 83-87, отличающийся тем, что субъекту-человеку вводят первые дозы по около 700 мг.

89. Вариант осуществления по любому из пунктов 83-88, отличающийся тем, что субъекту-человеку вводят одну или более вторых доз по около 800 мг, около 900 мг, около 1000 мг, около 1100 мг, около 1200 мг, около 1300 мг или около 1400 мг.

90. Вариант осуществления по любому из пунктов 83-89, отличающийся тем, что субъекту-человеку вводят одну или более вторых доз по около 1400 мг.

91. Вариант осуществления по любому из пунктов 83-90, отличающийся тем, что антитело к N3pGlu A β вводят субъекту-человеку в течение до 72 недель, пока не будет достигнут нормальный уровень амилоида.

92. Вариант осуществления по любому из пунктов 83-91, отличающийся тем, что антитело к N3pGlu A β вводят субъекту-человеку до тех пор, пока уровень амилоидных бляшек у субъекта-человека не составит около 25 сентилов или ниже.

93. Вариант осуществления по любому из пунктов 83-91, отличающийся тем, что

антитело к N3pGlu A β вводят субъекту-человеку до тех пор, пока уровень амилоидных бляшек у субъекта-человека не составит около 25 сентилов или ниже для двух последовательных сканирований при ПЭТ-визуализации, необязательно при этом два последовательных сканирования при ПЭТ-визуализации осуществляют с интервалом 6 месяцев, или около 11 сентилов или ниже для одного сканирования при ПЭТ-визуализации.

94. Вариант осуществления по любому из пунктов 83-91, отличающийся тем, что субъекту-человеку вводят три первые дозы по 700 мг один раз в четыре недели, а затем вторые дозы по 1400 мг один раз в четыре недели в течение до 72 недель.

95. Вариант осуществления по любому из пунктов 83-91, отличающийся тем, что субъекту-человеку вводят три первые дозы по 700 мг один раз в четыре недели, а затем вторые дозы по 1400 мг один раз в четыре недели до тех пор, пока уровень амилоидных бляшек у субъекта не составит около 25 сентилов или ниже.

96. Вариант осуществления по любому из пунктов 83-91, отличающийся тем, что субъекту-человеку вводят три первые дозы по 700 мг один раз в четыре недели, а затем вторые дозы по 1400 мг один раз в четыре недели до тех пор, пока уровень амилоидных бляшек у пациента не составит около 25 сентилов или ниже для двух последовательных сканирований при ПЭТ-визуализации, необязательно при этом два последовательных сканирования при ПЭТ-визуализации осуществляют с интервалом по меньшей мере 6 месяцев, или около 11 сентилов или ниже для одного сканирования при ПЭТ-визуализации.

97. Вариант осуществления по любому из пунктов 83-96, отличающийся тем, что субъекту-человеку вводят вторую дозу в течение времени, достаточного для лечения или предупреждения заболевания.

98. Вариант осуществления по любому из пунктов 83-97, отличающийся тем, что лечение или предупреждение заболевания вызывает i) снижение содержания бляшек A β в головном мозге субъекта-человека и/или ii) замедляет когнитивных или функциональных способностей у субъекта-человека.

99. Вариант осуществления по пункту 98, отличающийся тем, что снижение содержания бляшек A β в головном мозге человека определяют с помощью ПЭТ-визуализации амилоида в головном мозге или диагностики, которая обнаруживает биомаркер для A β .

100. Вариант осуществления по пункту 98 или пункту 99, отличающийся тем, что вторую дозу вводят субъекту-человеку до тех пор, пока снижение содержания бляшек A β в головном мозге субъекта-человека не составит около 20-100%.

101. Вариант осуществления по пункту 100, отличающийся тем, что содержание бляшек А β в головном мозге человека снижено на около 20%, около 25%, около 30%, около 35%, около 40%, около 45%, около 50%, около 75% или около 100%.
102. Вариант осуществления по любому из пунктов 83-99, отличающийся тем, что вторую дозу вводят субъекту-человеку до тех пор, пока снижение содержания бляшек А β в головном мозге субъекта-человека не составит i) в среднем от около 25 сентилов до около 100 сентилов, ii) в среднем от около 50 сентилов до около 100 сентилов, iii) около 100 сентилов или iv) около 84 сентилов.
103. Вариант осуществления по любому из пунктов 83-102, отличающийся тем, что заболевание, характеризующееся отложением А β в головном мозге человека, выбрано из доклинической болезни Альцгеймера (AD), клинической AD, продромальной AD, AD легкой степени, AD умеренной степени, AD тяжелой степени, синдрома Дауна, клинической церебральной амилоидной ангиопатии или доклинической церебральной амилоидной ангиопатии.
104. Вариант осуществления по любому из пунктов 83-103, отличающийся тем, что субъект-человек является пациентом с ранней симптоматической AD.
105. Вариант осуществления по пункту 104, отличающийся тем, что субъект-человек имеет продромальную AD и легкую деменцию вследствие AD.
106. Вариант осуществления по пункту 83 или пункту 84, отличающийся тем, что субъект-человек имеет i) очень низкий или умеренный уровень тау-белка, если уровень тау-белка, как измеряется с помощью ПЭТ-визуализации головного мозга, составляет $\leq 1,46 \text{ SUVr}$, или ii) низкий или умеренный уровень тау-белка, если уровень тау-белка, как измеряется с помощью ПЭТ-визуализации головного мозга, составляет, от 1,10 SUVr до 1,46 SUVr.
107. Вариант осуществления по пункту 85 или пункту 86, отличающийся тем, что субъект-человек имеет высокую нагрузку тау-белка, если нагрузка тау-белка, как измеряется с помощью ПЭТ-визуализации головного мозга, составляет более 1,46 SUVr.
108. Вариант осуществления по любому из пунктов 83-86, отличающийся тем, что нагрузку тау-белка у субъекта-человека определяют с помощью ПЭТ-визуализации головного мозга или диагностики, которая обнаруживает биомаркер тау-белка.
109. Вариант осуществления по любому из пунктов 83-108, отличающийся тем, что антитело к N3pGlu А β содержит легкую цепь (LC) и тяжелую цепь (HC), где LC содержит аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 3, а HC содержит аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 4.
110. Вариант осуществления по любому из пунктов 83-109, отличающийся тем, что

антитело к N3pGlu A β содержит две легкие цепи и две тяжелые цепи, где LC содержит аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 3, а HC содержит аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 4.

111. Способ лечения или предупреждения заболевания, характеризующегося наличием бета-амилоидных бляшек в головном мозге человека, включающий

введение субъекту-человеку эффективного количества антитела против N3pGlu A β , при этом субъект-человек был определен i) как имеющий уровень тау от низкого до умеренного или уровень тау от очень низкого до умеренного, ii) имеющий уровень тау от низкого до умеренного нагрузка тау или нагрузка тау от очень низкой до умеренной и один или два аллеля *APOE4*, или iii) имеющие один или два аллеля *APOE4*.

112. Способ лечения или предупреждения заболевания, характеризующегося наличием бета-амилоидных бляшек в головном мозге человека, включающий

определение того, имеет ли субъект-человек низкую или умеренную нагрузку тау-белка или очень низкую или умеренную нагрузку тау-белка; и если субъект-человек имеет низкую или умеренную нагрузку тау-белка или очень низкую или умеренную нагрузку тау-белка, то введение субъекту-человеку эффективного количества антитела к N3pGlu A β , или

определение того, имеет ли субъект-человек i) низкую или умеренную нагрузку тау-белка и один или два аллеля *APOE4*, или ii) очень низкую или умеренную нагрузку тау-белка и один или два аллеля *APOE4*; и если субъект-человек i) имеет низкую или умеренную нагрузку тау-белка и один или два аллеля *APOE4*, или ii) очень низкую или умеренную нагрузку тау-белка и один или два аллеля *APOE4*, то введение субъекту-человеку эффективного количества антитела к N3pGlu A β .

113. Способ лечения или предупреждения заболевания, характеризующегося наличием бета-амилоидных бляшек в головном мозге человека, включающий

введение субъекту-человеку эффективного количества антитела к N3pGlu A β , где субъект-человек, как было определено, i) не имеет высокую нагрузку тау-белка, или ii) не имеет высокую нагрузку тау-белка и один или два аллеля *APOE4*.

114. Способ лечения или предупреждения заболевания, характеризующегося наличием бета-амилоидных бляшек в головном мозге человека, включающий

определение того, имеет ли субъект-человек i) высокую нагрузку тау-белка или ii) высокую нагрузку тау-белка и один или два аллеля *APOE4*; и если субъект-человек i) не имеет высокую нагрузку тау-белка, или ii) имеет один или два аллеля *APOE4* и не имеет высокую нагрузку тау-белка, то

введение субъекту-человеку эффективного количества антитела к N3pGlu A β .

115. Вариант осуществления по любому из пунктов 111-114, отличающийся тем, что субъекту-человеку вводят эффективное количество антитела к N3pGlu A β в течение времени, достаточного для лечения или предупреждения заболевания.

116. Вариант осуществления по любому из пунктов 111-115, отличающийся тем, что лечение или предупреждение заболевания вызывает i) снижение содержания бляшек A β в головном мозге субъекта-человека и/или ii) замедляет когнитивных или функциональных способностей у субъекта-человека.

117. Вариант осуществления по пункту 116, отличающийся тем, что снижение содержания бляшек A β в головном мозге человека определяют с помощью ПЭТ-визуализации амилоида в головном мозге или диагностики, которая обнаруживает биомаркер для A β .

118. Вариант осуществления по пункту 116 или пункту 117, отличающийся тем, что эффективную дозу антитела к N3pGlu A β вводят субъекту-человеку до тех пор, пока снижение содержания бляшек A β в головном мозге субъекта-человека не составит около 20-100%.

119. Вариант осуществления по пункту 118, отличающийся тем, что содержание бляшек A β в головном мозге человека снижено на около 20%, около 25%, около 30%, около 35%, около 40%, около 45%, около 50%, около 75% или около 100%.

120. Вариант осуществления по любому из пунктов 111-119, отличающийся тем, что эффективную дозу антитела к N3pGlu A β вводят субъекту-человеку до тех пор, пока снижение содержания бляшек A β в головном мозге субъекта-человека не составит i) в среднем от около 25 сентилов до около 100 сентилов, ii) в среднем от около 50 сентилов до около 100 сентилов, iii) около 100 сентилов или iv) около 84 сентилов.

121. Вариант осуществления по любому из пунктов 111-120, отличающийся тем, что заболевание, характеризующееся отложением A β в головном мозге человека, выбрано из доклинической болезни Альцгеймера (AD), клинической AD, продромальной AD, AD легкой степени, AD умеренной степени, AD тяжелой степени, синдрома Дауна, клинической церебральной амилоидной ангиопатии или доклинической церебральной амилоидной ангиопатии.

122. Вариант осуществления по любому из пунктов 111-121, отличающийся тем, что субъект-человек является пациентом с ранней симптоматической AD.

123. Вариант осуществления по пункту 122, отличающийся тем, что субъект-человек имеет продромальную AD и легкую деменцию вследствие AD.

124. Вариант осуществления по пункту 111 или пункту 112, отличающийся тем, что

субъект-человек имеет i) очень низкий или умеренный уровень тау-белка, если уровень тау-белка, как измеряется с помощью ПЭТ-визуализации головного мозга, составляет $\leq 1,46 \text{ SUVr}$, или ii) низкий или умеренный уровень тау-белка, если уровень тау-белка, как измеряется с помощью ПЭТ-визуализации головного мозга, составляет, от 1,10 SUVr до 1,46 SUVr.

125. Вариант осуществления по пункту 113 или пункту 114, отличающийся тем, что субъект-человек имеет высокую нагрузку тау-белка, если нагрузка тау-белка, как измеряется с помощью ПЭТ-визуализации головного мозга, составляет более 1,46 SUVr.

126. Вариант осуществления по любому из пунктов 111-114, отличающийся тем, что нагрузку тау-белка у субъекта-человека определяют с помощью ПЭТ-визуализации головного мозга или диагностики, которая обнаруживает биомаркер тау-белка.

127. Способ снижения/предупреждения дополнительно повышения нагрузки тау-белка или замедления скорости накопления тау-белка в височной доле, затылочной доле, теменной доле или лобной доле головного мозга человека, включающий

i) введение субъекту-человеку одной или более первых доз от около 100 мг до около 700 мг антитела к N3pG A β , где каждую первую дозу вводят один раз приблизительно в четыре недели; и

ii) приблизительно через четыре недели после введения одной или более первых доз введение субъекту-человеку одной или более вторых доз от более 700 мг до около 1400 мг антитела к N3pG A β , где каждую вторую дозу вводят один раз приблизительно в 4 недели,

где антитело к N3pGlu A β содержит переменную область легкой цепи (LCVR) и переменную область тяжелой цепи (HCVR), где LCVR содержит аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 1, а HCVR содержит аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 2.

128. Способ лечения или профилактики заболевания, характеризующегося наличием бета-амилоидных бляшек в головном мозге субъекта-человека, у которого было определено i) наличие тау-белка в височной доле, затылочной доле, теменной доле или лобной доле головного мозга, при этом способ включает

i) введение субъекту-человеку одной или более первых доз от около 100 мг до около 700 мг антитела к N3pG A β , где каждую первую дозу вводят один раз приблизительно в четыре недели; и

ii) приблизительно через четыре недели после введения одной или более первых доз введение субъекту-человеку одной или более вторых доз от более 700 мг до около 1400 мг антитела к N3pG A β , где каждую вторую дозу вводят один раз

приблизительно в 4 недели,

где антитело к N3pGlu A β содержит вариабельную область легкой цепи (LCVR) и вариабельную область тяжелой цепи (HCVR), где LCVR содержит аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 1, а HCVR содержит аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 2.

129. Способ лечения или предупреждения заболевания, характеризующегося наличием бета-амилоидных бляшек в головном мозге человека, включающий

определение того, имеет ли субъект-человек нагрузку тау-белка в височной доле, затылочной доле, теменной доле или лобной доле головного мозга, и если субъект-человек имеет нагрузку тау-белка в височной доле, затылочной доле, теменной доле или лобной доле головного мозга, то

i) введение субъекту-человеку одной или более первых доз от около 100 мг до около 700 мг антитела к N3pG A β , где каждую первую дозу вводят один раз приблизительно в четыре недели; и

ii) приблизительно через четыре недели после введения одной или более первых доз введение субъекту-человеку одной или более вторых доз от более 700 мг до около 1400 мг антитела к N3pG A β , где каждую вторую дозу вводят один раз приблизительно в 4 недели,

где антитело к N3pGlu A β содержит вариабельную область легкой цепи (LCVR) и вариабельную область тяжелой цепи (HCVR), где LCVR содержит аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 1, а HCVR содержит аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 2.

130. Вариант осуществления по любому из пунктов 127-129, отличающийся тем, что субъект-человек имеет нагрузку тау-белка в заднелатеральной височной доле или височной доле головного мозга.

131. Вариант осуществления по любому из пунктов 127-130, отличающийся тем, что субъект-человек имеет тау-нагрузку в затылочной доле головного мозга.

132. Вариант осуществления по любому из пунктов 127-131, отличающийся тем, что субъект-человек имеет тау-нагрузку в затылочной доле головного мозга.

133. Вариант осуществления по любому из пунктов 127-132, отличающийся тем, что субъект-человек имеет тау-нагрузку в лобной доле головного мозга.

134. Вариант осуществления по любому из пунктов 127-133, отличающийся тем, что субъект-человек имеет тау-нагрузку в заднелатеральной височной (PLT) и/или затылочной доле головного мозга.

135. Вариант осуществления по любому из 127-134, отличающийся тем, что субъект-

человек имеется нагрузка тау-белка в i) теменной области или области предклинья, или ii) в лобной области вместе с нагрузкой тау-белка в PLT или затылочной областях головного мозга.

136. Вариант осуществления по любому из пунктов 127-135, отличающийся тем, что субъект-человек имеет нагрузку тау-белка, i) локализованную в лобной доле, или ii) в областях височной доли, которые не включают заднелатеральную височную область (PLT) головного мозга.

137. Вариант осуществления по любому из пунктов 127-136, отличающийся тем, что субъект-человек имеет нагрузку тау-белка в заднелатеральной височной доле, затылочной доле и теменной доле головного мозга.

138. Вариант осуществления по любому из пунктов 127-137, отличающийся тем, что субъект-человек имеет нагрузку тау-белка в заднелатеральной височной доле, затылочной доле, теменной доле и лобной доле головного мозга.

139. Вариант осуществления по любому из пунктов 127-138, отличающийся тем, что субъект-человек имеет нагрузку тау-белка в заднелатеральной височной доле, затылочной доле, теменной доле и/или лобной доле головного мозга.

140. Вариант осуществления по любому из пунктов 127-139, отличающийся тем, что субъекту-человеку вводят первую дозу один, два или три раза перед введением второй дозы.

141. Вариант осуществления по любому из пунктов 127-140, отличающийся тем, что субъекту-человеку вводят первые дозы по около 700 мг.

142. Вариант осуществления по любому из пунктов 127-141, отличающийся тем, что субъекту-человеку вводят одну или более вторых доз по около 800 мг, около 900 мг, около 1000 мг, около 1100 мг, около 1200 мг, около 1300 мг или около 1400 мг.

143. Вариант осуществления по любому из пунктов 127-142, отличающийся тем, что субъекту-человеку вводят одну или более вторых доз по около 1400 мг.

144. Вариант осуществления по любому из пунктов 127-143, отличающийся тем, что антитело к N3pGlu A β вводят субъекту-человеку в течение до 72 недель, пока не будет достигнут нормальный уровень амилоида.

145. Вариант осуществления по любому из пунктов 127-144, отличающийся тем, что антитело к N3pGlu A β вводят субъекту-человеку до тех пор, пока уровень амилоидных бляшек у пациента не составит около 25 сентилов или ниже.

146. Вариант осуществления по любому из пунктов 127-145, отличающийся тем, что антитело к N3pGlu A β вводят субъекту-человеку до тех пор, пока уровень амилоидных бляшек у субъекта-человека не составит около 25 сентилов или ниже для двух

последовательных сканирований при ПЭТ-визуализации, необязательно при этом два последовательные сканирования при ПЭТ-визуализации осуществляют с интервалом по меньшей мере 6 месяцев, или около 11 сентиловидов или ниже для одного сканирования при ПЭТ-визуализации.

147. Вариант осуществления по любому из пунктов 127-146, отличающийся тем, что субъекту-человеку вводят три первые дозы по 700 мг один раз в четыре недели, а затем вторые дозы по 1400 мг один раз в четыре недели в течение до 72 недель.

148. Вариант осуществления по любому из пунктов 127-147, отличающийся тем, что субъекту-человеку вводят три первые дозы по 700 мг один раз в четыре недели, а затем вторые дозы по 1400 мг один раз в четыре недели до тех пор, пока уровень амилоидных бляшек у субъекта не составит около 25 сентиловидов или ниже.

149. Вариант осуществления по любому из пунктов 127-148, отличающийся тем, что субъекту-человеку вводят три первые дозы по 700 мг один раз в четыре недели, а затем вторые дозы по 1400 мг один раз в четыре недели до тех пор, пока уровень амилоидных бляшек у субъекта не составит около 25 сентиловидов или ниже для двух последовательных сканирований при ПЭТ-визуализации, необязательно при этом два последовательных сканирования при ПЭТ-визуализации осуществляют с интервалом по меньшей мере 6 месяцев, или около 11 сентиловидов или ниже для одного сканирования при ПЭТ-визуализации.

150. Вариант осуществления по любому из пунктов 127-149, отличающийся тем, что субъекту-человеку вводят вторую дозу в течение времени, достаточного для лечения или предупреждения заболевания.

151. Вариант осуществления по любому из пунктов 127-150, отличающийся тем, что лечение или предупреждение заболевания вызывает i) снижение содержания бляшек Аβ в головном мозге субъекта-человека и/или ii) замедляет когнитивных или функциональных способностей у субъекта-человека.

152. Способ по пункту 151, отличающийся тем, что снижение содержания бляшек Аβ в головном мозге человека определяют с помощью ПЭТ-визуализации амилоида в головном мозге или диагностики, которая обнаруживает биомаркер для Аβ.

153. Вариант осуществления по пункту 151 или пункту 152, отличающийся тем, что вторую дозу вводят субъекту-человеку до тех пор, пока снижение содержания бляшек Аβ в головном мозге субъекта-человека не составит около 20-100%.

154. Вариант осуществления по пункту 153, отличающийся тем, что содержание бляшек Аβ в головном мозге человека снижено на около 20%, около 25%, около 30%, около 35%, около 40%, около 45%, около 50%, около 75% или около 100%.

155. Вариант осуществления по любому из пунктов 127-154, отличающийся тем, что вторую дозу вводят субъекту-человеку до тех пор, пока снижение содержания бляшек Аβ в головном мозге субъекта-человека не составит i) в среднем от около 25 сентилов до около 100 сентилов, ii) в среднем от около 50 сентилов до около 100 сентилов, iii) около 100 сентилов или iv) около 84 сентилов.

156. Вариант осуществления по любому из пунктов 127-155, отличающийся тем, что заболевание, характеризующееся отложением Аβ в головном мозге человека, выбрано из доклинической болезни Альцгеймера (AD), клинической AD, продромальной AD, AD легкой степени, AD умеренной степени, AD тяжелой степени, синдрома Дауна, клинической церебральной амилоидной ангиопатии или доклинической церебральной амилоидной ангиопатии.

157. Вариант осуществления по любому из пунктов 127-156, отличающийся тем, что субъект-человек является пациентом с ранней симптоматической AD.

158. Вариант осуществления по пункту 157, отличающийся тем, что субъект-человек имеет продромальную AD и легкую деменцию вследствие AD.

159. Вариант осуществления по любому из пунктов 127-158, отличающийся тем, что субъект-человек имеет: i) очень низкую или умеренную нагрузку тау-белка или, как было определено, имеет очень низкую или умеренную нагрузку тау-белка, или ii) низкую или умеренную нагрузку тау-белка или, как было определено, низкую или умеренную нагрузку тау-белка.

160. Вариант осуществления по пункту 159, отличающийся тем, что субъект-человек имеет i) очень низкий или умеренный уровень тау-белка, если уровень тау-белка, как измеряется с помощью ПЭТ-визуализации головного мозга, составляет $\leq 1,46$ SUVr, или ii) низкий или умеренный уровень тау-белка, если уровень тау-белка, как измеряется с помощью ПЭТ-визуализации головного мозга, составляет, от 1,10 SUVr до 1,46 SUVr.

161. Вариант осуществления по любому из пунктов 127-160, отличающийся тем, что субъект-человек не имеет высокую нагрузку тау-белка или, как было определено, не имеет высокую нагрузку тау-белка.

162. Вариант осуществления по пункту 161, отличающийся тем, что субъект-человек имеет высокую нагрузку тау-белка, если нагрузка тау-белка, как измеряется с помощью ПЭТ-визуализации головного мозга, составляет более 1,46 SUVr.

163. Вариант осуществления по пункту 159 или пункту 161, отличающийся тем, что нагрузку тау-белка у субъекта-человека определяют с помощью ПЭТ-визуализации головного мозга или диагностики, которая обнаруживает биомаркер тау-белка.

164. Вариант осуществления по любому из пунктов 127-163, отличающийся тем, что

антитело к N3pGlu A β содержит легкую цепь (LC) и тяжелую цепь (HC), где LC содержит аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 3, а HC содержит аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 4.

165. Вариант осуществления по любому из пунктов 127-164, отличающийся тем, что антитело к N3pGlu A β содержит две легкие цепи и две тяжелые цепи, где LC содержит аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 3, а HC содержит аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 4.

166. Вариант осуществления по любому из пунктов 127-165, отличающийся тем, что пациент не имеет один или два аллеля *APOE4*.

167. Способ снижения/предупреждения дополнительно повышения нагрузку тау-белка или замедления скорости накопления тау-белка в височной доле, затылочной доле, теменной доле или лобной доле головного мозга человека, включающий введение субъекту-человеку антитела к N3pGlu A β .

168. Способ лечения или профилактики заболевания, характеризующегося наличием бета-амилоидных бляшек в головном мозге субъекта-человека, у которого было определено наличие тау-белка в височной доле, затылочной доле, теменной доле или лобной доле головного мозга, при этом способ включает введение субъекту-человеку антитела к N3pGlu A β .

169. Способ лечения или профилактики заболевания, характеризующегося наличием бета-амилоидных бляшек в головном мозге человека, включающий определение наличия у субъекта тау-белка в височной доле, затылочной доле, теменной доле или лобной доле головного мозга и если у субъекта-человека имеется отягощение тау в височной доле, затылочной доле, теменной доле или лобной доле головного мозга, то введение субъекту-человеку антитела против N3pGlu A β .

170. Вариант осуществления по любому из пунктов 167-169, отличающийся тем, что субъект-человек имеет нагрузку тау-белка в заднелатеральной височной доле или височной доле головного мозга.

171. Вариант осуществления по любому из пунктов 167-170, отличающийся тем, что субъект-человек имеет тау-нагрузку в затылочной доле головного мозга.

172. Вариант осуществления по любому из пунктов 167-171, отличающийся тем, что субъект-человек имеет тау-нагрузку в затылочной доле головного мозга.

173. Вариант осуществления по любому из пунктов 167-172, отличающийся тем, что субъект-человек имеет тау-нагрузку в лобной доле головного мозга.

174. Вариант осуществления по любому из пунктов 167-173, отличающийся тем, что субъект-человек имеет тау-нагрузку в заднелатеральной височной (PLT) и/или затылочной

доле головного мозга.

175. Вариант осуществления по любому из 167-174, отличающийся тем, что субъект-человек имеет нагрузку тау-белка в i) теменной области или области предклинья, или ii) в лобной области вместе с нагрузкой тау-белка в PLT или затылочной областях головного мозга.

176. Вариант осуществления по любому из пунктов 167-175, отличающийся тем, что субъект-человек имеет нагрузку тау-белка, i) локализованную в лобной доле, или ii) в областях височной доли, которые не включают заднелатеральную височную область (PLT) головного мозга.

177. Вариант осуществления по любому из пунктов 167-176, отличающийся тем, что субъект-человек имеет нагрузку тау-белка в заднелатеральной височной доле, затылочной доле и теменной доле головного мозга.

178. Вариант осуществления по любому из пунктов 167-177, отличающийся тем, что субъект-человек имеет нагрузку тау-белка в заднелатеральной височной доле, затылочной доле, теменной доле и лобной доле головного мозга.

179. Вариант осуществления по любому из пунктов 167-178, отличающийся тем, что субъект-человек имеет нагрузку тау-белка в заднелатеральной височной доле, затылочной доле, теменной доле и/или лобной доле головного мозга.

180. Вариант осуществления по любому из пунктов 167-179, отличающийся тем, что пациент не имеет один или два аллеля *APOE4*.

181. Вариант осуществления по любому из пунктов 1-27, отличающийся тем, что субъекту-человеку дополнительно вводят одну или более эффективных доз соланезумаба или антитела, содержащего участки соланезумаба.

182. Вариант осуществления 181, отличающийся тем, что антитело к N3pGlu A β и соланезумаб или антитело, содержащее участки соланезумаба, вводят одновременно, отдельно или последовательно.

183. Вариант осуществления по любому из пунктов 28-55, отличающийся тем, что субъекту-человеку дополнительно вводят одну или более эффективных доз соланезумаба или антитела, содержащего участки соланезумаба.

184. Вариант осуществления по пункту 183, отличающийся тем, что антитело к N3pGlu A β и соланезумаб или антитело, содержащее участки соланезумаба, вводят одновременно, отдельно или последовательно.

185. Вариант осуществления по любому из пунктов 56-82, отличающийся тем, что субъекту-человеку дополнительно вводят одну или более эффективных доз соланезумаба или антитела, содержащего участки соланезумаба.

186. Вариант осуществления по пункту 185, отличающийся тем, что антитело к N3pGlu A β и соланезумаб или антитело, содержащее участки соланезумаба, вводят одновременно, отдельно или последовательно.
187. Вариант осуществления по любому из пунктов 83-110, отличающийся тем, что субъекту-человеку дополнительно вводят одну или более эффективных доз соланезумаба или антитела, содержащего участки соланезумаба.
188. Вариант осуществления по пункту 187, отличающийся тем, что антитело к N3pGlu A β и соланезумаб или антитело, содержащее участки соланезумаба, вводят одновременно, отдельно или последовательно.
189. Вариант осуществления по любому из пунктов 111-126, отличающийся тем, что субъекту-человеку дополнительно вводят одну или более эффективных доз соланезумаба или антитела, содержащего участки соланезумаба.
190. Вариант осуществления по пункту 189, отличающийся тем, что антитело к N3pGlu A β и соланезумаб или антитело, содержащее участки соланезумаба, вводят одновременно, отдельно или последовательно.
191. Вариант осуществления по любому из пунктов 127-166, отличающийся тем, что субъекту-человеку дополнительно вводят одну или более эффективных доз соланезумаба или антитела, содержащего участки соланезумаба.
192. Вариант осуществления по пункту 191, отличающийся тем, что антитело к N3pGlu A β и соланезумаб или антитело, содержащее участки соланезумаба, вводят одновременно, отдельно или последовательно.
193. Вариант осуществления по любому из пунктов 167-180, отличающийся тем, что субъекту-человеку дополнительно вводят одну или более эффективных доз соланезумаба или антитела, содержащего участки соланезумаба.
194. Вариант осуществления по пункту 193, отличающийся тем, что антитело к N3pGlu A β и соланезумаб или антитело, содержащее участки соланезумаба, вводят одновременно, отдельно или последовательно.
195. Вариант осуществления по любому из пунктов 181-194, отличающийся тем, что соланезумаб или антитело, содержащее участки соланезумаба, вводят субъекту-человеку для поддержания уровней бета-амилоида в нормальном диапазоне.
196. Вариант осуществления по любому из пунктов 181-194, отличающийся тем, что соланезумаб или антитело, содержащее участки соланезумаба, вводят субъекту-человеку для предупреждения повышения уровней амилоидных бляшек.
197. Вариант осуществления по любому из пунктов 181-194, отличающийся тем, что соланезумаб или антитело, содержащее участки соланезумаба, вводят субъекту-человеку

для снижения скорости повышения уровней амилоидных бляшек.

Последовательности

SEQ ID NO: 1; переменная область легкой цепи (LCVR)

DIVMTQTPLSLSVTPGQPASISCKSSQSLLYSRGKTYLNWLLQKPGQSPQLLIYAVSKLDS
GVPDRFSGSGSGTDFTLKISRVEAEDVGVYYCVQGTHYPFTFGQGTKLEIK

SEQ ID NO: 2; переменная область тяжелой цепи (HCVR)

QVQLVQSGAEVKKPGSSVKVSCKASGYDFTRYINWVRQAPGQGLEWMGWINPGSGN
TKYNEKFKGRVTITADESTSTAYMELSSLRSEDTAVYYCAREGITVYWGQGTITVTVSS

SEQ ID NO: 3; легкая цепь (LC)

DIVMTQTPLSLSVTPGQPASISCKSSQSLLYSRGKTYLNWLLQKPGQSPQLLIYAVSKLDS
GVPDRFSGSGSGTDFTLKISRVEAEDVGVYYCVQGTHYPFTFGQGTKLEIKRTVAAPSVF
IFPPSDEQLKSGTASVCLLNNFYPRKAVQWVKVDNALQSGNSQESVTEQDSKIDSTYSL
SSTLTLSKADYEKHKVYACEVTHQGLSSPVTKSFNRGEC

SEQ ID NO: 4; тяжелая цепь (HC)

QVQLVQSGAEVKKPGSSVKVSCKASGYDFTRYINWVRQAPGQGLEWMGWINPGSGN
TKYNEKFKGRVTITADESTSTAYMELSSLRSEDTAVYYCAREGITVYWGQGTITVTVSSA
STKGPSVFPLAPSSKSTSGGTAALGCLVKDYFPEPVTVSWNSGALTSGVHTFPAVLQSSG
LYSLSSVTVPSSSLGTQTYICNVNHKPSNTKVDKKVEPKSCDKTHTCPPCPAPELGGP
SVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVVDVSHEDPEVKFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQY
NSTYRVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKALPAPIEKTIKAKGQPREPQVYTLPPSR
DELTKNQVSLTCLVKGFYPSDIAVEWESNGQPENNYKTTTPVLDSDGSFFLYSKLTVDK
SRWQQGNVFSCSVMHEALHNHYTQKSLSLSPG

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

KSSQSLLYSRGKTYLN

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

AVSKLDS

SEQ ID NO: 7; определяющая комплементарность область 3 легкой цепи (LCDR3)

VQGTHYPFT

SEQ ID NO: 8; определяющая комплементарность область 1 тяжелой цепи (HCDR1)

GYDFTRYIN

SEQ ID NO: 9; определяющая комплементарность область 2 тяжелой цепи (HCDR2)

WINPGSGNTKYNEKFKG

SEQ ID NO: 10; определяющая комплементарность область 3 тяжелой цепи (HCDR3)

EGITVY

SEQ ID NO: 11; нуклеотидная последовательность для SEQ ID NO: 1; переменная область легкой цепи (LCVR)

GATATTGTGATGACTCAGACTCCACTCTCCCTGTCCGTCACCCCTGGACAGCCGGCC
TCCATCTCCTGCAAGTCAAGTCAGAGCCTCTTATATAGTCGCGGAAAAACCTATTTG
AATTGGCTCCTGCAGAAGCCAGGCCAATCTCCACAGCTCCTAATTTATGCGGTGTCT
AAACTGGACTCTGGGGTCCCAGACAGATTCAGCGGCAGTGGGTGACAGGCACAGATTT

CACACTGAAAATCAGCAGGGTGGAGGCCGAAGATGTTGGGGTTTATTACTGCGTGC
AAGGTACACATTACCCATTCACGTTTGGCCAAGGGACCAAGCTGGAGATCAAA

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

CAGGTGCAGCTGGTGCAGTCTGGGGCTGAGGTGAAGAAGCCTGGGTCTCAGTGAA
GGTTTCCTGCAAGGCATCTGGTTACGACTTCACTAGATACTATATAAACTGGGTGCG
ACAGGCCCTGGACAAGGGCTTGAGTGGATGGGATGGATTAATCCTGGAAGCGGTA
ATACTAAGTACAATGAGAAATTCAGGGCAGAGTCACCATACCGCGGACGAATCC
ACGAGCACAGCCTACATGGAGCTGAGCAGCCTGAGATCTGAGGACACGGCCGTGTA
TACTGTGCGAGAGAAGGCATCACGGTCTACTGGGGCCAAGGGACCACGGTCACCG
TCTCTCA

SEQ ID NO. 13; нуклеотидная последовательность для SEQ ID NO: 3; легкая цепь (LC)

GATATTGTGATGACTCAGACTCCACTCTCCCTGTCCGTCACCCCTGGACAGCCGGCC
TCCATCTCCTGCAAGTCAAGTCAGAGCCTTATATAGTCGCGGAAAAACCTATTTG
AATTGGCTCCTGCAGAAGCCAGGCCAATCTCCACAGCTCCTAATTTATGCGGTGTCT
AACTGGACTCTGGGGTCCCAGACAGATTCAGCGGCAGTGGGTGAGGCACAGATTT
CACACTGAAAATCAGCAGGGTGGAGGCCGAAGATGTTGGGGTTTATTACTGCGTGC
AAGGTACACATTACCCATTCACGTTTGGCCAAGGGACCAAGCTGGAGATCAAACGA
ACTGTGGCTGCACCATCTGTCTTCATCTTCCC GCCATCTGATGAGCAGTTGAAATCTG
GAACTGCCTCTGTTGTGTGCTGCTGAATAACTTCTATCCCAGAGAGGCCAAAGTAC
AGTGGAAAGGTGGATAACGCCCTCCAATCGGGTAACTCCCAGGAGAGTGTACAGAG
CAGGACAGCAAGGACAGCACCTACAGCCTCAGCAGCACCCCTGACGCTGAGCAAAGC
AGACTACGAGAAACAAAGTCTACGCCTGCGAAGTCACCCATCAGGGCCTGAGCT
CGCCCGTCACAAAGAGCTTCAACAGGGGAGAGTGC

SEQ ID NO. 14; нуклеотидная последовательность для SEQ ID NO: 4; тяжелая цепь (HC)

CAGGTGCAGCTGGTGCAGTCTGGGGCTGAGGTGAAGAAGCCTGGGTCTCAGTGAA
GGTTTCCTGCAAGGCATCTGGTTACGACTTCACTAGATACTATATAAACTGGGTGCG
ACAGGCCCTGGACAAGGGCTTGAGTGGATGGGATGGATTAATCCTGGAAGCGGTA
ATACTAAGTACAATGAGAAATTCAGGGCAGAGTCACCATACCGCGGACGAATCC
ACGAGCACAGCCTACATGGAGCTGAGCAGCCTGAGATCTGAGGACACGGCCGTGTA
TACTGTGCGAGAGAAGGCATCACGGTCTACTGGGGCCAAGGGACCACGGTCACCG
TCTCTCAGCCTCCACCAAGGGCCCATCGGTCTTCCCCTAGCACCCCTCCTCCAAGA
GCACCTCTGGGGGCACAGCGGCCCTGGGCTGCCTGGTCAAGGACTACTTCCCCGAA
CCGGTGACGGTGTGCTGGAACCTCAGGCGCCCTGACCAGCGGCGTGCACACCTTCCC
GGCTGTCTACAGTCTCAGGACTTACTCCCTCAGCAGCGTGGTGACCGTGCCCTC
CAGCAGCTTGGGCACCCAGACCTACATCTGCAACGTGAATCACAAGCCAGCAACA
CCAAGGTGGACAAGAAAGTTGAGCCCAAATCTTGTGACAAAACCTCACACATGCCCA
CCGTGCCAGCACCTGAACTCCTGGGGGGACCGTCAGTCTTCTCTTCCCCCAAAA
CCCAAGGACACCCTCATGATCTCCCGGACCCCTGAGGTACATGCGTGGTGGTGGAC
GTGAGCCACGAAGACCCTGAGGTCAAGTTCAACTGGTACGTGGACGGCGTGGAGGT
GCATAATGCCAAGACAAAGCCGCGGGAGGAGCAGTACAACAGCACGTACCGTGTG
GTCAGCGTCTCACCCTCCTGCACCAGGACTGGCTGAATGGCAAGGAGTACAAGTG
CAAGGTCTCCAACAAAGCCCTCCCAGCCCCATCGAGAAAACCATCTCCAAGCCA
AAGGGCAGCCCCGAGAACCACAGGTGTACACCCTGCCCCATCCCGGGACGAGCTG
ACCAAGAACCAGGTCAGCCTGACCTGCCTGGTCAAAGGCTTCTATCCCAGCGACATC
GCCGTGGAGTGGGAGAGCAATGGGCAGCCGGAGAACAACCTACAAGACCACGCCCC

CCGTGCTGGACTCCGACGGCTCCTTCTTCTCTATAGCAAGCTCACCGTGGACAAGA
GCAGGTGGCAGCAGGGGAACGTCTTCTCATGCTCCGTGATGCATGAGGCTCTGCAC
AACCACTACACGCAGAAGAGCCTCTCCCTGTCTCCGGGT

SEQ ID NO: 15; аминокислотная последовательность легкой цепи соланезумаба

DVVMTQSPLSLPVTLGQPASISCRSSQSLIYSDGNAYLHWFLQKPGQSPRLLIYKVSNRFS
GVPDRFSGSGSGTDFTLKISRVEAEDVGVYYCSQSTHVPWTFGQGTKVEIKRTVAAPSV
FIFPPSDEQLKSGTASVVCLLNNFYPREAKVQWKVDNALQSGNSQESVTEQDSKDSTYS
LSSTLTLSKADYEKHKVYACEVTHQGLSSPVTKSFNRGEC

SEQ ID NO: 16; аминокислотная последовательность тяжелой цепи соланезумаба

EVQLVESGGGLVQPGGSLRLSCAASGFTFSRYSMSWVRQAPGKGLELVAQINSVGNST
YYPDTVKGRFTISRDNKNTLYLQMNSLRAEDTAVYYCASGDYWGQGLTVTVSSAST
KGPSVFPLAPSSKSTSGGTAALGCLVKDYFPEPVTVSWNSGALTSGVHTFPAVLQSSGL
YSLSSVTVPPSSSLGTQTYICNVNHKPSNTKVDKKVEPKSCDKTHTCPPCPAPELLGGPS
VFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVVDVSHEDPEVKFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQYN
STYRVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKALPAPIEKTISKAKGQPREPQVYTLPPSRD
ELTKNQVSLTCLVKGFYPSDIAVEWESNGQPENNYKTTTPVLDSDGSFFLYSKLTVDKS
RWQQGNVFSCSVMHEALHNHYTQKLSLSPGK

ФОРМУЛА ИЗОБРЕТЕНИЯ

1. Способ снижения уровня бляшек бета-амилоида (A β) в головном мозге человека с болезнью Альцгеймера (AD), включающий
введение субъекту трех первых доз по 700 мг антитела к N3pG A β , где каждую первую дозу вводят с частотой один раз в четыре недели; и
через четыре недели после введения трех первых доз введение субъекту одной или более вторых доз по 1400 мг антитела к N3pG A β с частотой один раз каждые четыре недели;
где антитело к N3pGlu A β содержит переменную область легкой цепи (LCVR) и переменную область тяжелой цепи (HCVR), где LCVR состоит из аминокислотной последовательности SEQ ID NO: 1, а HCVR состоит из аминокислотной последовательности SEQ ID NO: 2.
2. Способ по п. 1, отличающийся тем, что антитело к N3pG A β вводят до тех пор, пока бляшки A β не подвергнутся клиренсу.
3. Способ по п. 1, отличающийся тем, что антитело к N3pG A β вводят до тех пор, пока по меньшей мере не имеет место одно из следующего:
 - i) уровень бляшек A β у субъекта составляет 25 сентилов или ниже, как измеряется с помощью двух последовательных сканирований при ПЭТ-визуализации амилоида, где два последовательных сканирования при ПЭТ-визуализации амилоида проводят с интервалом по меньшей мере 6 месяцев, или
 - ii) уровень бляшек A β у субъекта составляет 11 сентилов или ниже, как измеряется с помощью однократного сканирования при ПЭТ-визуализации амилоида.
4. Способ по п. 1, отличающийся тем, что антитело к N3pG A β вводят до тех пор, пока субъект не станет отрицательным по амилоиду.
5. Способ по п. 1, отличающийся тем, что антитело к N3pGlu A β вводят до тех пор, пока не будет достигнут уровень бляшек A β <24,1 CL, как измеряется с помощью сканирования при ПЭТ-визуализации амилоида.
6. Способ по любому из пп. 1-5, отличающийся тем, что дозы антитела к N3pG A β вводят в течение периода не более 72 недель.

7. Способ по п. 1, дополнительно включающий стадию оценки сканирования при магнитно-резонансной томографии (МРТ) головного мозга субъекта в отношении аномалий визуализации, связанных с амилоидом (ARIA), после введения трех первых доз и модификации одной или более стадий введения до тех пор, пока ARIA-E не разрешится.
8. Способ по любому из пп. 1-7, отличающийся тем, что введение антитела к N3pGlu A β временно приостанавливают или прекращают, если возникают симптомы, соответствующие ARIA.
9. Способ по любому из пп. 1-8, отличающийся тем, что введение антитела к N3pGlu A β временно прекращают, если возникают симптомы, соответствующие легкой или умеренной ARIA.
10. Способ по любому из пп. 1-8, отличающийся тем, что введение антитела к N3pGlu A β прекращают, если возникают симптомы, соответствующие тяжелой или симптоматической ARIA.
11. Способ по п. 1, отличающийся тем, что введение антитела к N3pGlu A β :
 - a) замедляет прогрессирование заболевания на по меньшей мере 15% по сравнению с отсутствием лечения, оцененным с помощью модели прогрессирования заболевания (DPM), где прогрессирование заболевания измеряют с помощью iADRS или CDR-SB;
 - b) замедляет прогрессирование заболевания на по меньшей мере 15% по сравнению с отсутствием лечения, оцененное с помощью анализа смешанной модели повторных измерений (MMRM), где прогрессирование заболевания измеряют с помощью iADRS или CDR-SB;
 - c) замедляет прогрессирование заболевания на по меньшей мере 15% по сравнению с отсутствием лечения, где прогрессирование заболевания измеряют с помощью интегрированной шкалы оценки болезни Альцгеймера (iADRS);
 - d) замедляет прогрессирование заболевания по меньшей мере в 3 раза по сравнению с отсутствием лечения, где прогрессирование заболевания измеряют с помощью интегрированной шкалы оценки болезни Альцгеймера (iADRS);
 - e) замедляет прогрессирование заболевания на по меньшей мере 20% по сравнению с отсутствием лечения, где прогрессирование заболевания измеряют с

помощью клинической шкалы оценки деменции – суммы ячеек (CDR-SB);

f) снижает уровень бляшек A β в головном мозге субъекта на по меньшей мере 40%, как измеряется с помощью ПЭТ-визуализации амилоида;

g) замедляет накопление тау-белка в лобной доле на по меньшей мере 50% по сравнению с отсутствием лечения;

h) ограничивает повышение уровня тау-белка в лобной доли субъекта в течение 72 недель до менее 0,04 SUVr (стандартизированный коэффициент поглощения), как измеряется с помощью ПЭТ-визуализации тау-белка;

i) снижает уровень P-tau 217 в плазме крови на по меньшей мере 5% по сравнению с исходным уровнем; или

j) снижает уровень глиального фибриллярного кислого белка (GFAP) на по меньшей мере 5% по сравнению с исходным уровнем.

12. Способ по п. 1, отличающийся тем, что введение антитела к N3pGlu A β снижает уровень бляшек A β в среднем на от около 50 сентилоидов до около 100 сентилоидов по сравнению с уровнем бляшек A β до введения одной или более первых доз, где уровень бляшек A β измеряют с помощью сканирования при ПЭТ-визуализации амилоида.

13. Способ по п. 1, отличающийся тем, что субъект имеет уровень тау-белка в головном мозге менее 1,46 стандартизированного коэффициента поглощения (SUVr) перед введением антитела к N3pGlu A β , где уровень тау-белка в головном мозге измеряют с помощью сканирования при ПЭТ-визуализации тау-белка.

14. Способ по п. 1, отличающийся тем, что субъект имеет уровень тау-белка в головном мозге более 1,10 SUVr и менее 1,46 SUVr до введения антитела к N3pGlu A β , где уровень тау-белка в головном мозге измеряют с помощью сканирования при ПЭТ-визуализации тау-белка.

15. Способ по п. 13 или п. 14, отличающийся тем, что уровень тау-белка в головном мозге измеряют с помощью ПЭТ-визуализации с использованием ¹⁸F-флортауципира.

16. Способ по п. 1, отличающийся тем, что перед введением антитела к N3pGlu A β субъект имеет отрицательный результат сканирования при ПЭТ-визуализации тау-белка в области лобной доли головного мозга.

17. Способ по п. 1, отличающийся тем, что введение антитела к N3pGlu A β в течение 24 недель снижает уровень бляшек A β на по меньшей мере 60%.
18. Способ по п. 1, отличающийся тем, что введение антитела к N3pGlu A β включает внутривенное введение каждой дозы антитела к N3pGlu A β в концентрации от 4 мг/мл до 10 мг/мл в течение по меньшей мере 30 минут.
19. Способ по п. 1, отличающийся тем, что перед введением антитела к N3pGlu A β субъект имеет исходный балл MMSE (краткое исследование психического состояния) от 20 до 28.
20. Способ по п. 1, отличающийся тем, что введение антитела к N3pGlu A β не снижает объем гиппокампа субъекта в ходе введения.
21. Способ по п. 1, отличающийся тем, что до введения антитела к N3pGlu A β субъект имеет раннюю симптоматическую болезнь Альцгеймера.
22. Способ по п. 1, отличающийся тем, что субъект имеет по меньшей мере один аллель *APOE4*.
23. Способ по п. 1, отличающийся тем, что уровень бляшек A β в головном мозге субъекта поддерживается при нормальных уровнях в течение по меньшей мере 52 недель после завершения введения второй дозы.
24. Способ по п. 1, отличающийся тем, что введение антитела к N3pGlu A β прекращают, если уровень бляшек A β в головном мозге субъекта достигает нормальных уровней через 24 недели или если уровень бляшек A β в головном мозге субъекта перестает снижаться.
25. Способ по п. 20, отличающийся тем, что уровень бляшек A β в головном мозге субъекта поддерживается при нормальных уровнях в течение по меньшей мере 52 недель после прекращения введения антитела к N3pGlu A β .
26. Способ по п. 1, отличающийся тем, что введение антитела к N3pGlu A β снижает уровень бляшек A β в головном мозге субъекта до нормального уровня через 24 недели.

27. Способ по п. 24, отличающийся тем, что уровень бляшек Аβ в головном мозге субъекта поддерживается при нормальных уровнях в течение по меньшей мере 52 дополнительных недель.

28. Способ по любому из пп. 23-27, отличающийся тем, что субъект имеет повышение уровня тау-белка в теменной доле, составляющее менее 0,06 SUVr, через 76 недель после введения антитела к N3pGlu Аβ, где уровень тау-белка в головном мозге измеряют с помощью сканирования при ПЭТ-визуализации тау-белка.

29. Способ по любому из пп. 23-28, отличающийся тем, что субъект имеет уровень тау-белка в головном мозге, составляющий менее 0,4 SUVr в области лобной доли, через 76 недель после введения антитела к N3pGlu Аβ, где уровень тау-белка в головном мозге измеряют с помощью сканирования при ПЭТ-визуализации тау-белка.

30. Способ замедления прогрессирования заболевания у человека с болезнью Альцгеймера, включающий

введение субъекту антитела к N3pGlu Аβ для замедления прогрессирования заболевания на по меньшей мере 15%, как измеряется с помощью интегрированной шкалы оценки болезни Альцгеймера (iADRS), при этом введение включает

i) введение субъекту трех первых доз по 700 мг антитела к N3pGlu Аβ, где каждую первую дозу вводят с частотой один раз в четыре недели; и

ii) через четыре недели после введения трех первых доз введение одной или более вторых доз по 1400 мг антитела к N3pGlu Аβ с частотой один раз в четыре недели; и

где антитело к N3pGlu Аβ содержит переменную область легкой цепи (LCVR) и переменную область тяжелой цепи (HCVR), где LCVR состоит из аминокислотной последовательности SEQ ID NO: 1, а HCVR состоит из аминокислотной последовательности SEQ ID NO: 2.

31. Способ замедления прогрессирования заболевания у человека с болезнью Альцгеймера, включающий

введение субъекту антитела к N3pGlu Аβ для замедления прогрессирования заболевания на по меньшей мере 20%, как измеряется с помощью клинической шкалы оценки деменции - суммы ячеек (CDR-SB), при этом введение включает

i) введение субъекту трех первых доз по 700 мг антитела к N3pGlu Аβ, где каждую первую дозу вводят с частотой один раз в четыре недели; и

ii) через четыре недели после введения трех первых доз введение одной или более вторых доз по 1400 мг антитела к N3pGlu A β с частотой один раз в четыре недели; и

где антитело к N3pGlu A β содержит переменную область легкой цепи (LCVR) и переменную область тяжелой цепи (HCVR), где LCVR состоит из аминокислотной последовательности SEQ ID NO: 1, а HCVR состоит из аминокислотной последовательности SEQ ID NO: 2.

32. Способ по п. 30 или п. 31, отличающийся тем, что антитело к N3pG A β вводят до тех пор, пока бляшки A β не будут подвергнуты клиренсу.

33. Способ по любому из пп. 30-32, отличающийся тем, что антитело к N3pG A β вводят по меньшей мере до тех пор, пока по меньшей мере не имеет место одно из следующего:

i) уровень бляшек A β у субъекта составляет 25 сентилоидов или ниже, как измеряется с помощью двух последовательных сканирований при ПЭТ-визуализации амилоида, где два последовательных сканирования при ПЭТ-визуализации амилоида проводят с интервалом по меньшей мере 6 месяцев, и

ii) уровень бляшек A β у субъекта составляет 11 сентилоидов или ниже, как измеряется с помощью однократного сканирования при ПЭТ-визуализации амилоида.

34. Способ по п. 30 или п. 31, отличающийся тем, что антитело к N3pG A β вводят до тех пор, пока субъект не станет отрицательным по амилоиду.

35. Способ по п. 30 или п. 31, отличающийся тем, что субъект является отрицательным по амилоиду, когда достигается уровень амилоидных бляшек <24,1 CL, как измеряется с помощью сканирования при ПЭТ-визуализации амилоида.

36. Способ по любому из пп. 30-35, отличающийся тем, что антитело к N3pG A β вводят в течение периода не более 72 недель.

37. Способ по п. 30 или п. 31, дополнительно включающий стадию оценки сканирования при магнитно-резонансной томографии (МРТ) головного мозга субъекта в отношении аномалии визуализации, связанной с амилоидом (ARIA), после введения трех первых доз и модификации одной или более стадий введения до тех пор, пока ARIA-E не будет разрешена.

38. Способ по любому из пп. 30-37, отличающийся тем, что введение антитела к N3pGlu A β приостанавливают или прекращают, если возникают симптомы, соответствующие ARIA.
39. Способ по любому из пп. 30-38, отличающийся тем, что введение антитела к N3pGlu A β временно прекращают, если возникают симптомы, соответствующие легкой или умеренной ARIA.
40. Способ по любому из пп. 30-38, отличающийся тем, что введение антитела к N3pGlu A β прекращают, если возникают симптомы, соответствующие тяжелой или симптоматической ARIA.
41. Способ по п. 30 или п. 31, отличающийся тем, что введение антитела к N3pGlu A β снижает уровень бляшек A β в среднем на от около 50 сентилов до около 100 сентилов по сравнению с уровнем бляшек A β до введения одной или более первых доз, где уровень бляшек A β измеряют с помощью сканирования при ПЭТ-визуализации амилоида.
42. Способ по п. 30 или п. 31, отличающийся тем, что субъект имеет уровень тау-белка в головном мозге менее 1,46 стандартизированного коэффициента поглощения (SUVr) перед введением антитела к N3pGlu A β , где уровень тау-белка в головном мозге измеряют с помощью сканирования при ПЭТ-визуализации тау-белка.
43. Способ по п. 30 или п. 31, отличающийся тем, что субъект имеет уровень тау-белка в головном мозге более 1,10 SUVr и менее 1,46 SUVr до введения антитела к N3pGlu A β , где уровень тау-белка в головном мозге измеряют с помощью сканирования при ПЭТ-визуализации тау-белка.
44. Способ по п. 30 или п. 31, отличающийся тем, что перед введением антитела к N3pGlu A β субъект имеет отрицательный результат сканирования при ПЭТ-визуализации тау-белка в области лобной доли головного мозга.
45. Способ по п. 30 или п. 31, отличающийся тем, что введение антитела к N3pGlu A β в течение 24 недель снижает уровень бляшек A β на по меньшей мере 60%.

46. Способ по п. 30 или п. 31, отличающийся тем, что введение антитела к N3pGlu A β включает внутривенное введение каждой дозы антитела к N3pGlu A β в концентрации от 4 мг/мл до 10 мг/мл в течение по меньшей мере 30 минут.
47. Способ по п. 30 или п. 31, отличающийся тем, что перед введением антитела к N3pGlu A β субъект имеет исходный балл MMSE (краткое исследование психического состояния) от 20 до 28.
48. Способ по п. 30 или п. 31, отличающийся тем, что введение антитела к N3pGlu A β не снижает объем гиппокампа субъекта в ходе введения.
49. Способ по п. 30 или п. 31, отличающийся тем, что до введения антитела к N3pGlu A β субъект имеет раннюю симптоматическую болезнь Альцгеймера.
50. Способ по п. 30 или п. 31, отличающийся тем, что субъект имеет по меньшей мере один аллель *APOE4*.
51. Способ по п. 30 или п. 31, отличающийся тем, что уровень бляшек A β в головном мозге субъекта поддерживается при нормальных уровнях в течение по меньшей мере 52 недель после завершения введения второй дозы.
52. Способ по п. 30 или п. 31, отличающийся тем, что введение антитела к N3pGlu A β прекращают, если уровень бляшек A β в головном мозге субъекта достигает нормальных уровней через 24 недели или если уровень бляшек A β перестает снижаться.
53. Способ по п. 52, отличающийся тем, что уровень бляшек A β в головном мозге субъекта поддерживается при нормальных уровнях в течение по меньшей мере 52 недель после прекращения введения антитела к N3pGlu A β .
54. Способ по п. 30 или п. 31, отличающийся тем, что введение антитела к N3pGlu A β снижает уровень бляшек A β в головном мозге субъекта до нормального уровня через 24 недели.
55. Способ по п. 54, отличающийся тем, что уровень бляшек A β в головном мозге субъекта поддерживается при нормальных уровнях в течение по меньшей мере 52 дополнительных недель.

56. Способ по любому из пп. 51-55, отличающийся тем, что субъект имеет повышение уровня тау-белка в теменной доле, составляющее менее 0,06 SUVr, через 76 недель после введения антитела к N3pGlu A β , где уровень тау-белка в головном мозге измеряют с помощью сканирования при ПЭТ-визуализации тау-белка.

57. Способ по любому из пп. 51-56, отличающийся тем, что субъект имеет уровень тау-белка в головном мозге, составляющий менее 0,4 SUVr в области лобной доли, через 76 недель после введения антитела к N3pGlu A β , где уровень тау-белка в головном мозге измеряют с помощью сканирования при ПЭТ-визуализации тау-белка.

58. Способ лечения болезни Альцгеймера у субъекта, нуждающегося в этом, включающий

i) введение субъекту трех первых доз по 700 мг антитела к N3pGlu A β , где каждую первую дозу вводят с частотой один раз в четыре недели; и

ii) через четыре недели после введения трех первых доз введение одной или более вторых доз по 1400 мг антитела к N3pGlu A β с частотой один раз в четыре недели; и

где антитело к N3pGlu A β содержит переменную область легкой цепи (LCVR) и переменную область тяжелой цепи (HCVR), где LCVR состоит из аминокислотной последовательности SEQ ID NO: 1, а HCVR состоит из аминокислотной последовательности SEQ ID NO: 2.

59. Улучшенный способ лечения болезни Альцгеймера у субъекта, нуждающегося в этом, включающий

i) введение субъекту трех первых доз по 700 мг антитела к N3pGlu A β , где каждую первую дозу вводят с частотой один раз в четыре недели; и

ii) через четыре недели после введения трех первых доз введение одной или более вторых доз по 1400 мг антитела к N3pGlu A β с частотой один раз в четыре недели; и

где антитело к N3pGlu A β содержит переменную область легкой цепи (LCVR) и переменную область тяжелой цепи (HCVR), где LCVR состоит из аминокислотной последовательности SEQ ID NO: 1, а HCVR состоит из аминокислотной последовательности SEQ ID NO: 2.

60. Способ лечения болезни Альцгеймера у субъекта, нуждающегося в этом, включающий

i) введение субъекту трех первых доз по 700 мг антитела к N3pGlu A β , где каждую первую дозу вводят с частотой один раз в четыре недели;

ii) оценку сканирования при магнитно-резонансной томографии (МРТ) головного мозга субъекта в отношении аномалии визуализации, связанной с амилоидом (ARIA), после введения трех первых доз и до введения одной или более вторых доз, где введение одной или более вторых доз временно приостанавливают, если возникают симптомы, соответствующие ARIA;

iii) через четыре недели после введения трех первых доз введение одной или более вторых доз по 1400 мг антитела к N3pGlu A β с частотой один раз в четыре недели; и

где антитело к N3pGlu A β содержит переменную область легкой цепи (LCVR) и переменную область тяжелой цепи (HCVR), где LCVR состоит из аминокислотной последовательности SEQ ID NO: 1, а HCVR состоит из аминокислотной последовательности SEQ ID NO: 2.

61. Способ по п. 60, отличающийся тем, что введение одной или более вторых доз возобновляют после исчезновения симптомов ARIA или рентгенологической стабилизации на МРТ.

62. Способ по п. 60 или п. 61, отличающийся тем, что введение одной или более вторых доз отменяют и субъекту вводят кортикостероиды.

63. Способ лечения болезни Альцгеймера у субъекта, нуждающегося в этом, включающий

i) введение субъекту трех первых доз по 700 мг антитела к N3pGlu A β , где каждую первую дозу вводят с частотой один раз в четыре недели;

ii) оценку сканирования при магнитно-резонансной томографии (МРТ) головного мозга субъекта в отношении аномалии визуализации, связанной с амилоидом (ARIA), после введения трех первых доз и до введения одной или более вторых доз, где введение одной или более вторых доз прекращают, если возникают симптомы, соответствующие тяжелой или симптоматической ARIA;

iii) через четыре недели после введения трех первых доз введение одной или более вторых доз по 1400 мг антитела к N3pGlu A β с частотой один раз в четыре недели; и

где антитело к N3pGlu A β содержит переменную область легкой цепи (LCVR) и переменную область тяжелой цепи (HCVR), где LCVR состоит из аминокислотной последовательности SEQ ID NO: 1, а HCVR состоит из аминокислотной

последовательности SEQ ID NO: 2.

64. Способ по п.63, отличающийся тем, что введение одной или более вторых доз прекращают и субъекту вводят кортикостероиды.

65. Способ лечения болезни Альцгеймера у субъекта, нуждающегося в этом, до появления симптомов, соответствующих ARIA-E, включающий

i) введение субъекту трех первых доз по 700 мг антитела к N3pGlu A β , где каждую первую дозу вводят с частотой один раз в четыре недели; и

ii) через четыре недели после введения трех первых доз введение одной или более вторых доз по 1400 мг антитела к N3pGlu A β с частотой один раз в четыре недели;

где антитело к N3pGlu A β содержит переменную область легкой цепи (LCVR) и переменную область тяжелой цепи (HCVR), где LCVR состоит из аминокислотной последовательности SEQ ID NO: 1, а HCVR состоит из аминокислотной последовательности SEQ ID NO: 2.

66. Способ по п. 65, отличающийся тем, что симптомы ARIA обнаруживаются с помощью MPT или проявляются у субъекта.

67. Способ лечения пациента донанемабом, где пациент страдает болезнью Альцгеймера, при этом способ включает стадии:

a) введение [или осуществление введения] 700 мг донанемаба один раз в четыре недели для первых трех доз;

b) определение того, имеет ли пациент симптомы ARIA-E i) путем выполнения или после проведения MPT до повышения дозы или ii) при появлении клинических симптомов, соответствующих ARIA-E; и

c) если пациент имеет умеренные симптомы ARIA-E, временно прекращают лечение донанемабом; и

d) если пациент не имеет симптоматической ARIA-E, введение донанемаба пациенту в количестве 1400 мг один раз в четыре недели до тех пор, пока амилоид в головном мозге не будет подвергнут клиренсу, не станет отрицательным или не составит <24,1 CL.

68. Способ лечения пациента донанемабом, где пациент страдает болезнью Альцгеймера, при этом способ включает стадии:

a) введение [или осуществление введения] 700 мг донанемаба один раз в четыре недели для первых трех доз;

b) определение того, имеет ли пациент симптомы ARIA-E i) путем выполнения или после проведения МРТ до повышения дозы или ii) при появлении клинических симптомов, соответствующих ARIA-E; и если пациент не имеет симптоматической ARIA-E, то введение донанемаба пациенту в количестве 1400 мг один раз в четыре недели до тех пор, пока амилоид в головном мозге не будет подвергнут клиренсу, не будет отрицательным или не будет составлять $<24,1$ CL.

69. Усовершенствованный способ лечения пациента, страдающего болезнью Альцгеймера, с помощью донанемаба, где улучшение включает

a) введение [или осуществление введения] 700 мг донанемаба один раз в четыре недели для первых трех доз;

b) определение того, имеет ли пациент симптомы ARIA-E i) путем выполнения или после проведения МРТ до повышения дозы или ii) при появлении клинических симптомов, соответствующих ARIA-E; и

c) если пациент имеет умеренные симптомы ARIA-E, временно прекращают лечение донанемабом; и

d) если пациент не имеет симптоматической ARIA-E, введение внутрь донанемаба пациенту в количестве 1400 мг один раз в четыре недели до тех пор, пока амилоид в головном мозге не будет подвергнут клиренсу, не станет отрицательным или не составит $<24,1$ CL.

70. Усовершенствованный способ лечения пациента, страдающего болезнью Альцгеймера, с помощью донанемаба, где улучшение включает

a) введение [или осуществление введения] 700 мг донанемаба один раз в четыре недели для первых трех доз;

b) определение того, имеет ли пациент симптомы ARIA-E i) путем выполнения или после проведения МРТ до повышения дозы или ii) при появлении клинических симптомов, соответствующих ARIA-E; и если пациент не имеет симптоматической ARIA-E, то введение внутрь донанемаба пациенту в количестве 1400 мг один раз в четыре недели до тех пор, пока амилоид в головном мозге не будет подвергнут клиренсу, не будет отрицательным или не будет составлять $<24,1$ CL.

71. Способ лечения пациента донанемабом, где пациент страдает болезнью

Альцгеймера, при этом способ включает стадии:

- a) введение [или осуществление введения] 700 мг донанемаба один раз в четыре недели для первых трех доз;
- b) прекращение лечения, если пациент имеет умеренные симптомы ARIA-E; и
- c) продолжение лечения после разрешения ARIA-E путем введения пациенту донанемаба в количестве 1400 мг один раз в четыре недели до тех пор, пока амилоид в головном мозге не будет подвергнут клиренсу, не станет отрицательным, не составит $<24,1$ CL или симптомы ARIA-E не появятся снова.

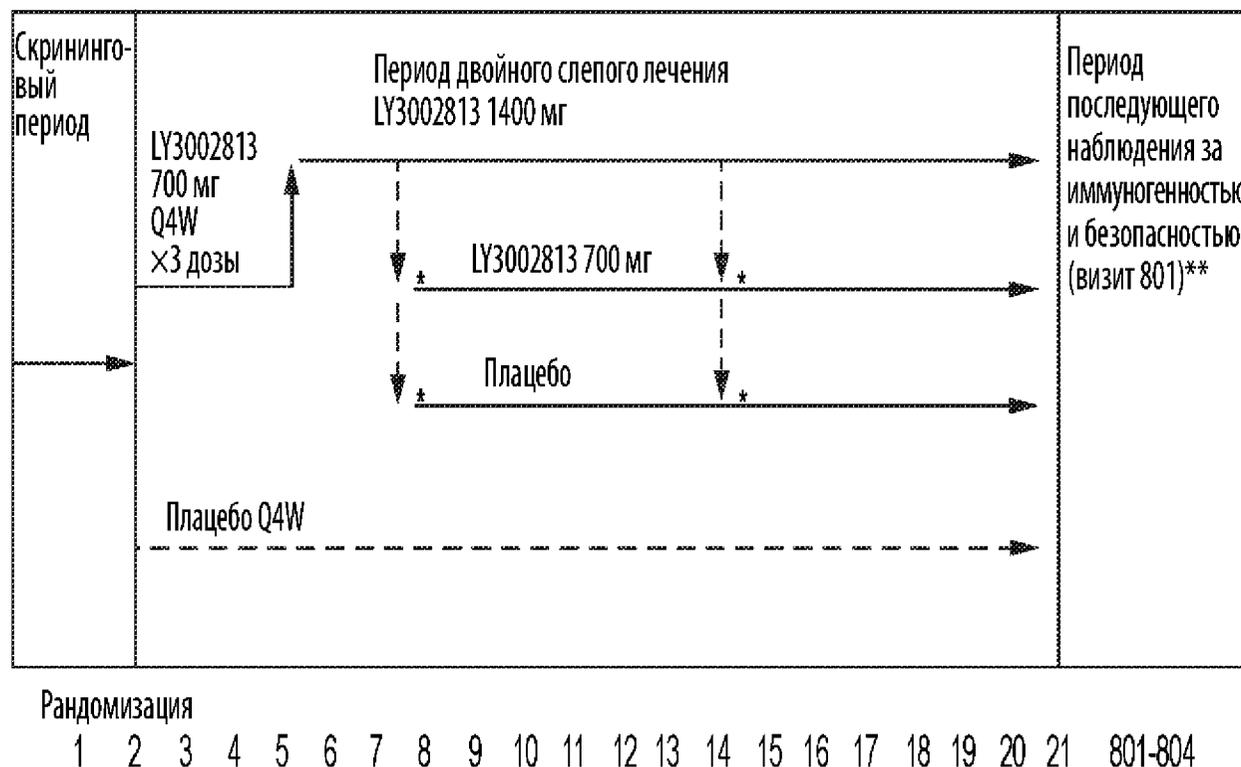
72. Способ по п. 71, отличающийся тем, что симптомы или ARIA-E подтверждаются или определяются с помощью МРТ-сканирования.

73. Способ лечения пациента донанемабом, где пациент страдает болезнью Альцгеймера, при этом способ включает стадии:

- a) введение [или осуществление введения] 700 мг донанемаба один раз в четыре недели для первых трех доз;
- b) введение донанемаба пациенту в количестве 1400 мг один раз в четыре недели до тех пор, пока амилоид в головном мозге не будет подвергнут клиренсу, не станет отрицательным или не составит $<24,1$ CL, до тех пор, пока пациент не будет иметь симптоматической ARIA-E.

74. Способ по п. 73, отличающийся тем, что симптомы или ARIA-E подтверждаются или определяются с помощью МРТ-сканирования.

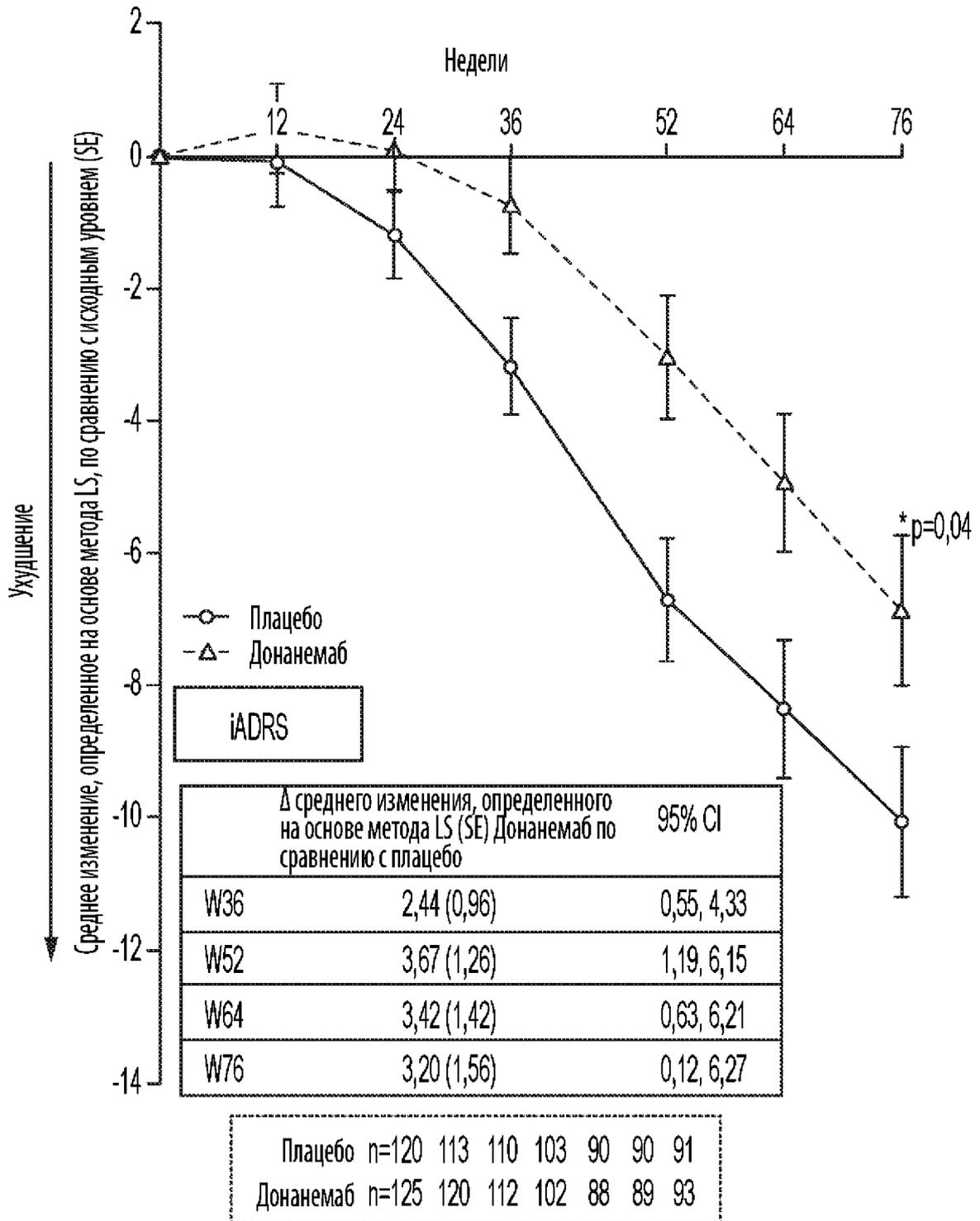
ФИГ. 1



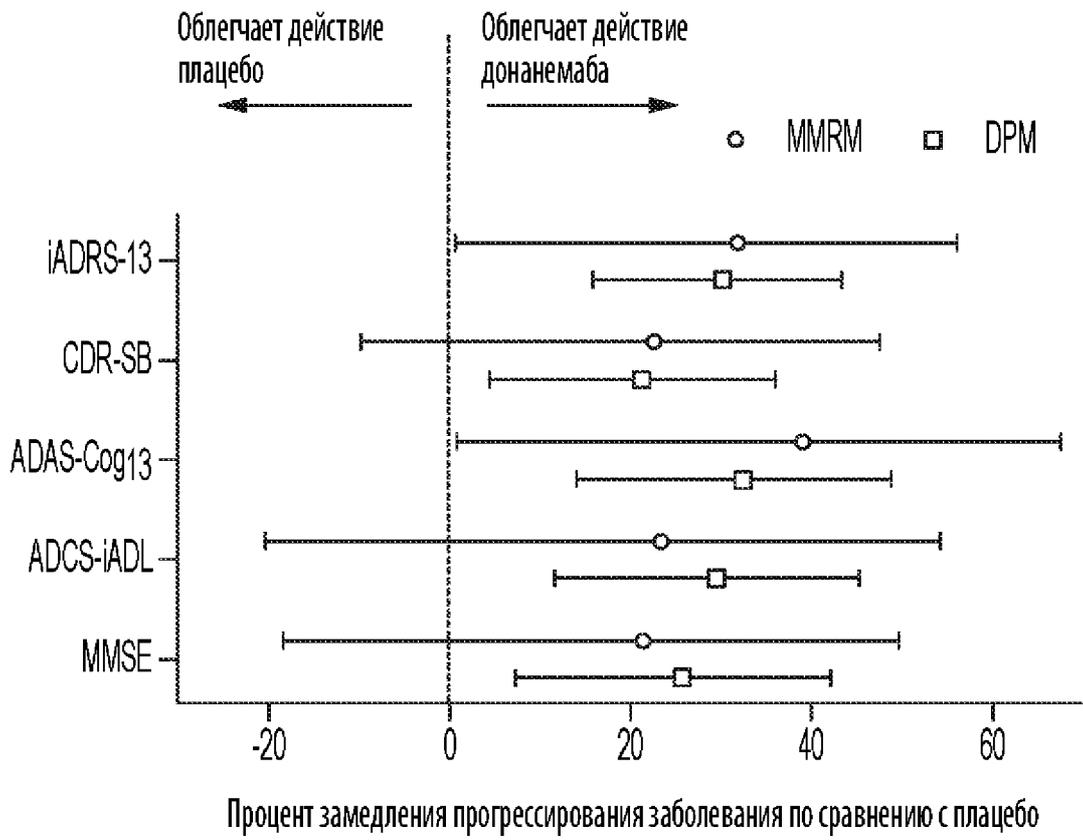
Неделя по отношению к введению исследуемого лекарственного препарата	-9	0	4	8	12	16	20	24	28	32	36	40	44	48	52	56	60	64	68	72	76	88
----------------------------------------------------------------------	----	---	---	---	----	----	----	----	----	----	----	----	----	----	----	----	----	----	----	----	----	----

* Через 6 и 12 месяцев после ПЭТ-сканирования с использованием F18-флорбетапира принимается решение о продолжении введения донанемаба в дозе 1400 мг Q4WK (один раз в четыре недели) или снижении до 700 мг донанемаба Q4WK или плацебо.

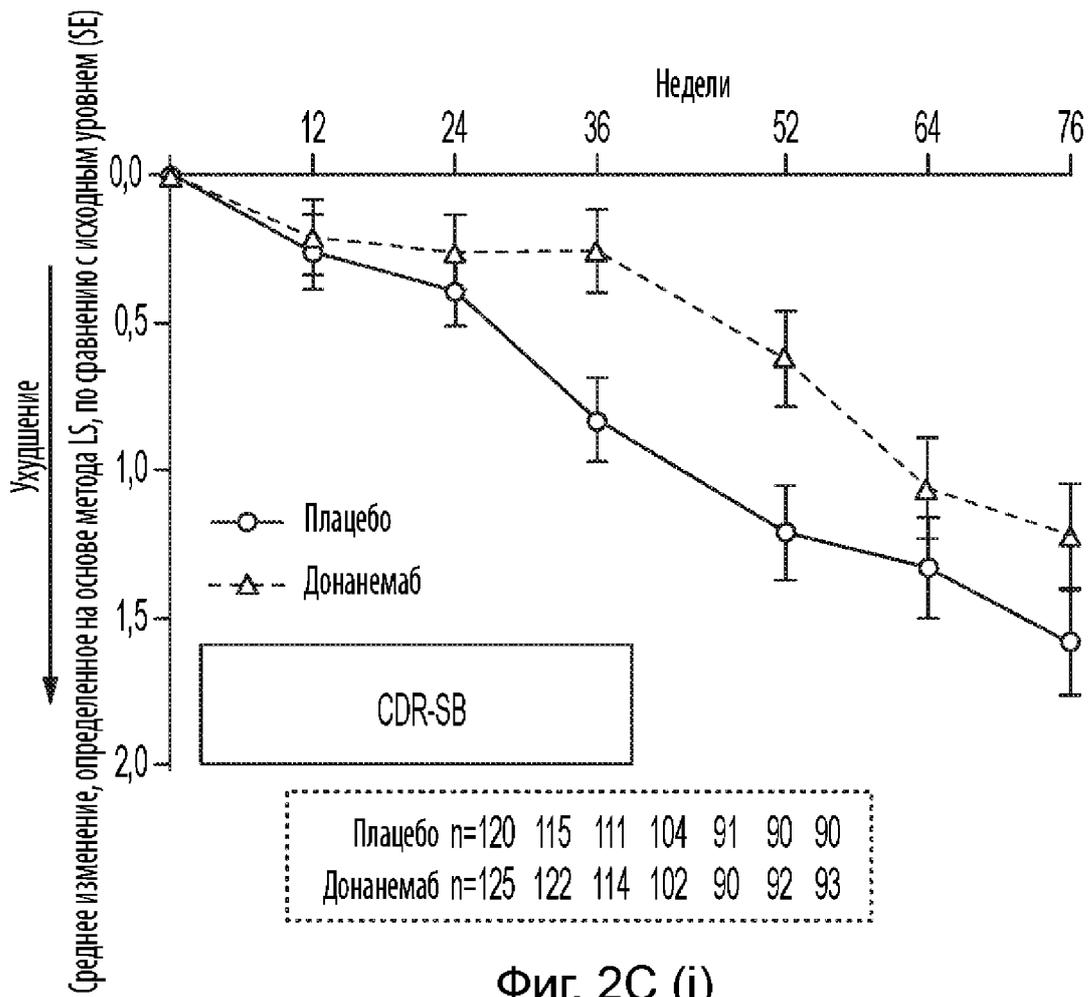
**Могут потребоваться дополнительные визиты исследования после V801.



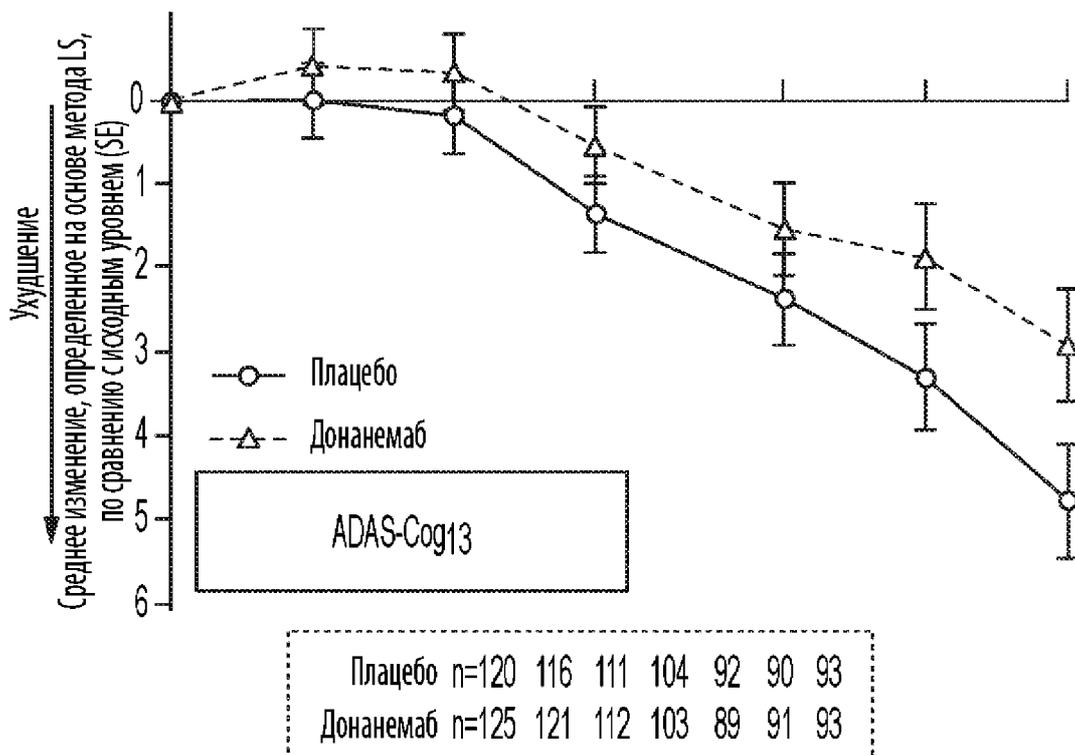
Фиг. 2А



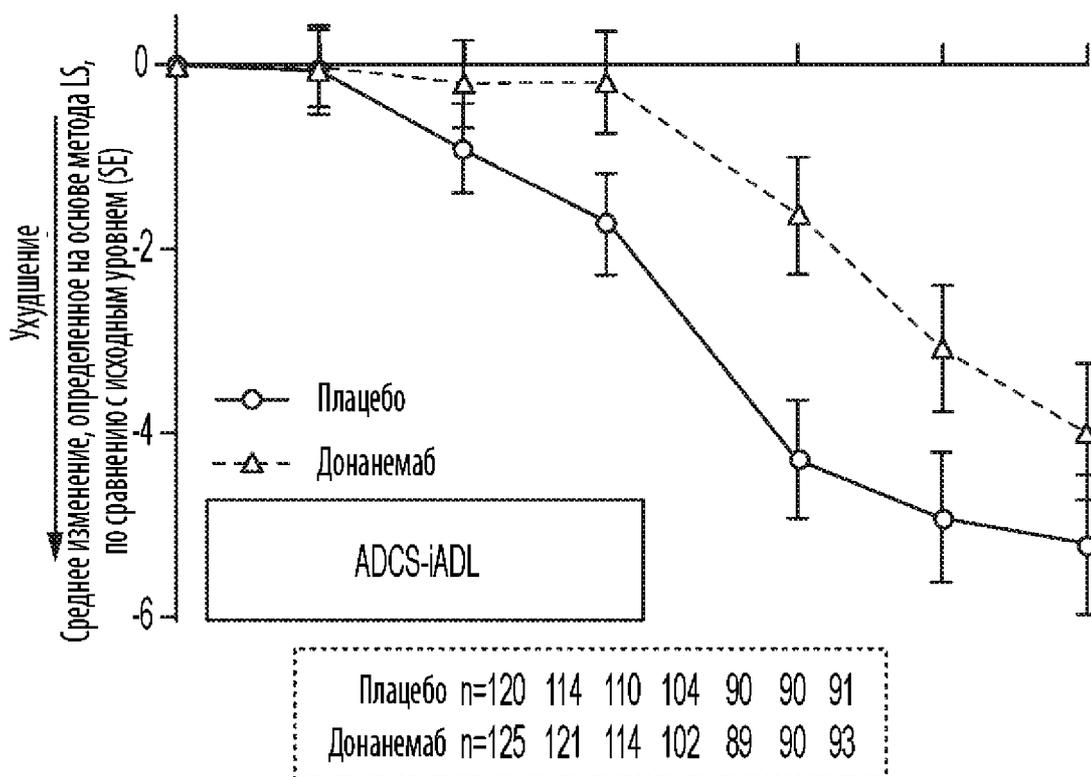
Фиг. 2В



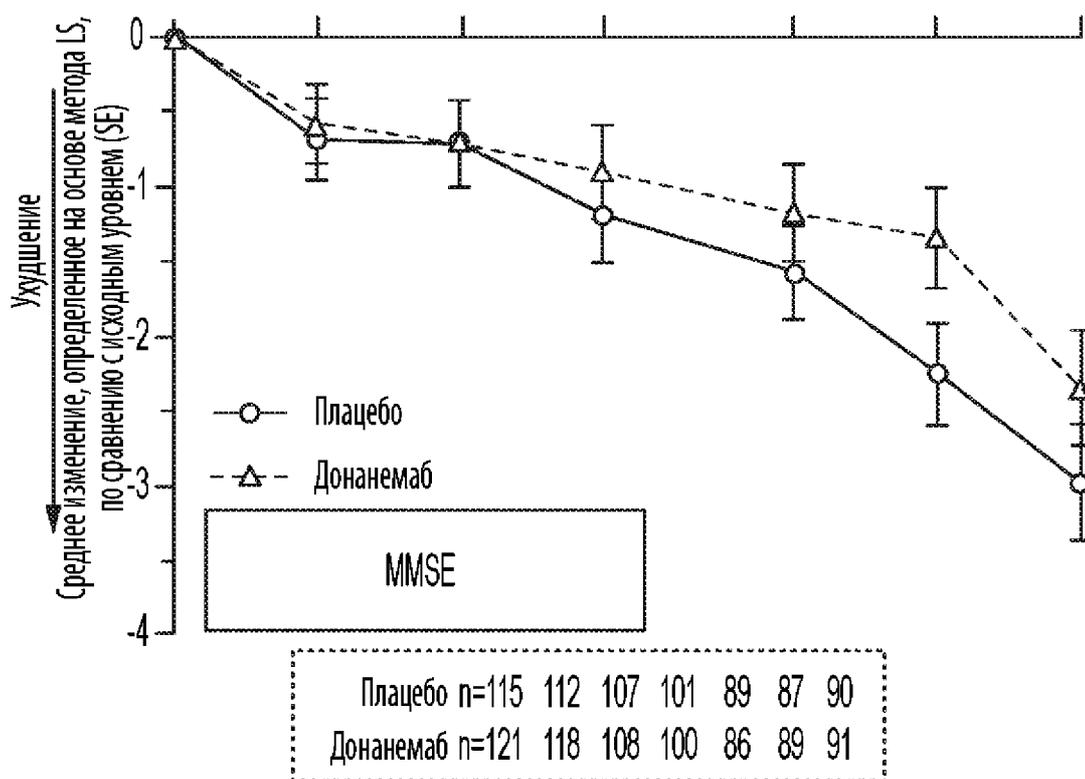
Фиг. 2С (i)



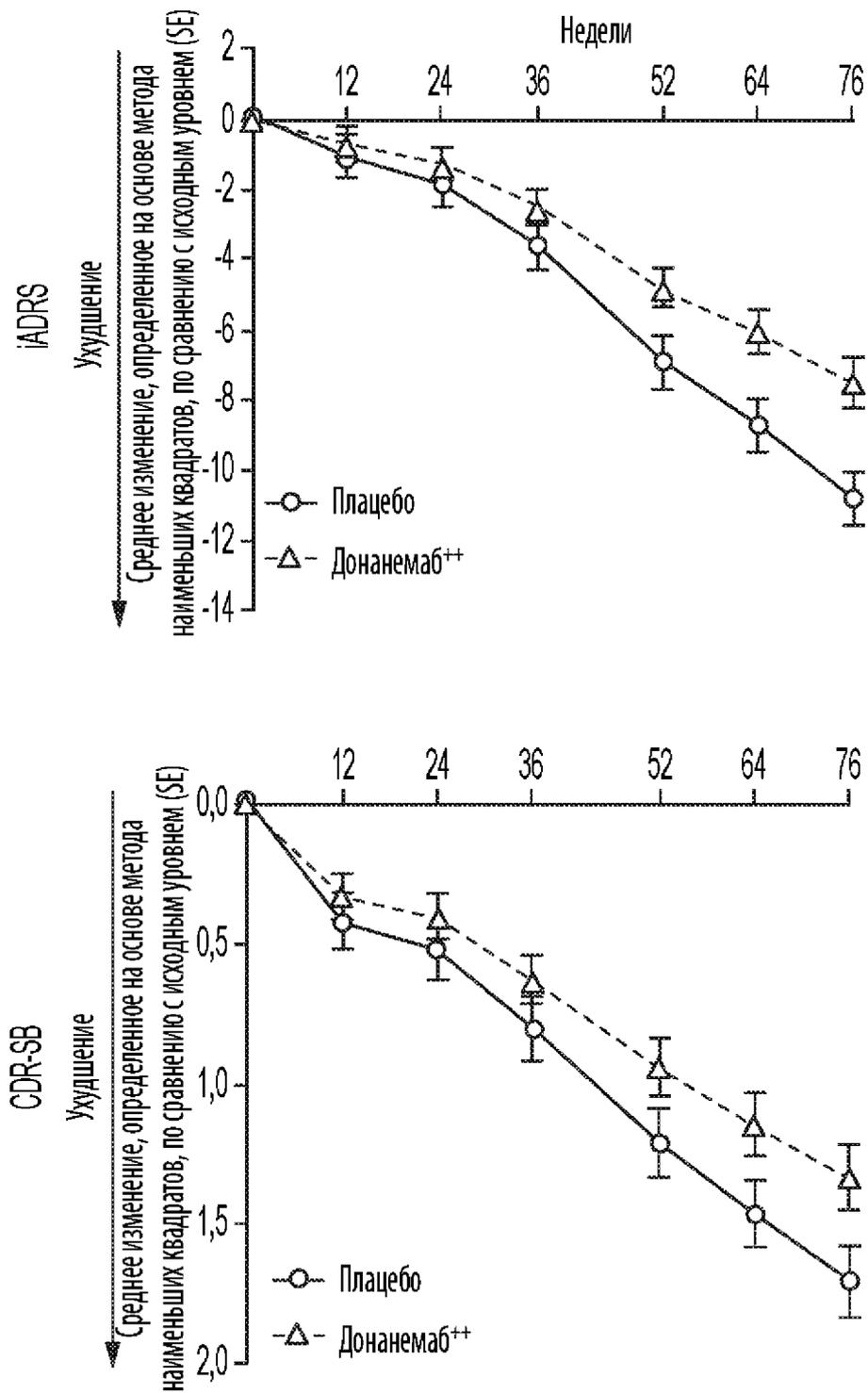
Фиг. 2С (ii)



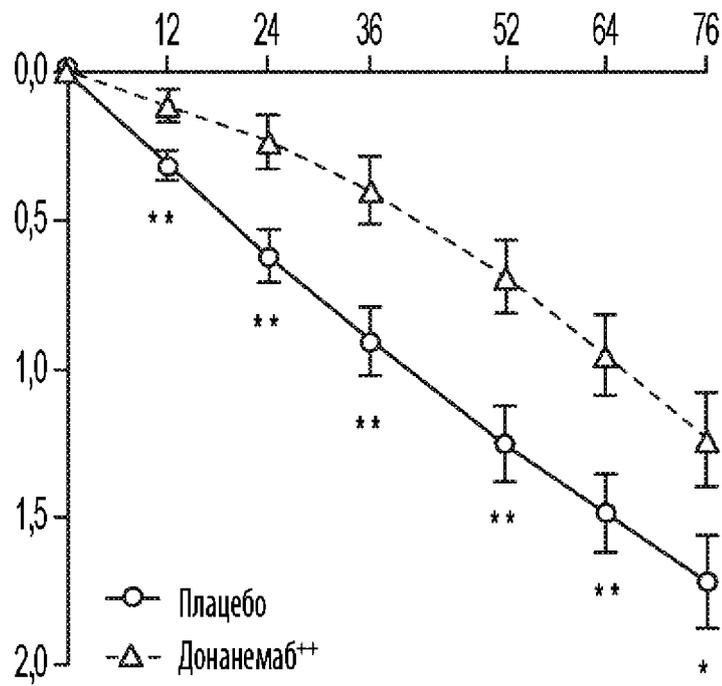
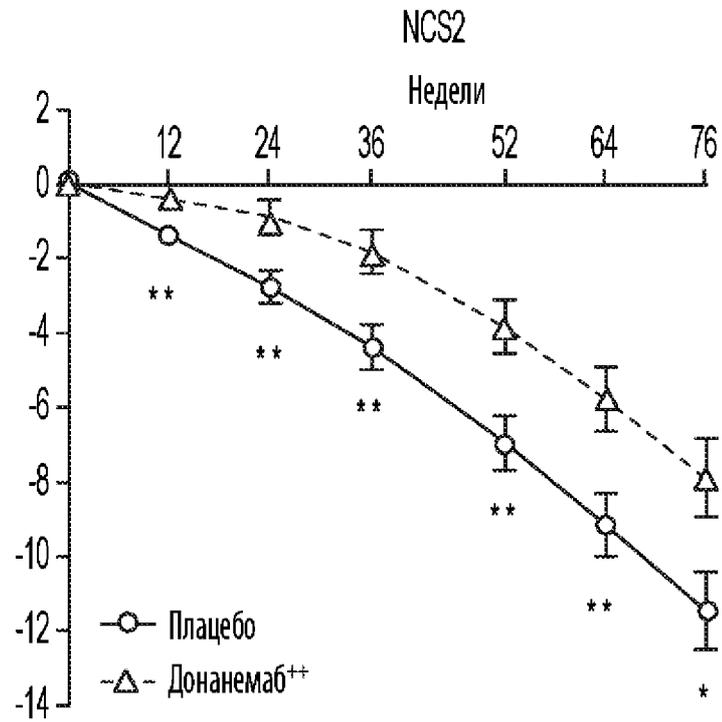
Фиг. 2С (iii)



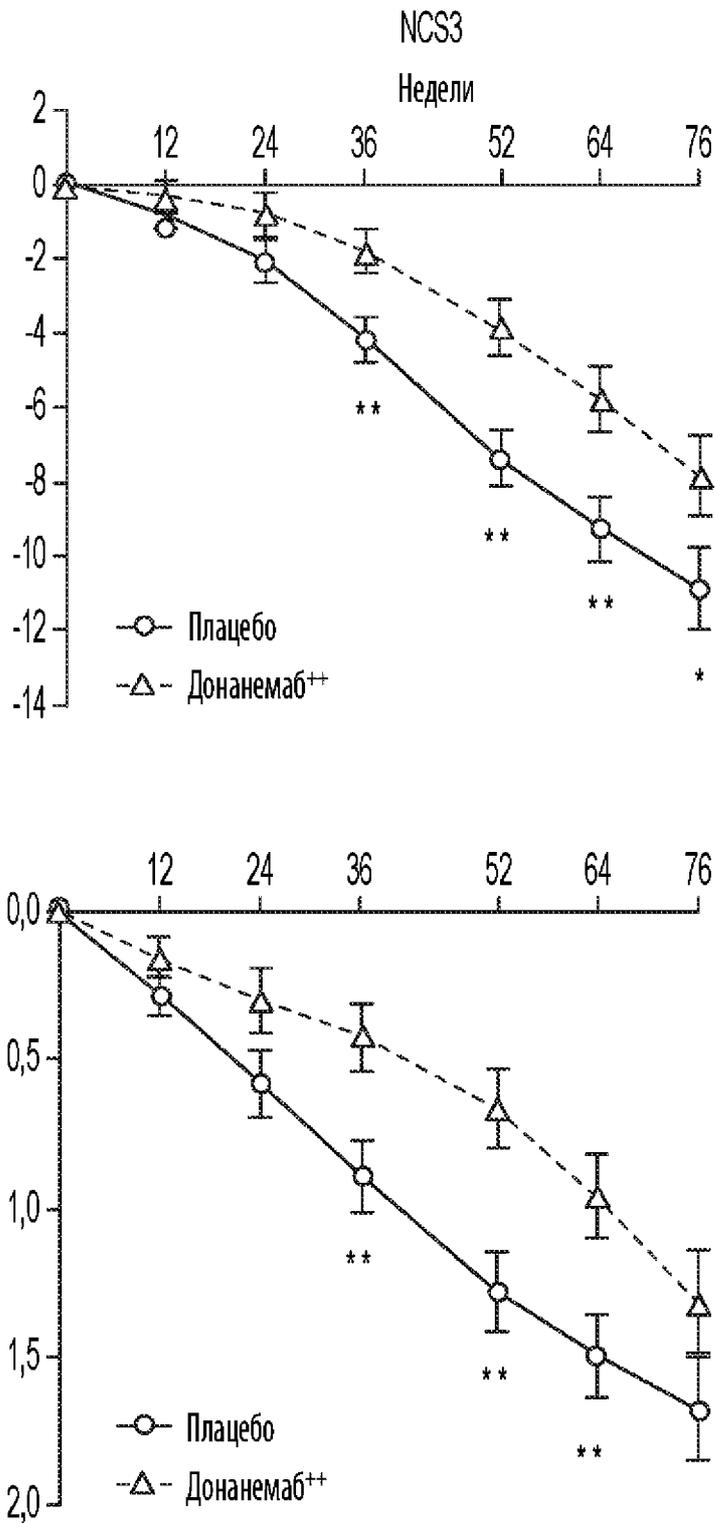
Фиг. 2С (iv)



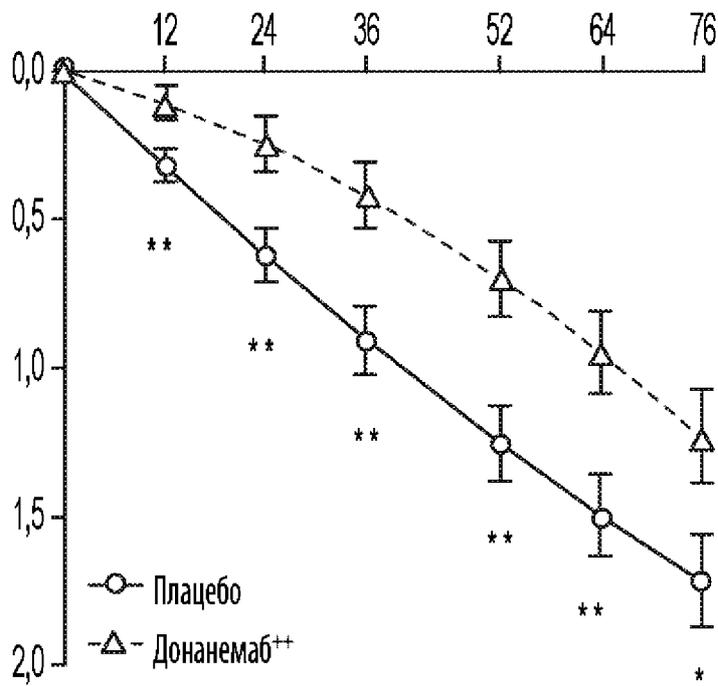
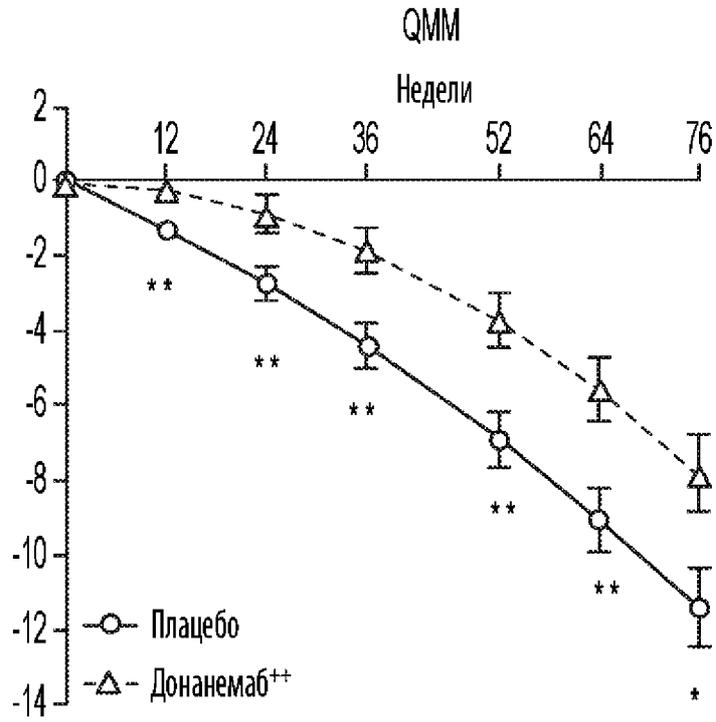
Фиг. 2D



Фиг. 2Е

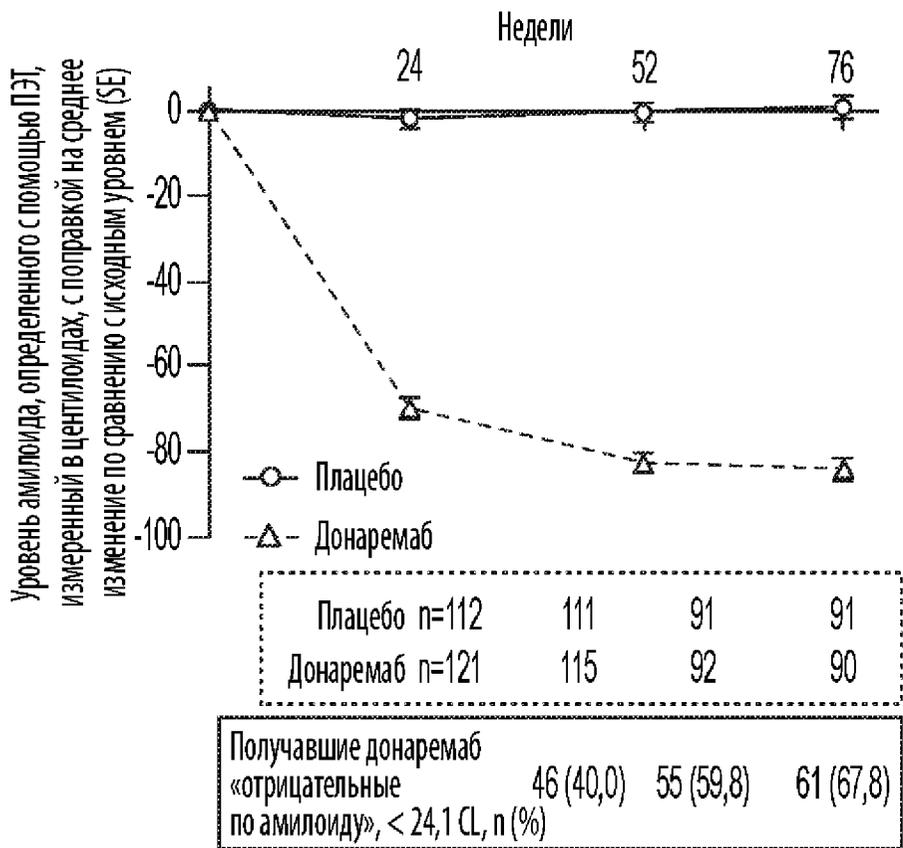


Фиг. 2Е (ПРОДОЛЖ.)

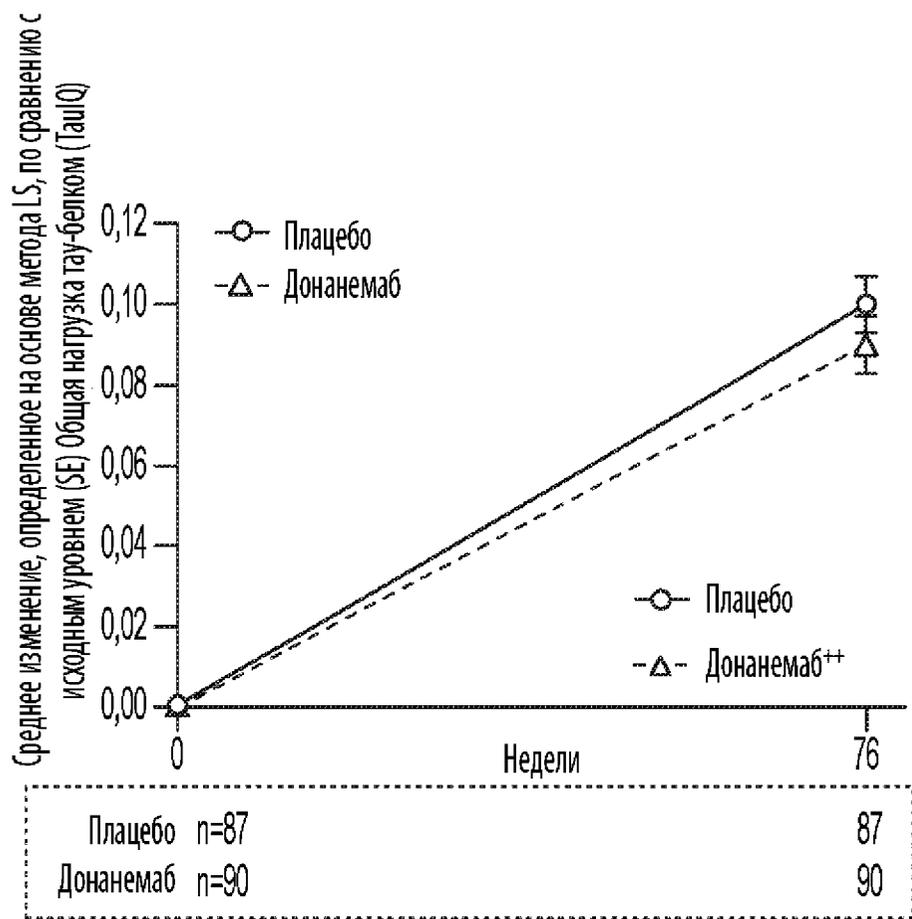


Фиг. 2Е (ПРОДОЛЖ.)

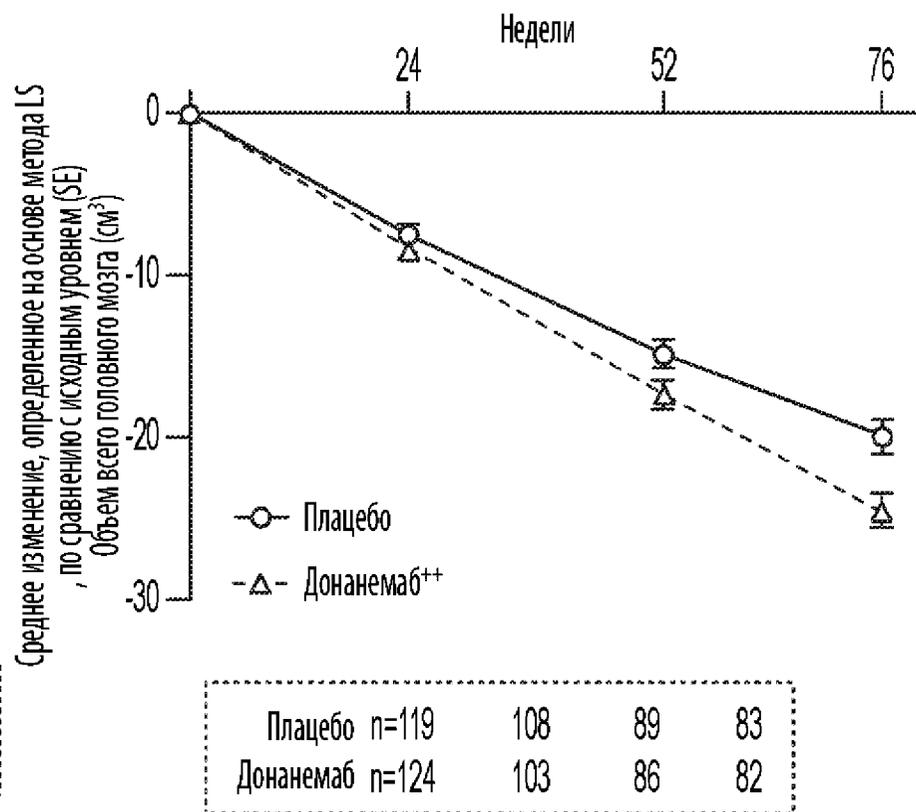
ФИГ. 3А



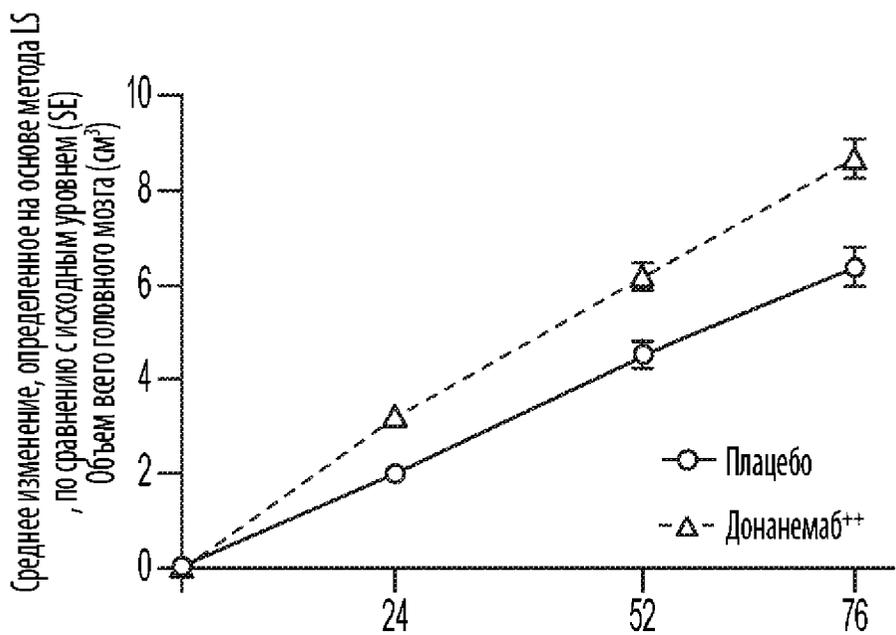
Уровень амилоида, определенного с помощью ПЭТ, измеренный в центилоидах		
	Δ среднего изменения, определенного на основе метода LS (SE) Донанемаб по сравнению с плацебо	95% CI
W24	-67,83 (3,16)	-74,04, -61,61
W52	-82,30 (3,41)	-89,02, -75,59
W76	-85,06 (3,87)	-92,68, -77,43



Фиг. 3В

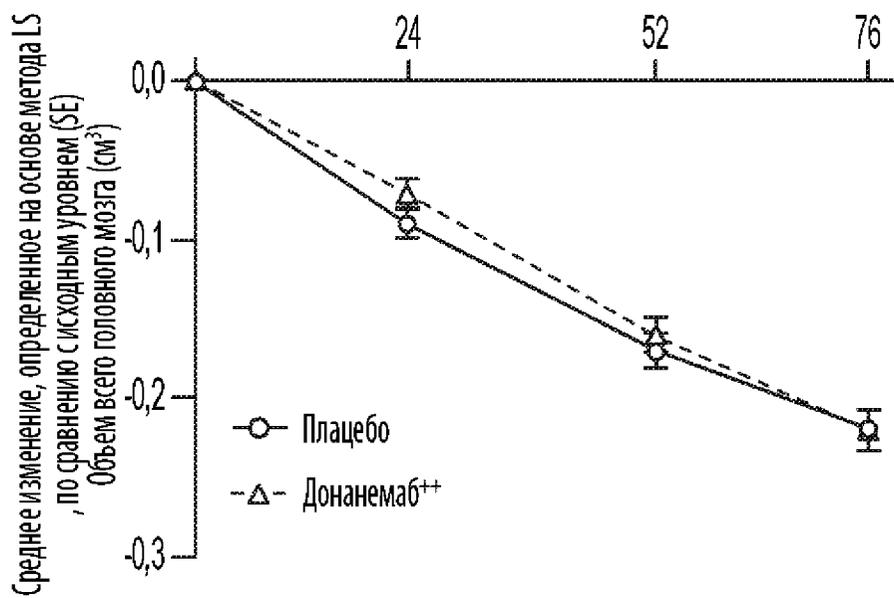


Фиг. 3С (i)



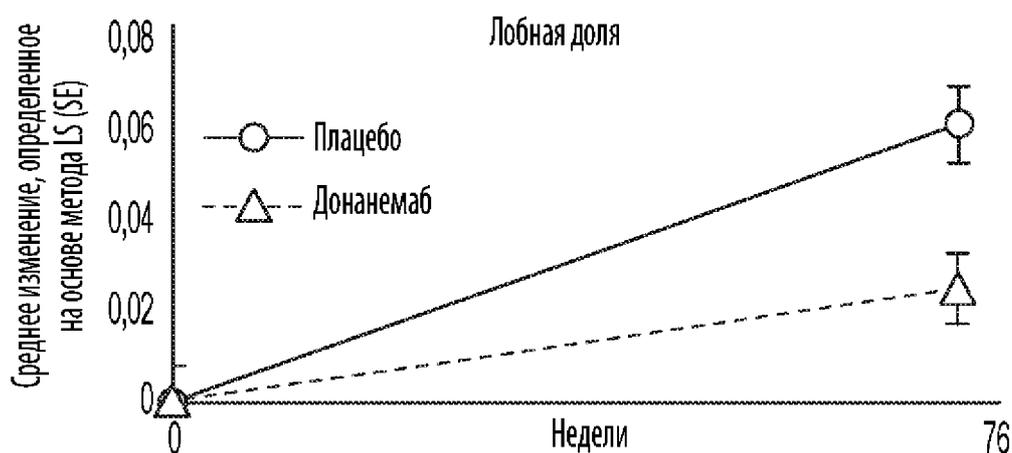
Плацебо	n=119	108	89	83
Донанемаб	n=124	103	86	82

Фиг. 3С (ii)



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

Фиг. 3С (iii)

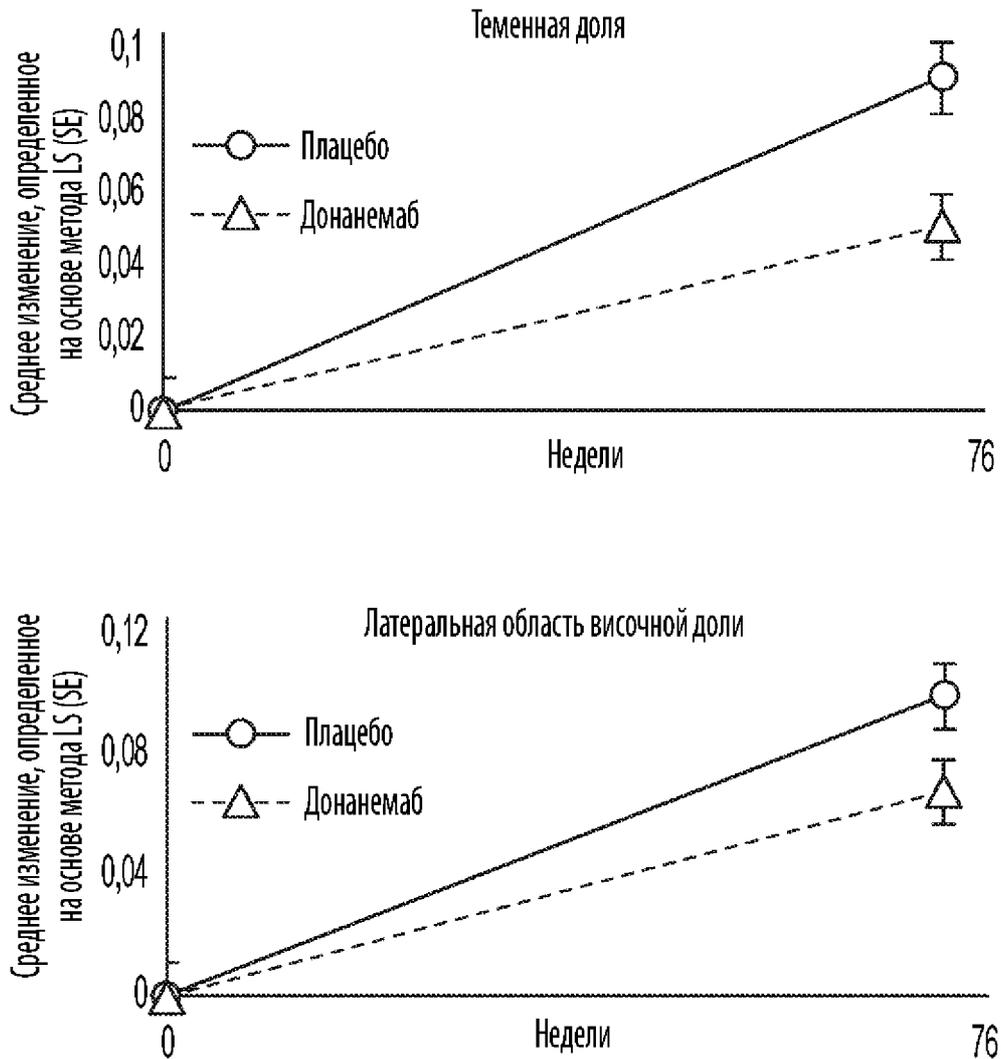


Область	Замедление	P-значение
Лобная доля	59,1%	0,0020
Теменная доля	44,6%	0,0024
Затылочная доля	21,0%	0,2036
Латеральная область височной доли	31,8%	0,0328
Медиальная область височной доли	н.о.	0,0459

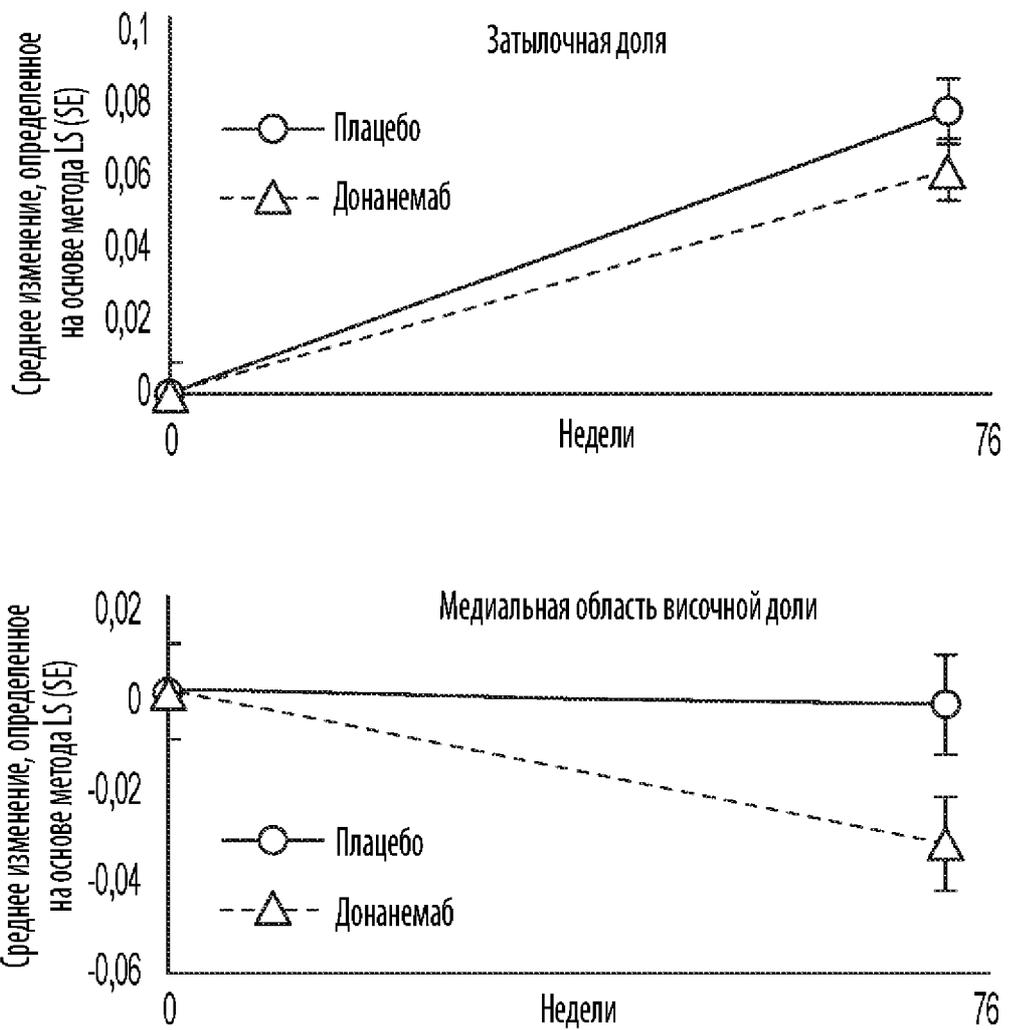
Области AAL, определенные с использованием эталонной области серого вещества задней части мозжечка

LS = наименьшие квадраты; SE = стандартная ошибка

Фиг. 4



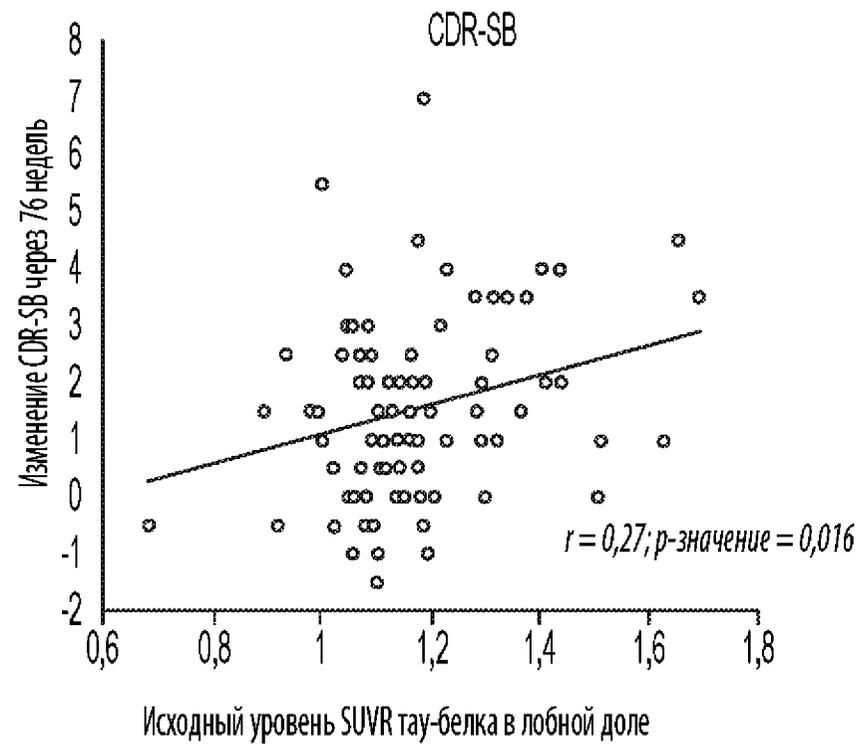
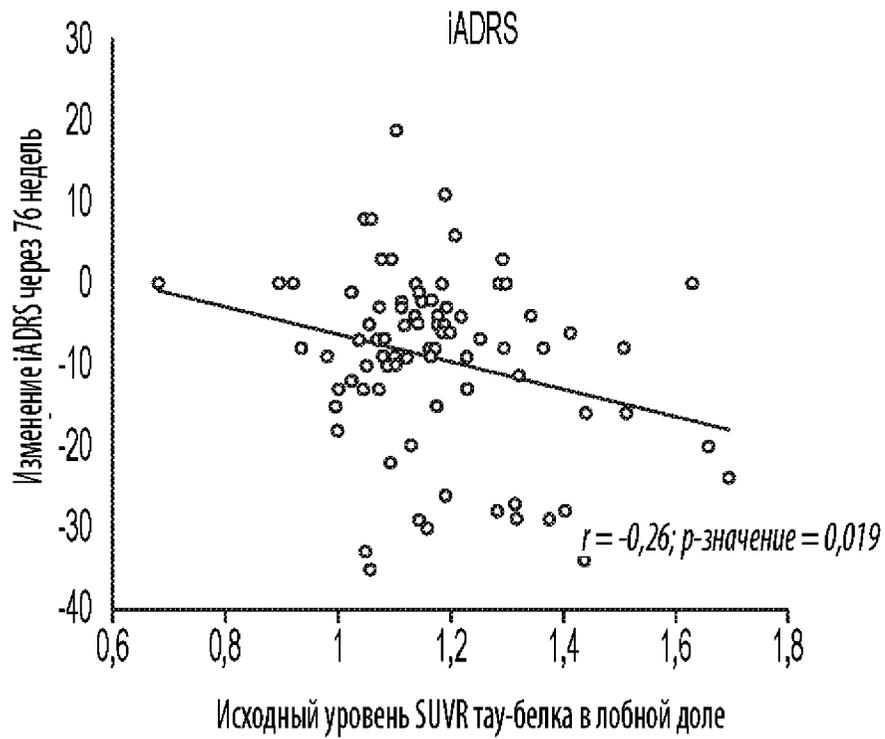
Фиг. 4 (ПРОДОЛЖ.)

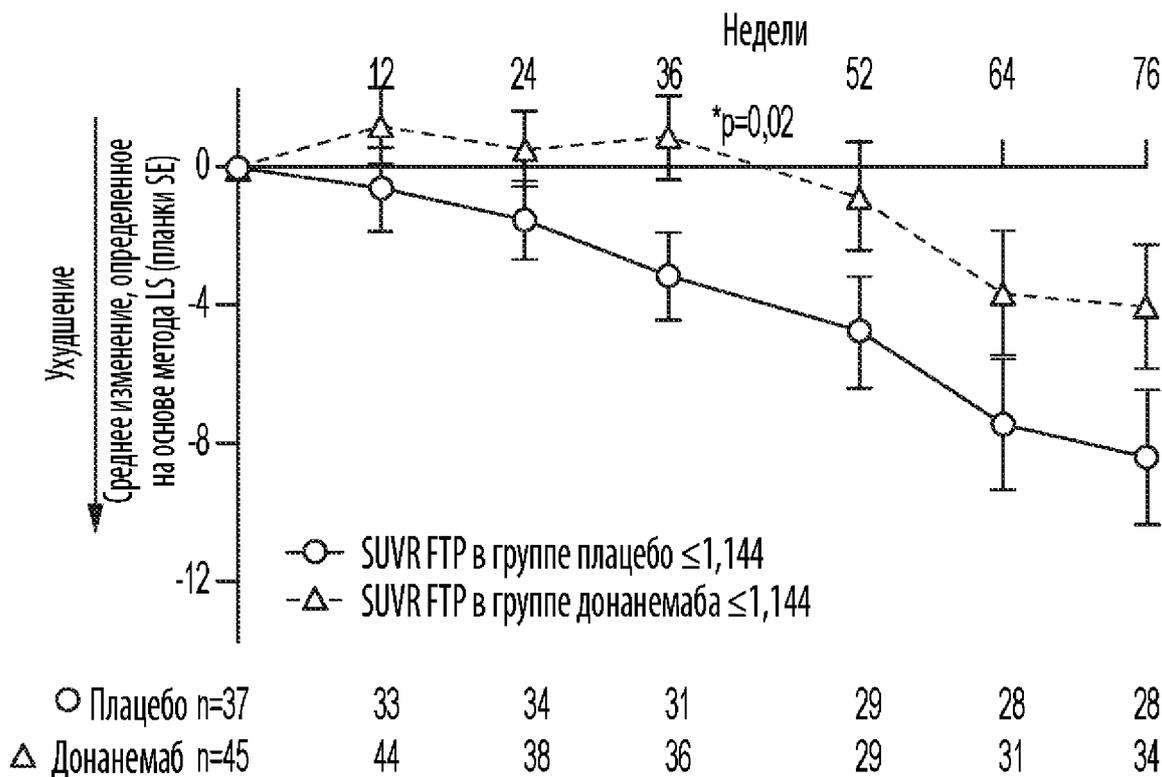


Фиг. 4 (ПРОДОЛЖ.)

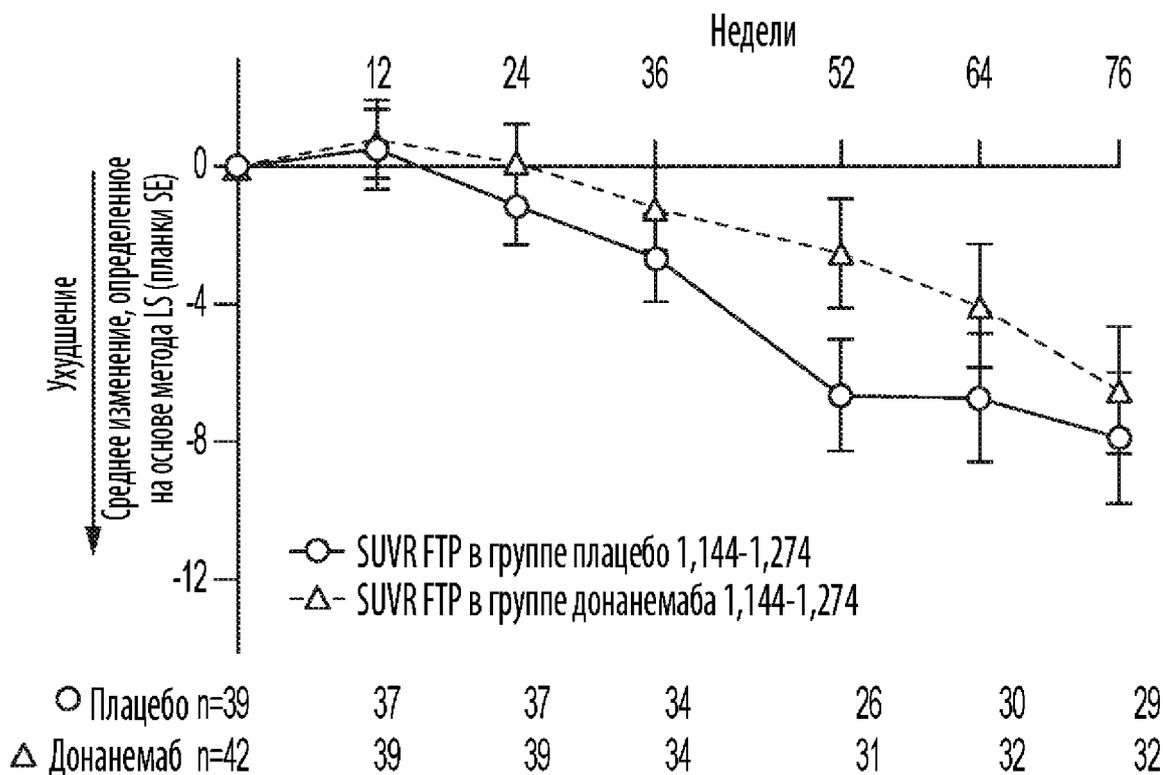
ФИГ. 5

Изменение в группе плацебо через 76 недель по сравнению с исходным значением SUVR тау-белка в лобной доле

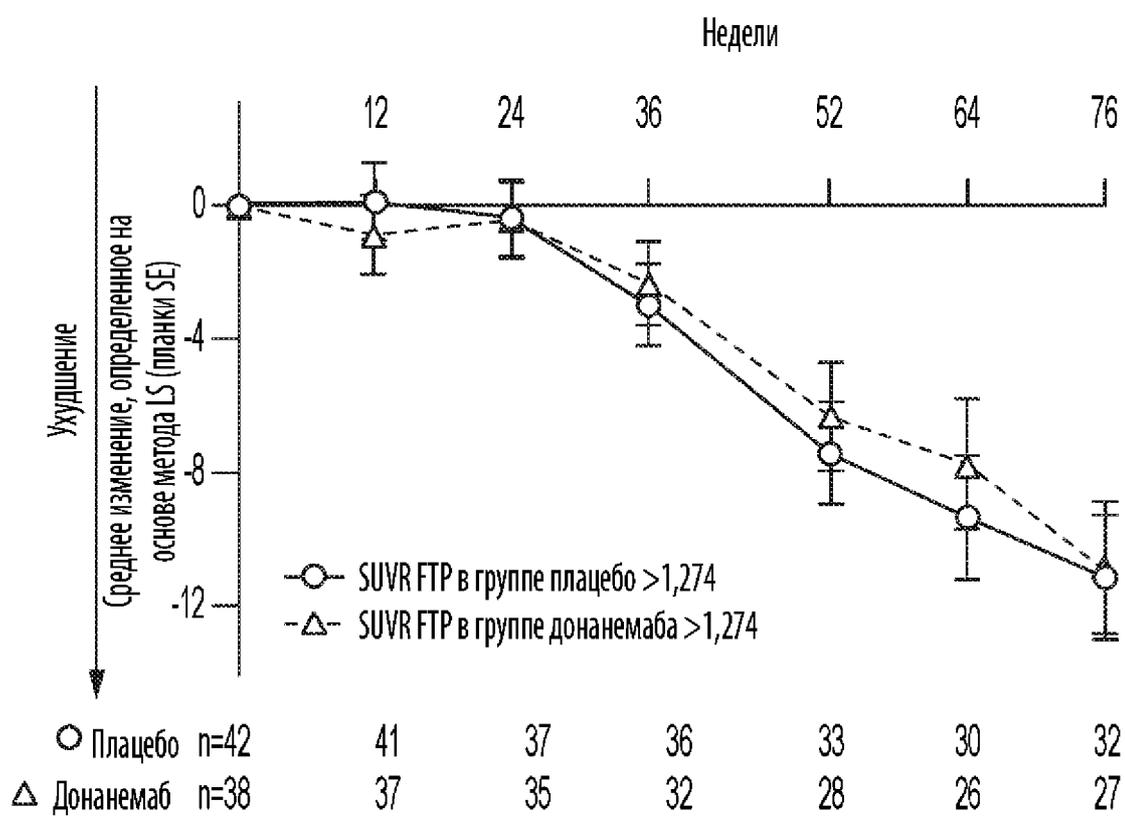




Фиг. 6А

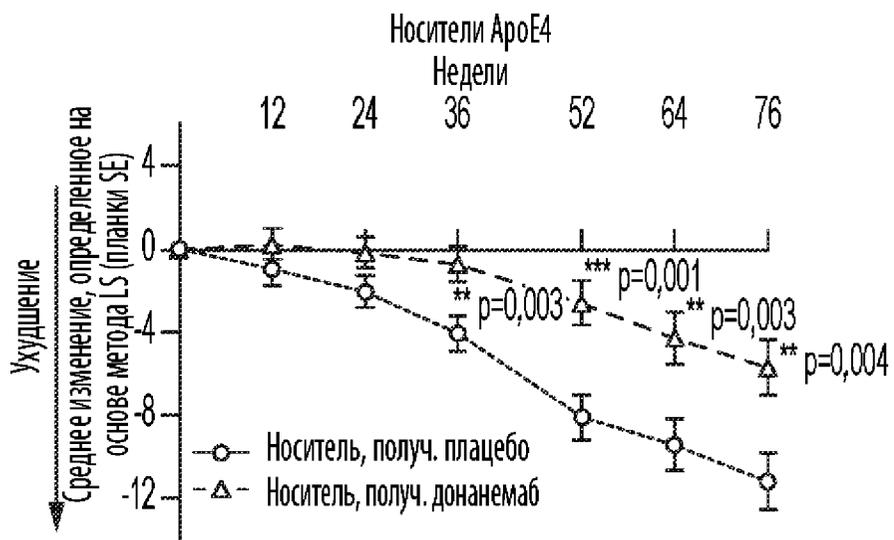


Фиг. 6В



Фиг. 6С

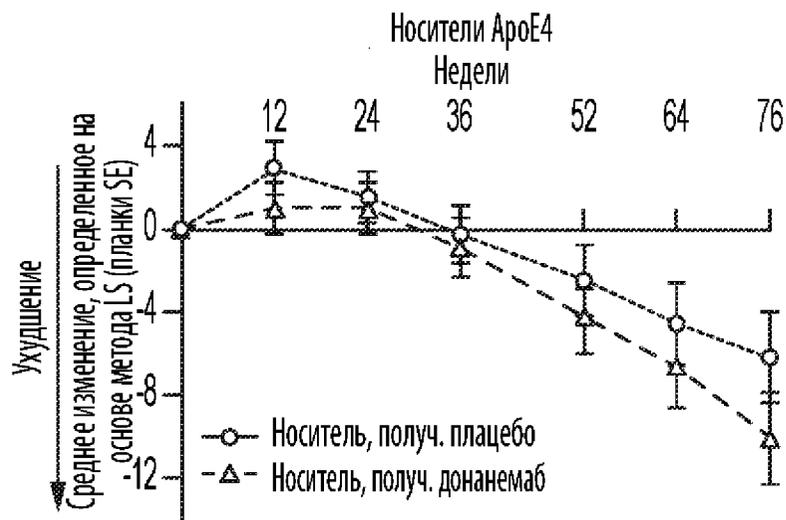
ФИГ. 7А



○ Носитель, получ. плацебо n=88
 △ Носитель, получ. донанемаб n=92

82	80	74	64	64	66
88	81	75	65	63	69

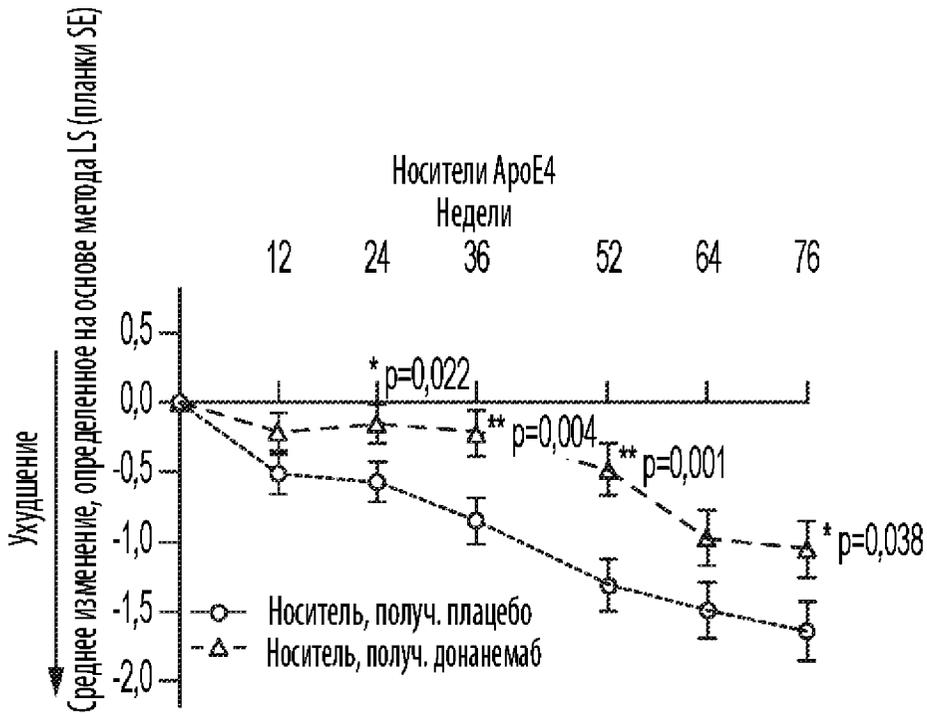
○ Носитель, получ. плацебо n=31
 △ Носитель, получ. донанемаб n=33



○ Носитель, получ. плацебо
 △ Носитель, получ. донанемаб

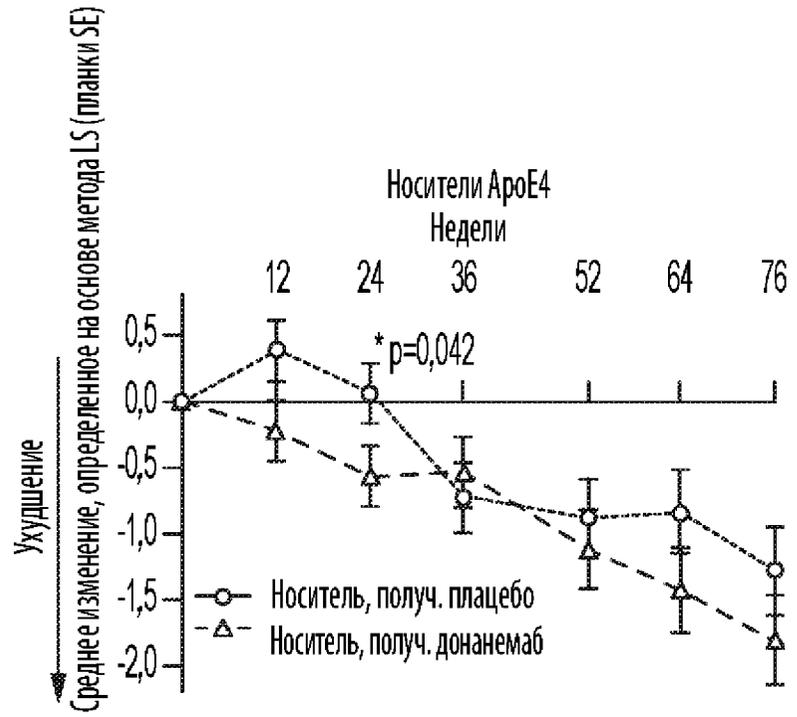
31	30	30	29	26	26	25
33	32	31	27	23	26	24

ФИГ. 7В



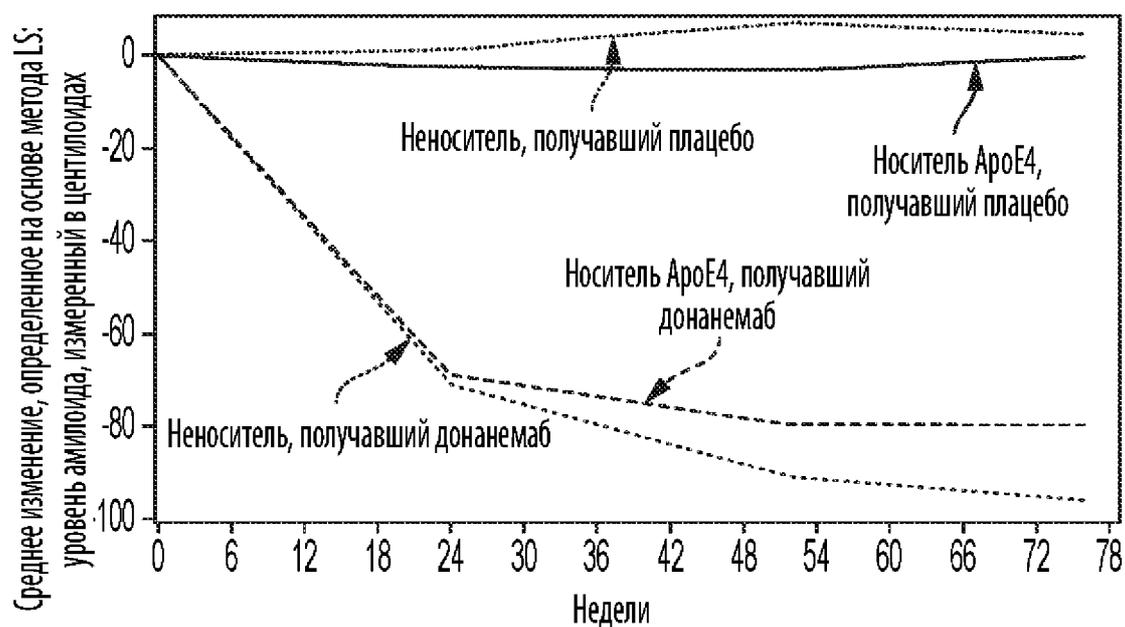
○ Носитель, получ. плацебо n=88
 △ Носитель, получ. донанемаб n=92

83	81	75	65	64	65
89	83	75	66	66	69

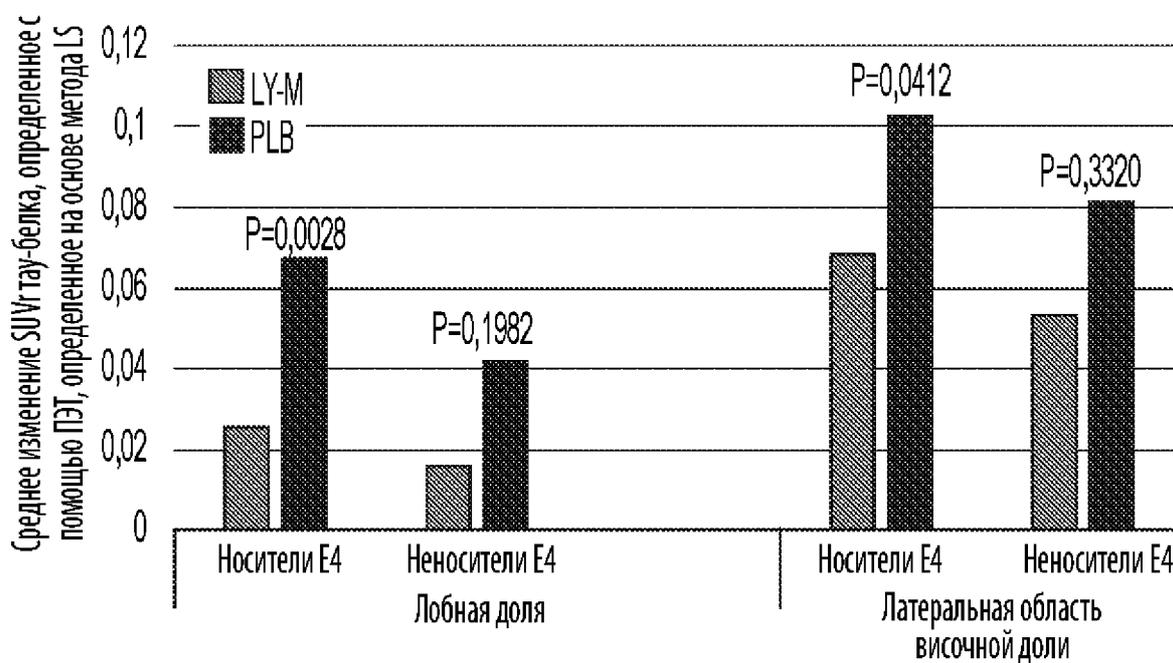


○ Носитель, получ. плацебо n=31
 △ Носитель, получ. донанемаб n=33

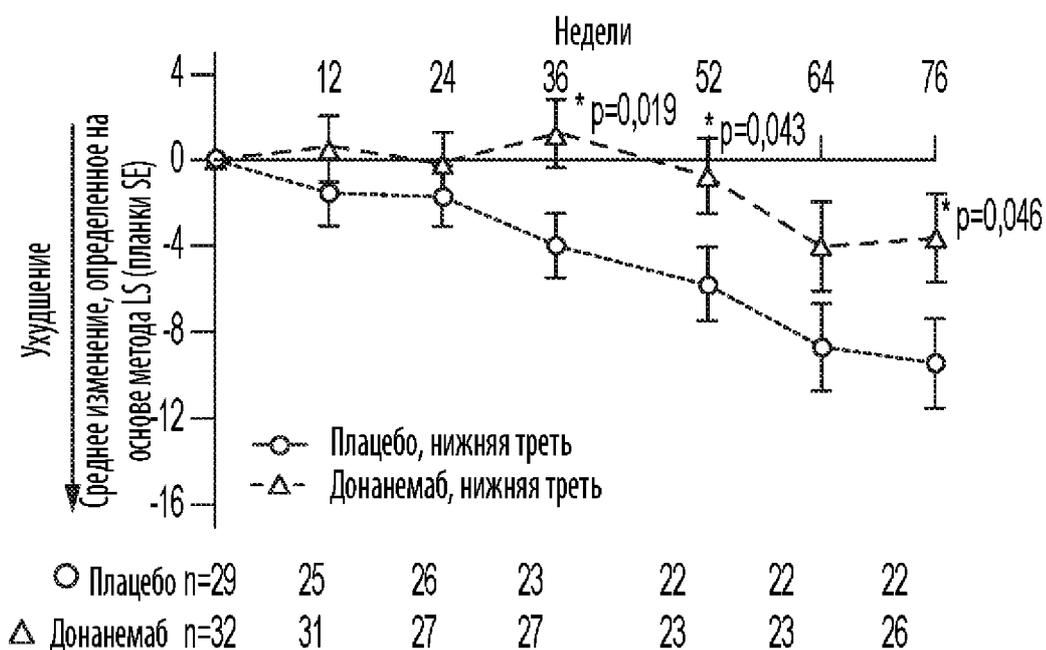
31	30	29	26	26	25
33	31	27	24	26	24



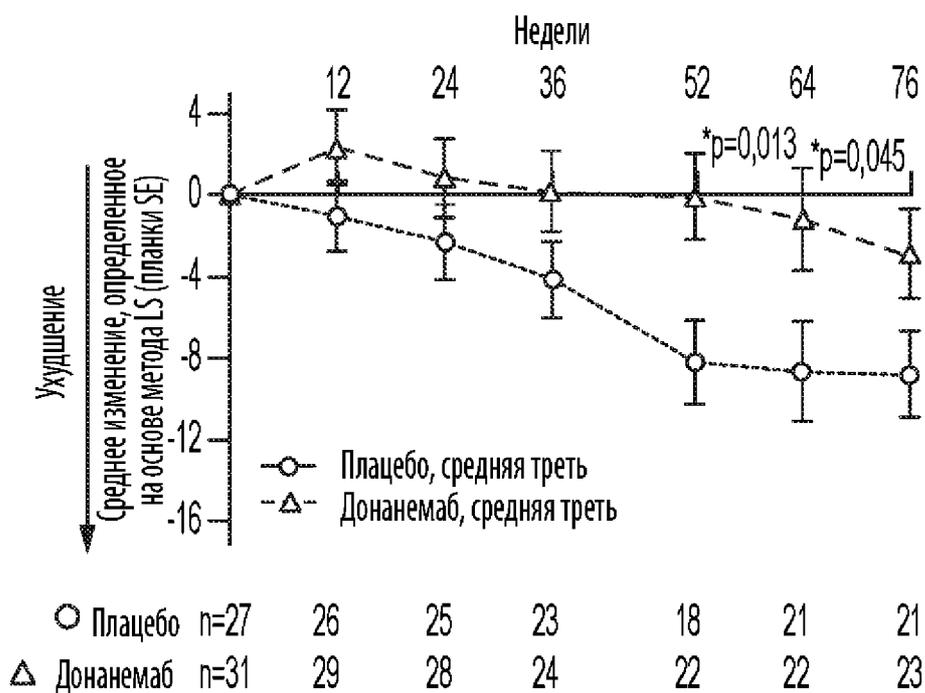
Фиг. 7С



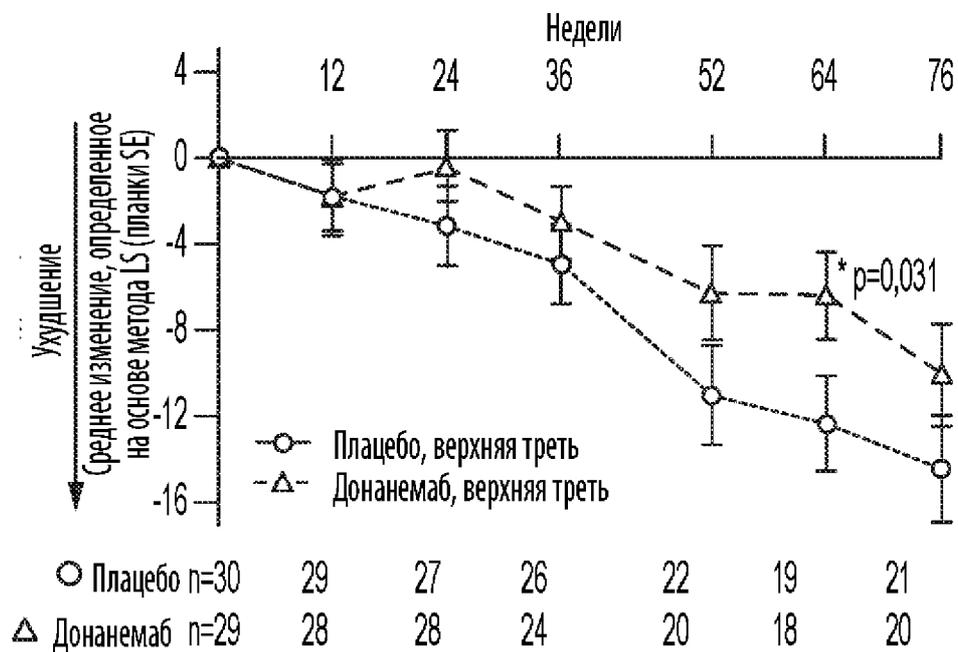
Фиг. 7D



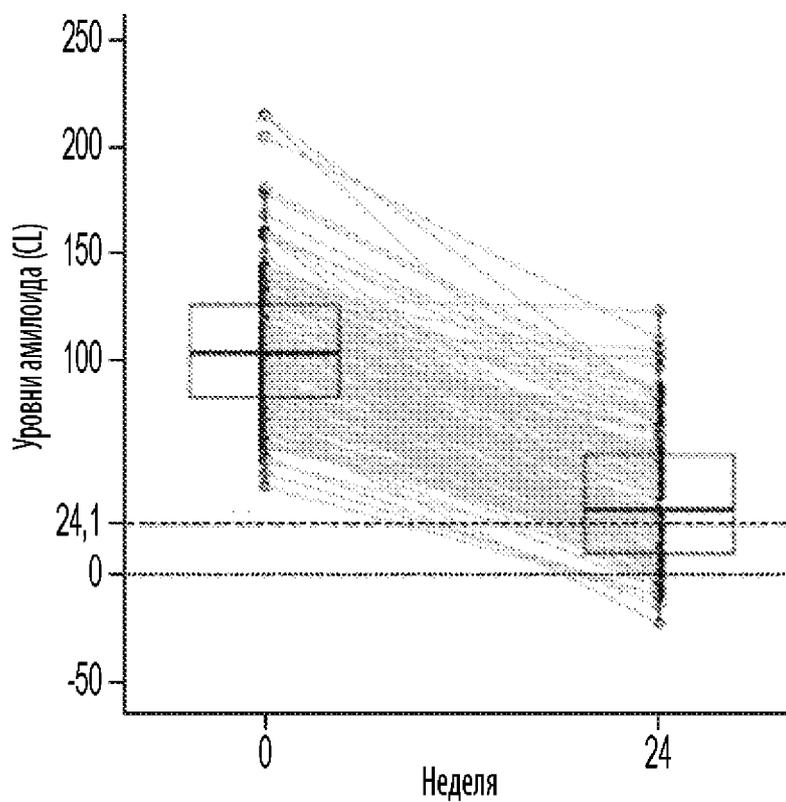
Фиг. 7Е



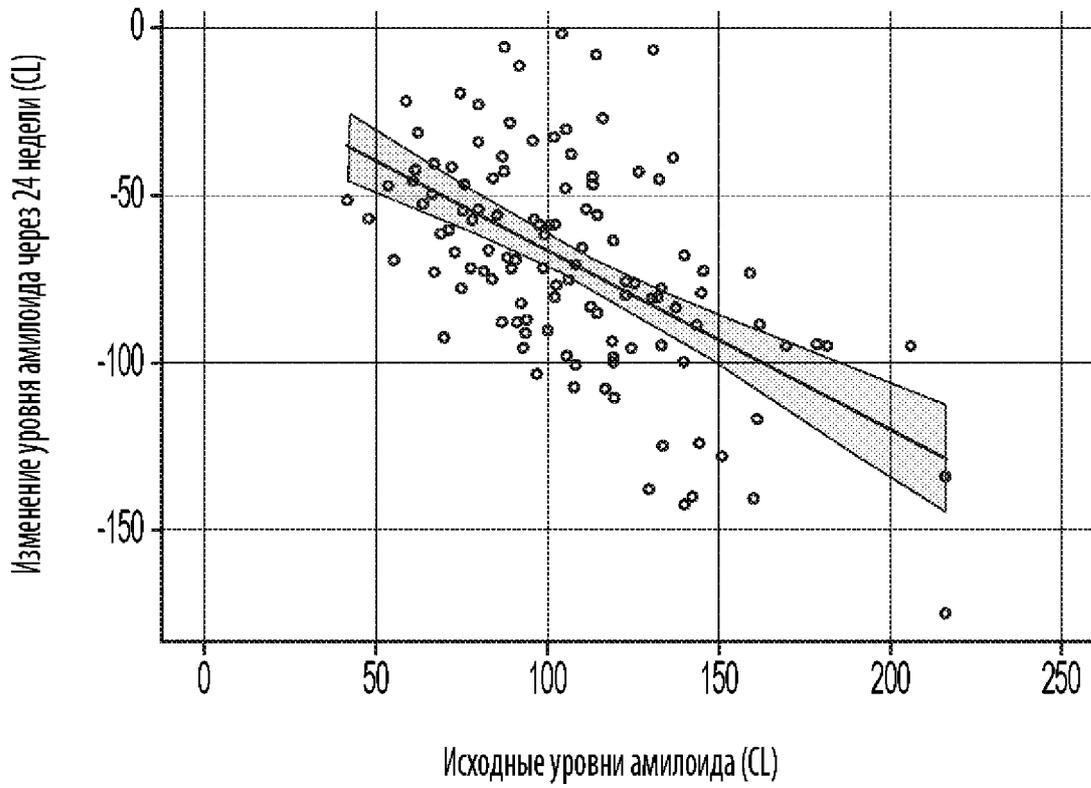
Фиг. 7F



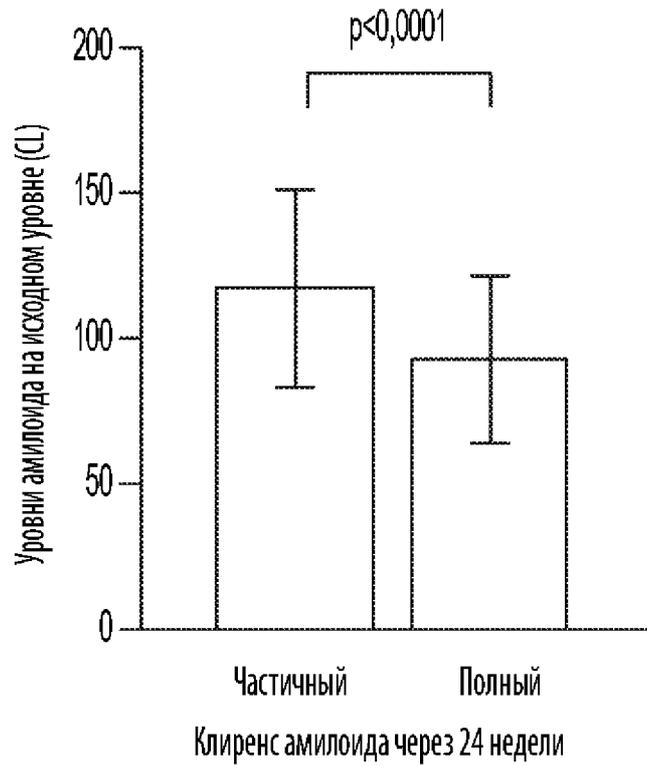
Фиг. 7G



Фиг. 8A

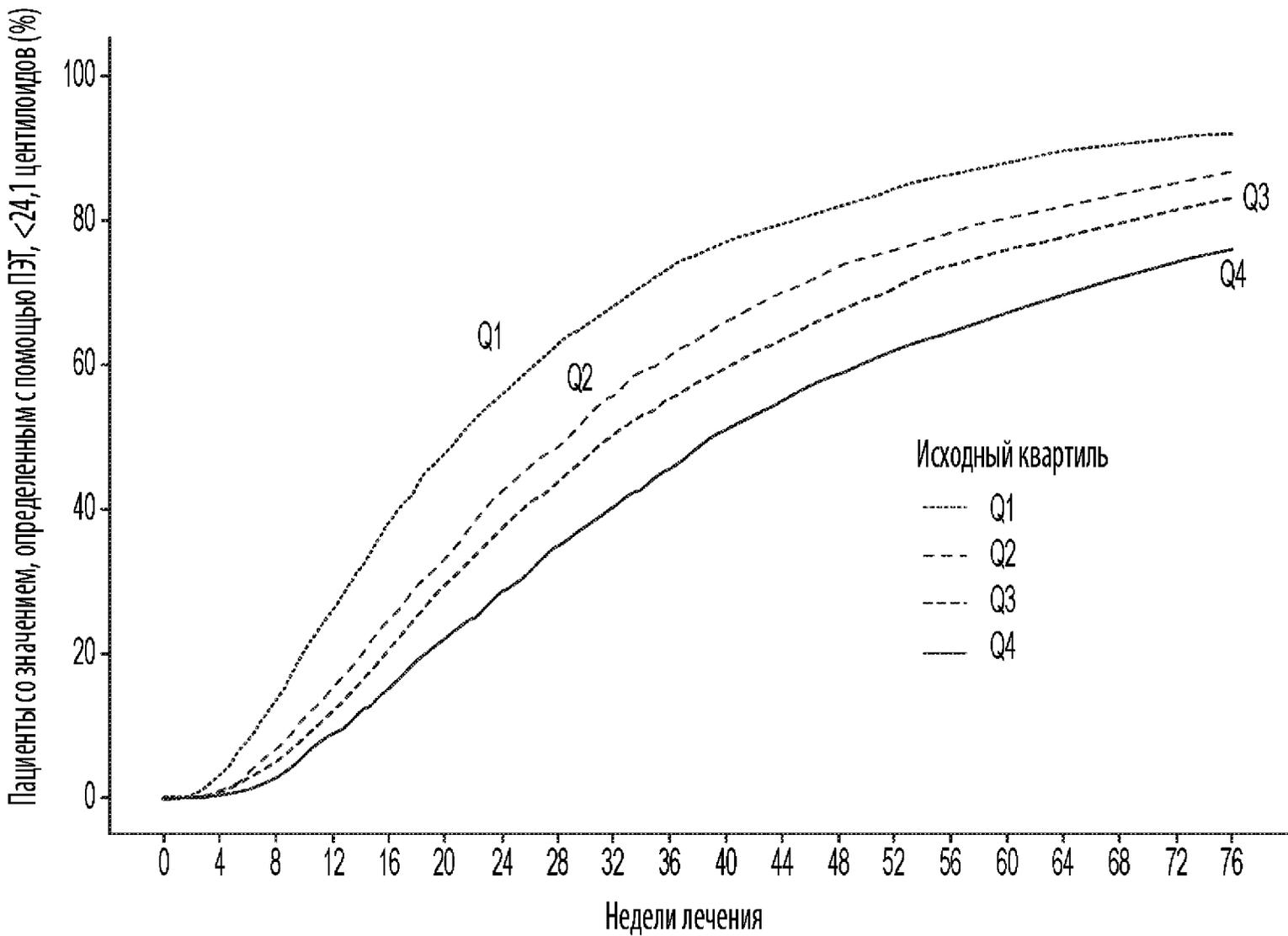


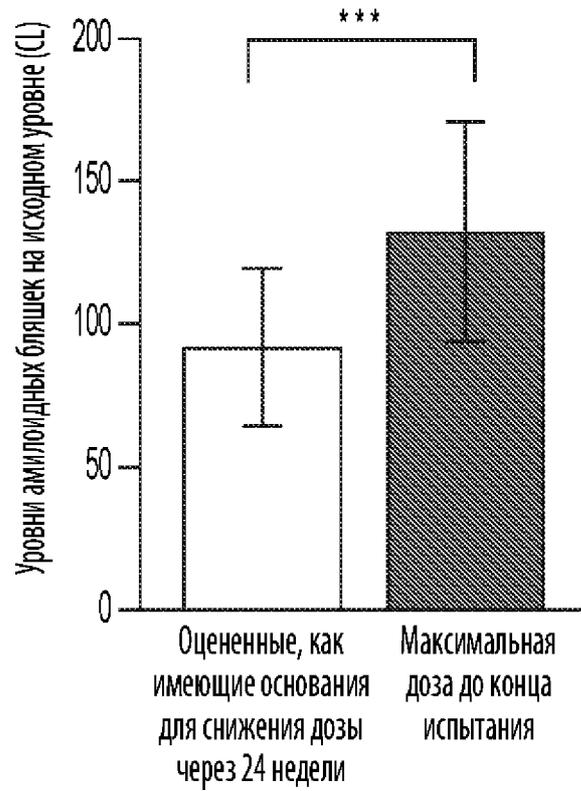
Фиг. 8В



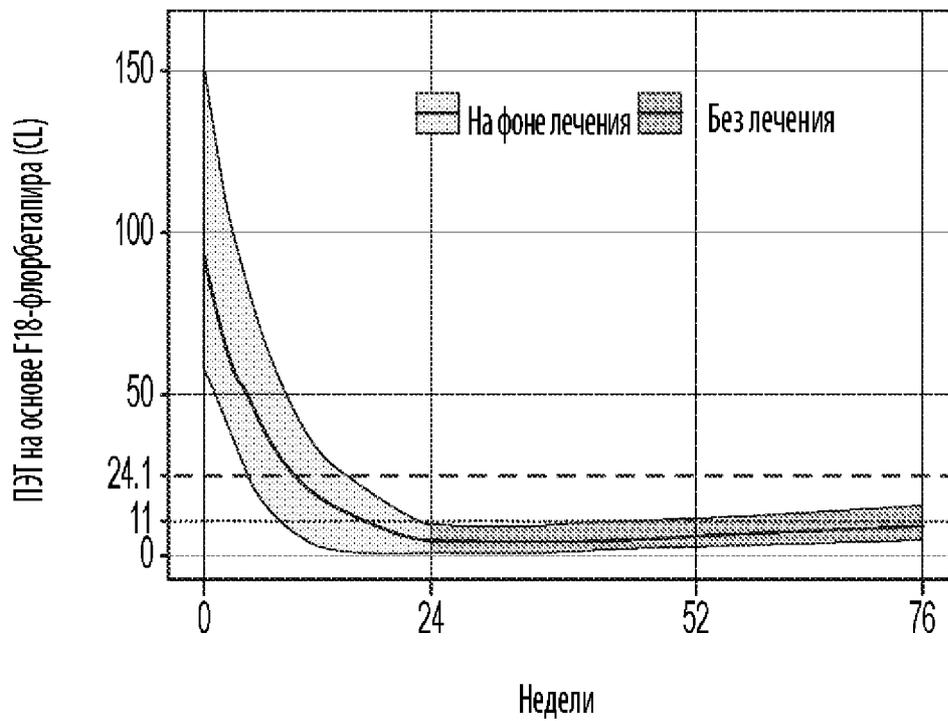
Фиг. 8С

ФИГ. 8D

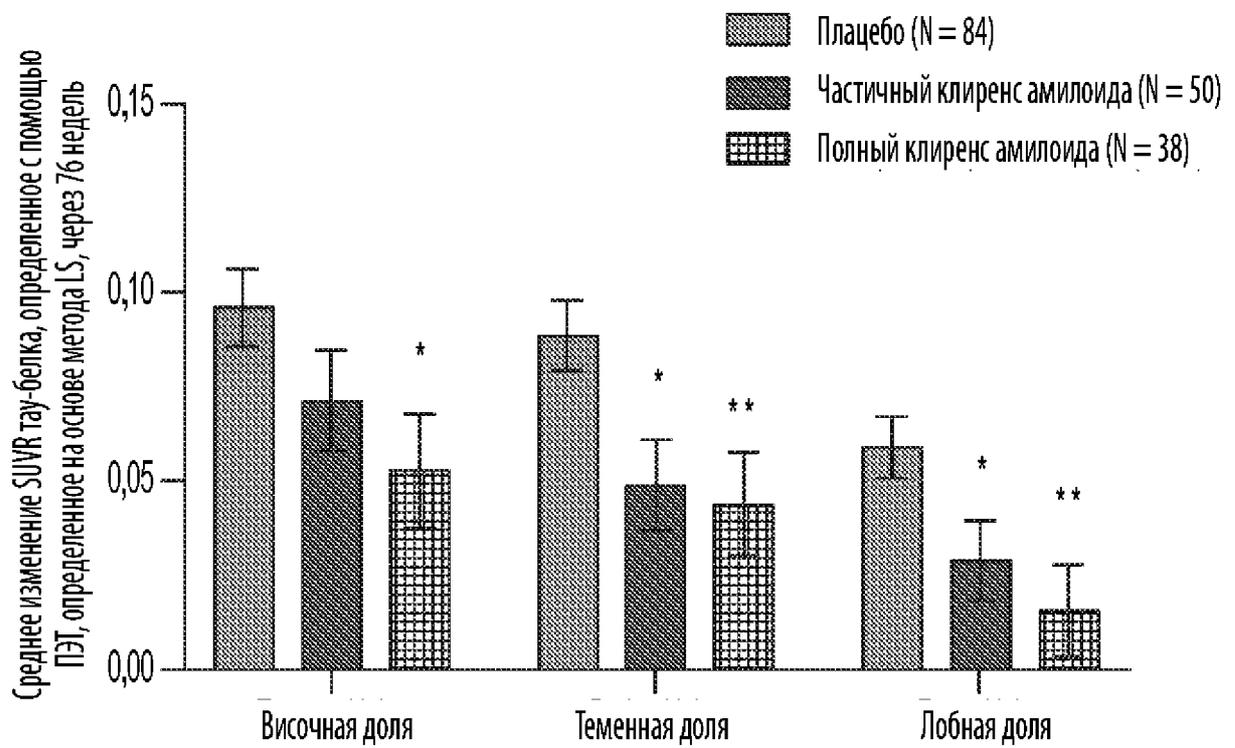




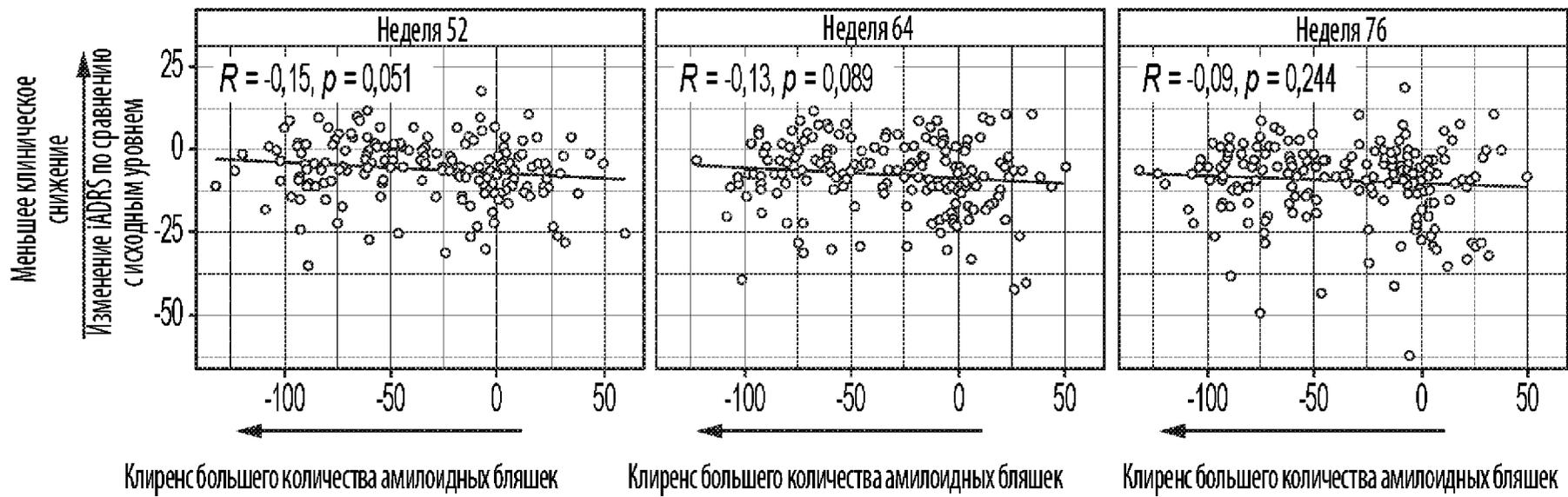
Фиг. 8Е



Фиг. 8F

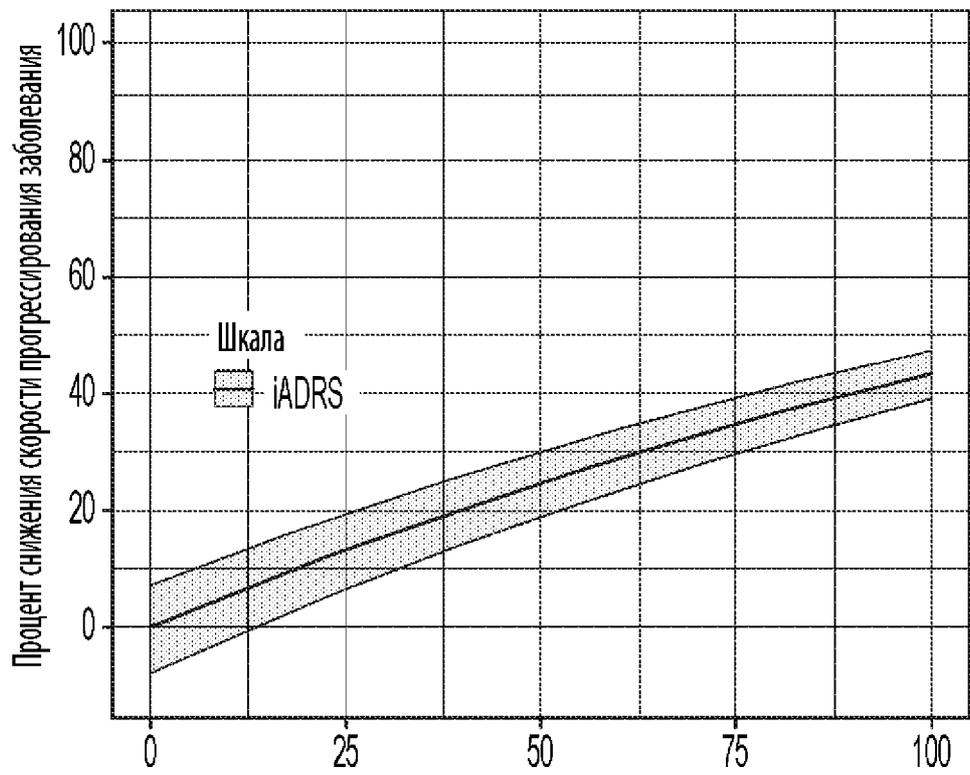


Фиг. 8G



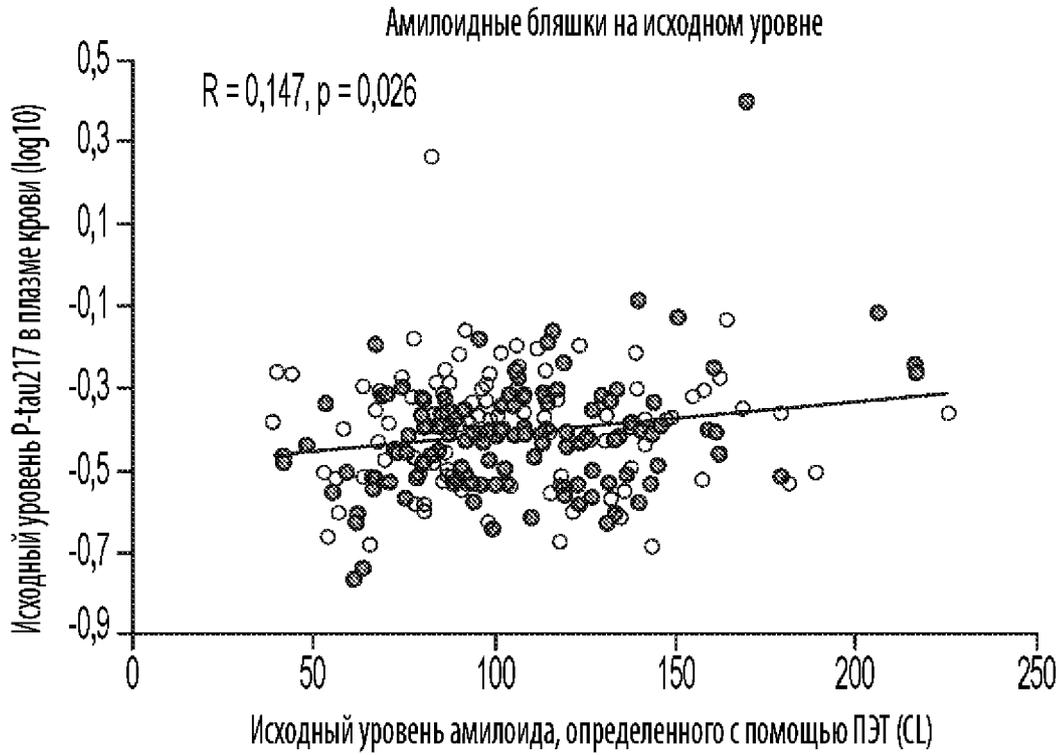
% изменение уровня амилоидных бляшек через 24 недели

Фиг. 8H

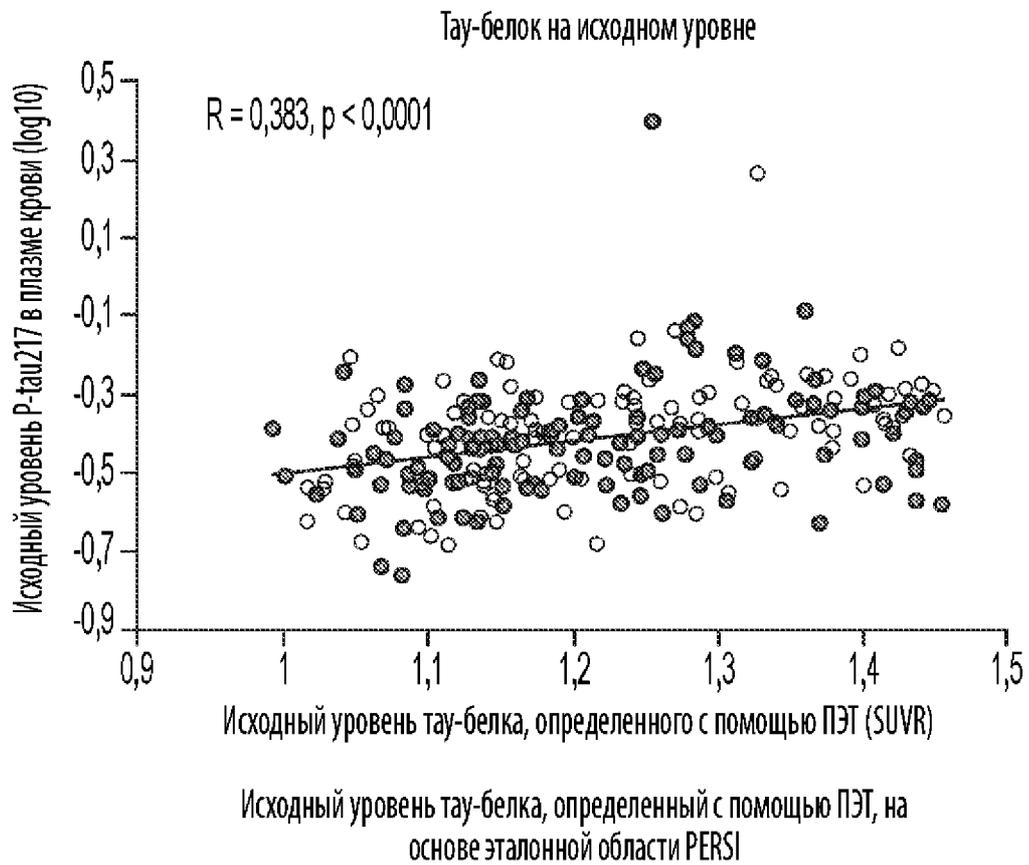


Процент снижения амилоида по сравнению с исходным уровнем (центилоидные единицы)

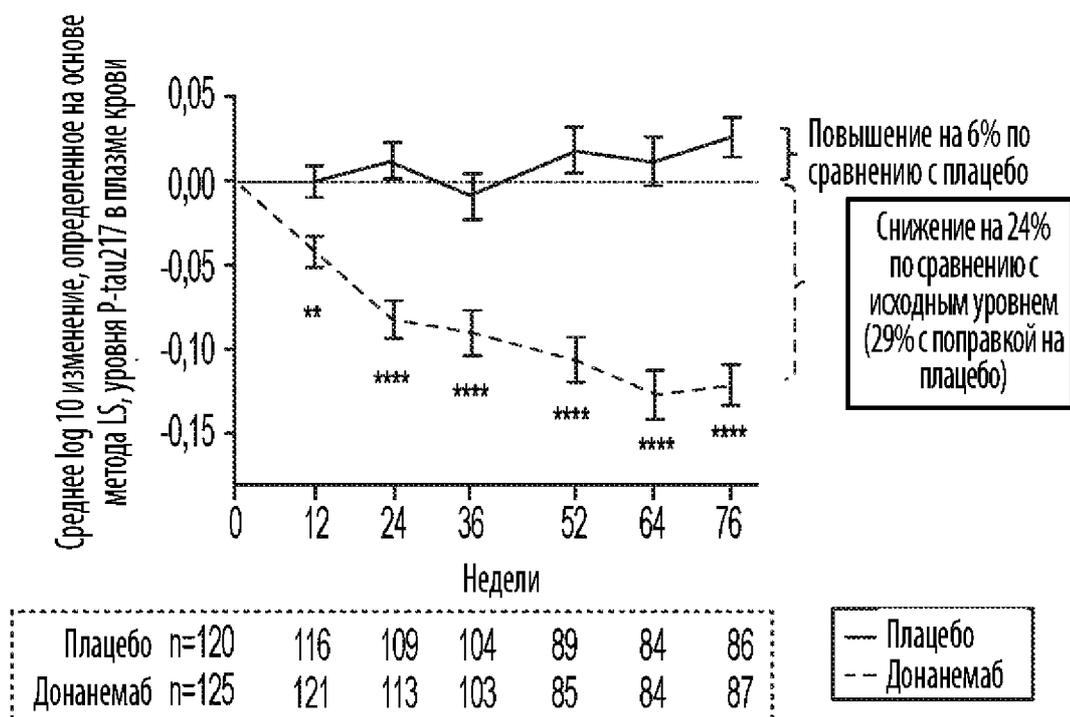
Фиг. 81



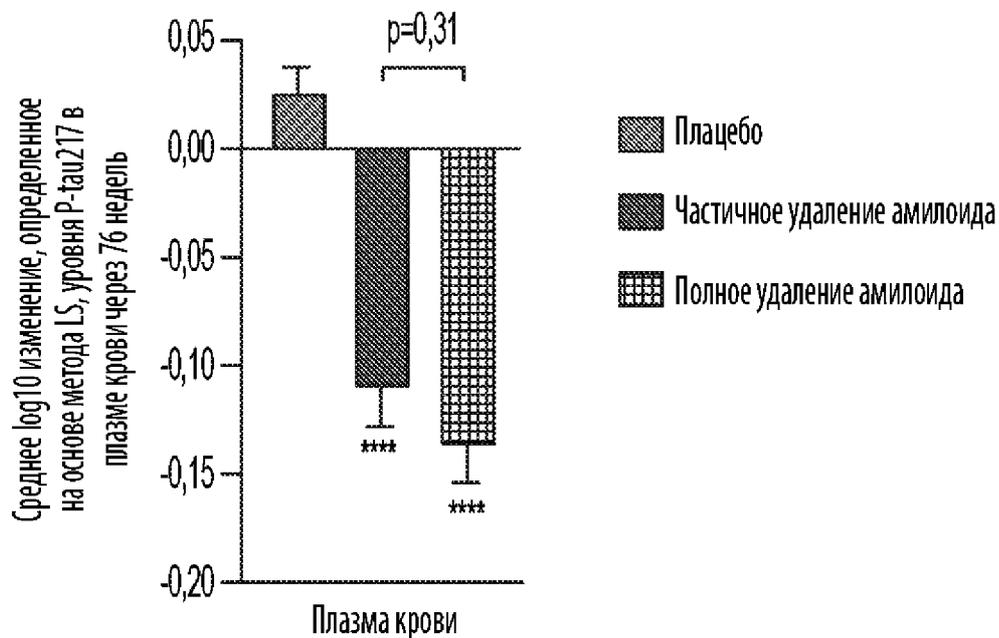
Фиг. 9А



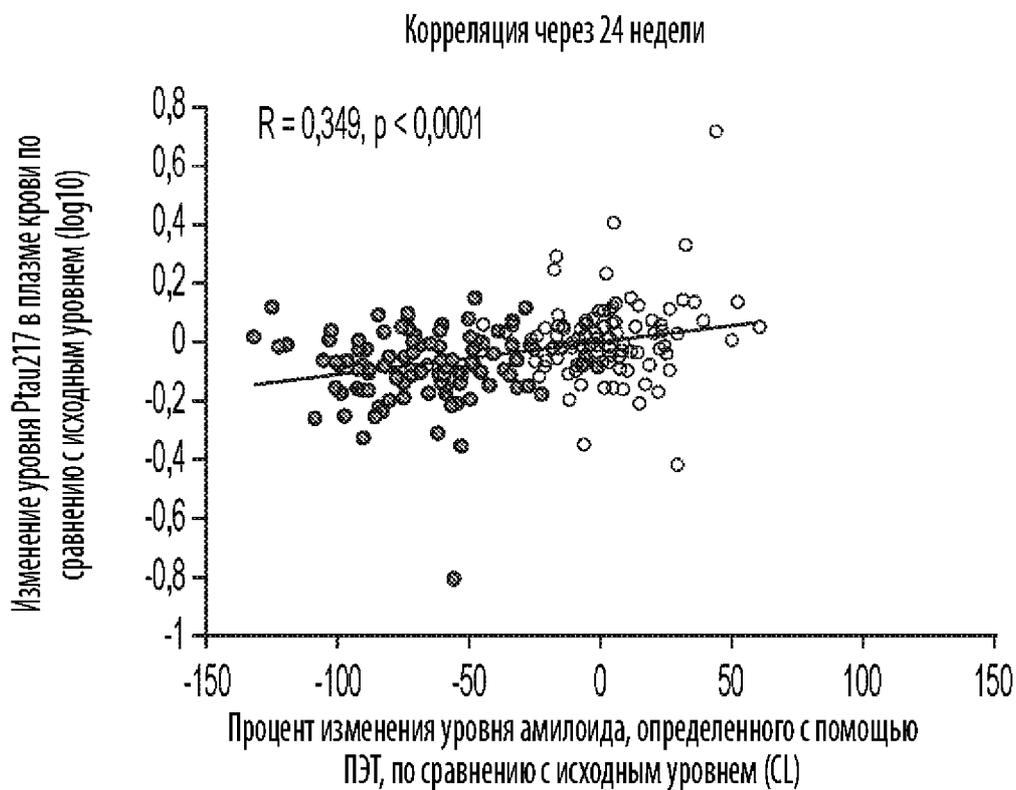
Фиг. 9В



Фиг. 9С



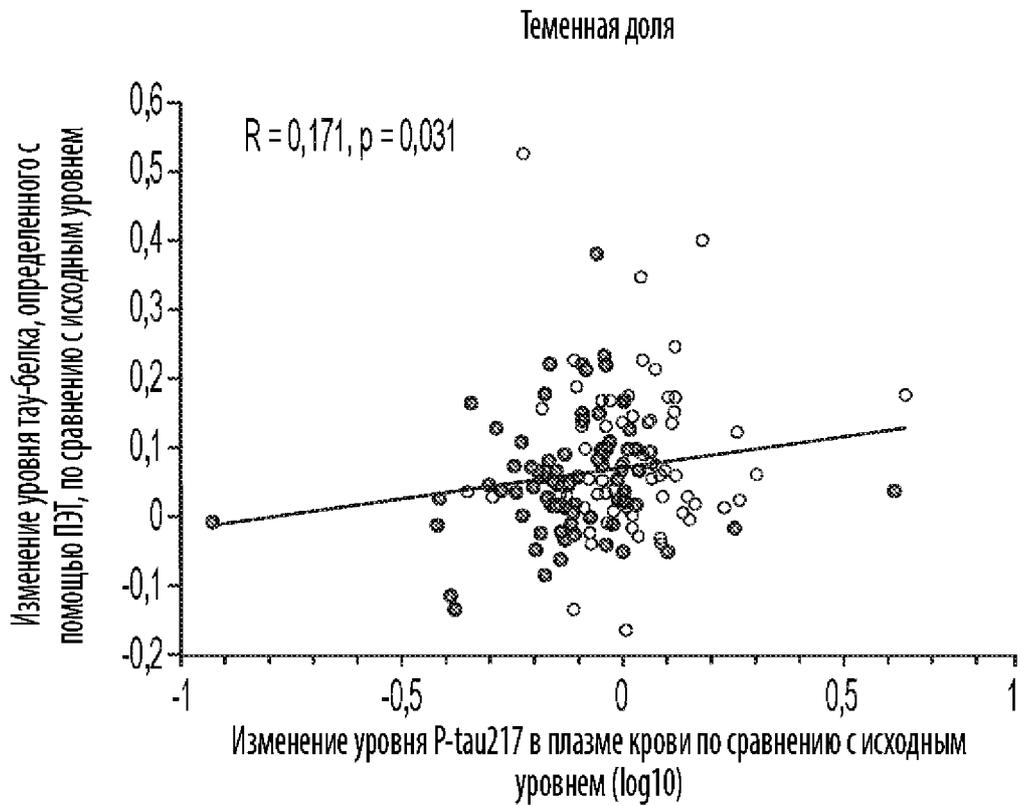
Фиг. 9D



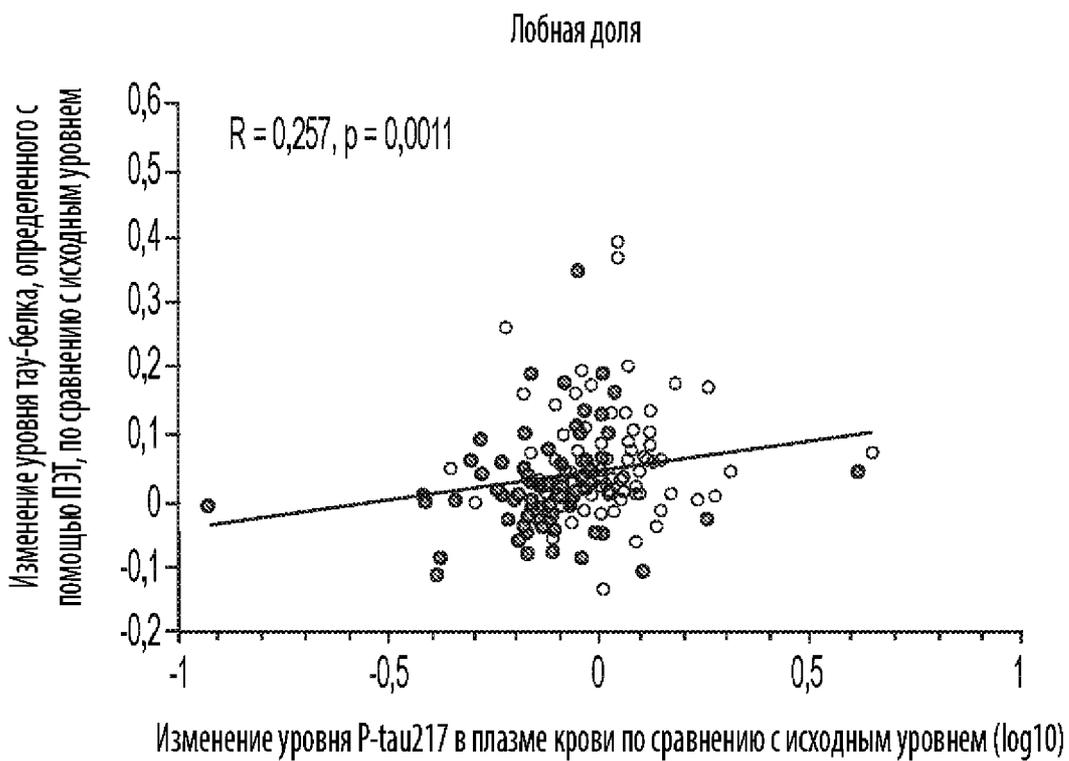
Фиг. 9Е



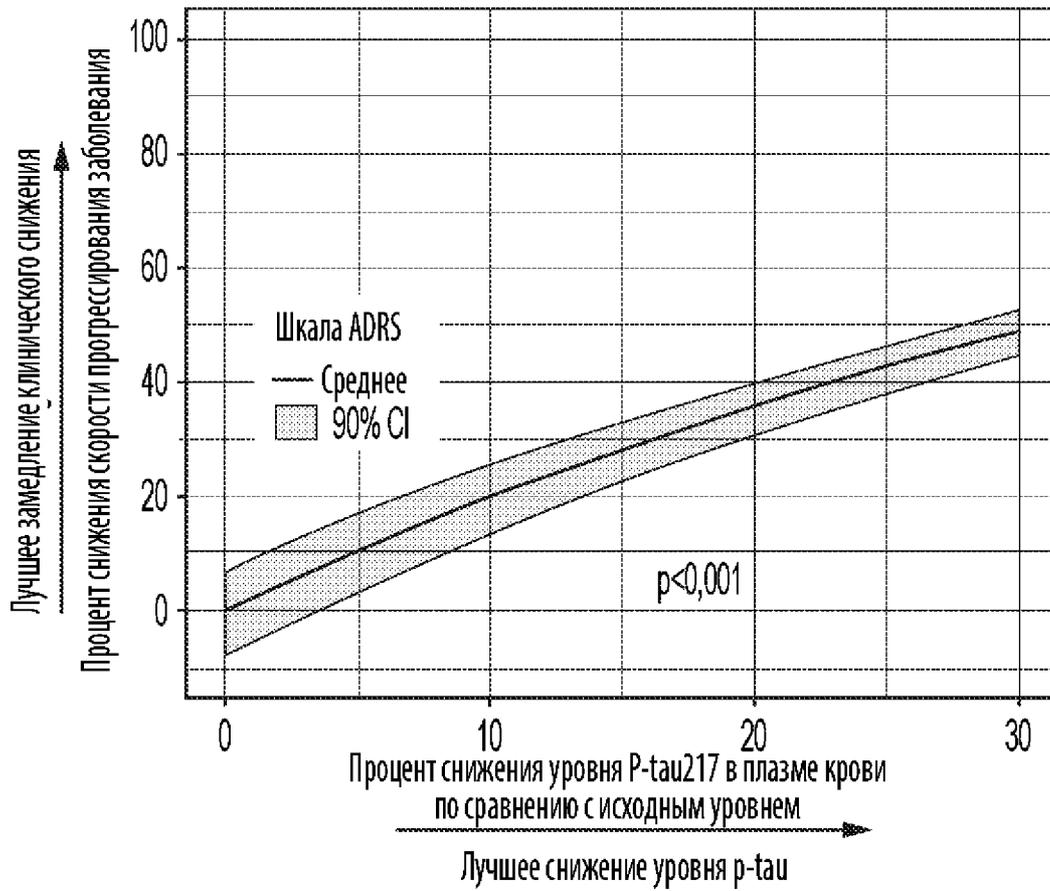
Фиг. 9F



Фиг. 9Г

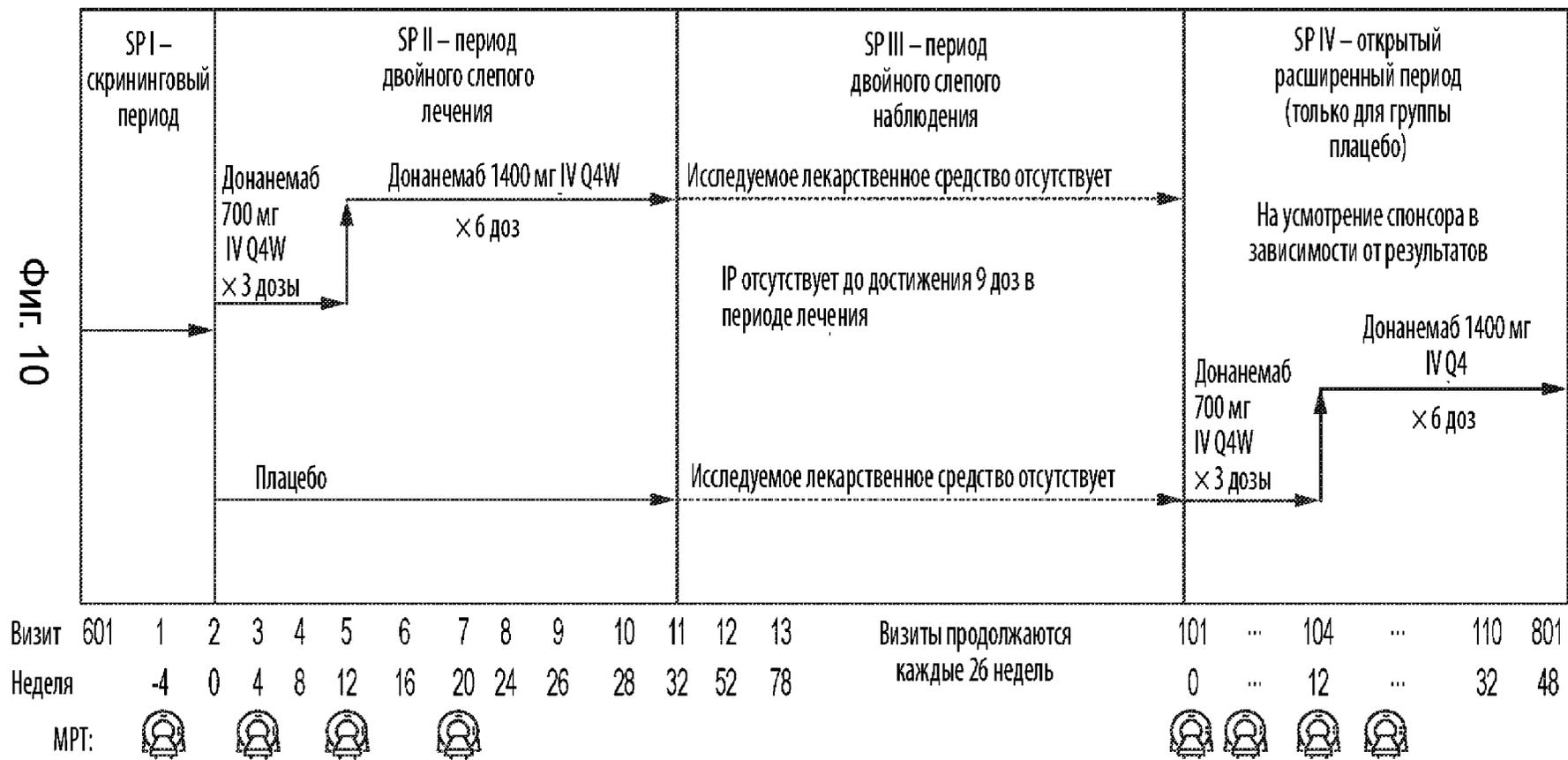


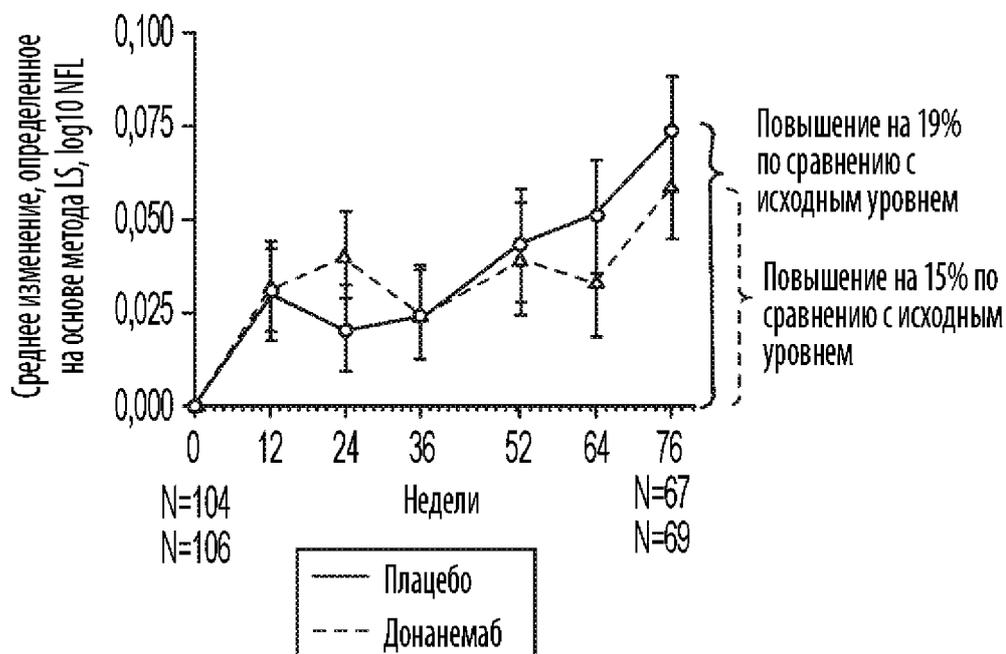
Фиг. 9Н



Фиг. 91

ФИГ. 10

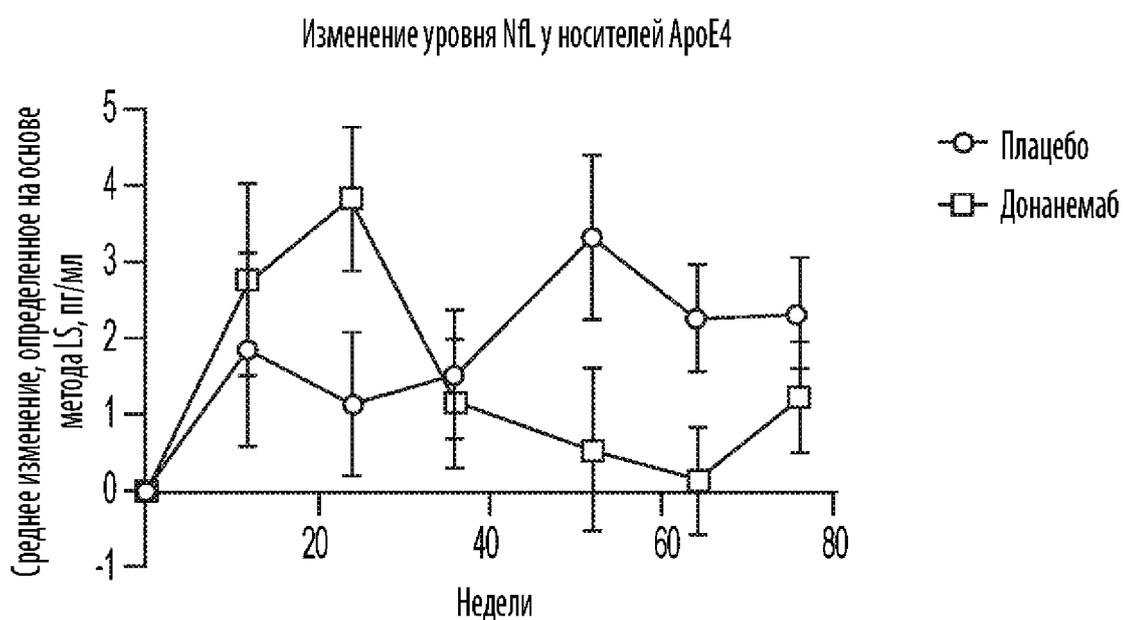




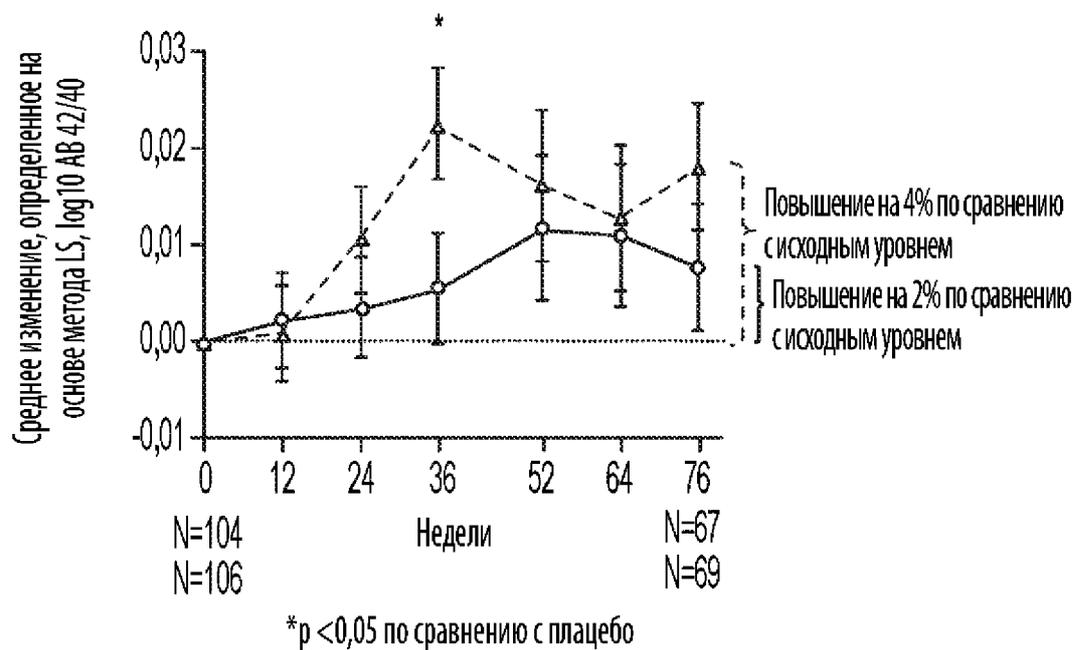
Точки данных показывают среднее значение +/- стандартная ошибка

LS = наименьший квадрат; MMRM = смешанная модель повторных измерений; p = p-значение

Фиг. 11А

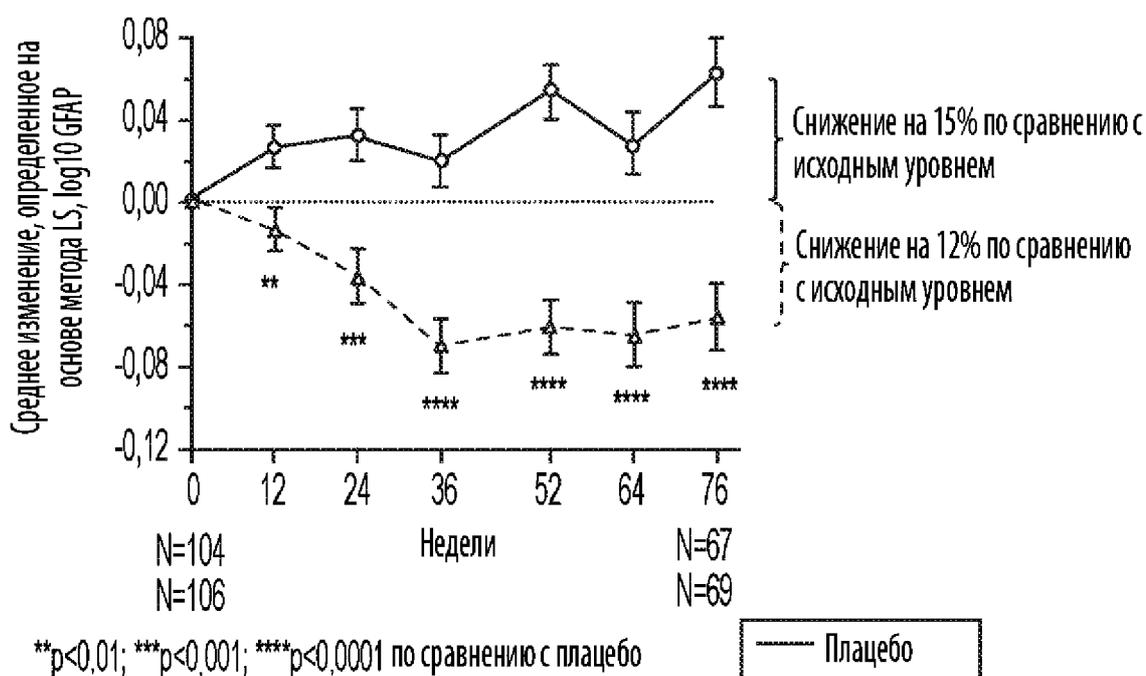


Фиг. 11В



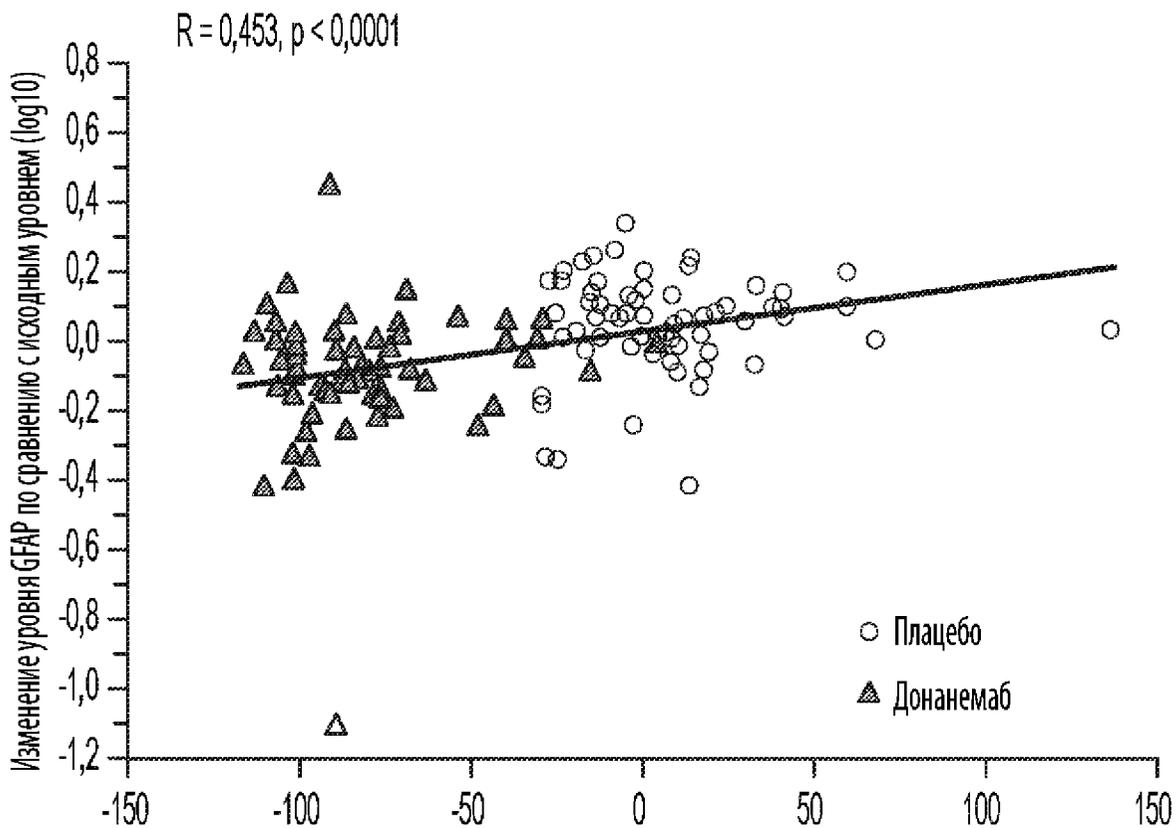
— Плацебо
- - - Донанемаб

Фиг. 12



— Плацебо
- - - Донанемаб

Фиг. 13А



Процент изменения уровня амилоида, определенного с помощью ПЭТ, по сравнению с исходным уровнем (CL)

CL = центилоиды; ПЭТ = позитронно-эмиссионная томография; p = p-значение; R = коэффициент корреляции

Примечание: ранг Спирмена, используемый для коэффициента корреляции

Фиг. 13В

ФИГ. 14

