

(19)



Евразийское
патентное
ведомство

(21) 202490500 (13) A1

(12) ОПИСАНИЕ ИЗОБРЕТЕНИЯ К ЕВРАЗИЙСКОЙ ЗАЯВКЕ

(43) Дата публикации заявки
2024.04.17

(51) Int. Cl. C07K 16/24 (2006.01)
A61K 39/00 (2006.01)

(22) Дата подачи заявки
2022.08.26

(54) ЛЕЧЕНИЕ ХРОНИЧЕСКОЙ ОБСТРУКТИВНОЙ БОЛЕЗНИ ЛЕГКИХ С ПОМОЩЬЮ
АНТИТЕЛА К ИНТЕРЛЕЙКИНУ-33

(31) 63/237,630; 63/364,734

(32) 2021.08.27; 2022.05.16

(33) US

(86) PCT/EP2022/073766

(87) WO 2023/025932 2023.03.02

(71) Заявитель:
МЕДИММУН ЛИМИТЕД (GB)

(72) Изобретатель:

Садик Мухаммад Вакас (SE), Лосано
Эулалия Хименес (ES)

(74) Представитель:

Билык А.В., Поликарпов А.В.,
Соколова М.В., Путинцев А.И.,
Черкас Д.А., Игнатъев А.В., Дмитриев
А.В., Бельтюкова М.В. (RU)

(57) Изобретение относится к способам лечения ХОБЛ, в частности путем введения антитела к IL-33 или варианта такого антитела согласно указанной схеме дозирования.

A1

202490500

202490500

A1

ЛЕЧЕНИЕ ХРОНИЧЕСКОЙ ОБСТРУКТИВНОЙ БОЛЕЗНИ ЛЕГКИХ С ПОМОЩЬЮ АНТИТЕЛА К ИНТЕРЛЕЙКИНУ-33

ОБЛАСТЬ ТЕХНИКИ ИЗОБРЕТЕНИЯ

Настоящее раскрытие относится к способам лечения ХОБЛ, в частности путем введения антитела к IL-33 или варианта такого антитела.

ПРЕДПОСЫЛКИ СОЗДАНИЯ ИЗОБРЕТЕНИЯ

Хроническая обструктивная болезнь легких является четвертой по значимости причиной смерти в мире и согласно прогнозам станет третьей по значимости причиной смерти в мире к 2030 году (Adeloye и др., 2015 г.). Хроническая обструктивная болезнь легких характеризуется стойкими респираторными симптомами и ограничением воздушного потока (объем форсированного выдоха в секунду [ОФВ1] после ингаляции бронхолитиком [BD]/форсированная жизненная емкость [ФЖЕЛ] легких $< 0,70$), вызванным патологией дыхательных путей и/или альвеол, обычно в результате значительного воздействия вредных частиц или газов, и под влиянием факторов хозяина, включая ненормальное развитие легких. Серьезные сочетанные заболевания могут оказывать влияние на течение болезни и смертность (GOLD 2020). Хроническая обструктивная болезнь легких представляет собой угрожающее жизни респираторное состояние, и течение болезни характеризуется длительным периодом инвалидности, что приводит к значительной потере качества жизни, связанного со здоровьем (van Manen и др., 2003 г.).

Хроническая обструктивная болезнь легких полностью не излечивается, обычно прогрессирует и связана с повышенной хронической воспалительной реакцией в легких. Растущая база экспериментальных свидетельств говорит о том, что общее бремя клинических проявлений заболевания существенно негативно воздействует на качество жизни, связанное со здоровьем, а также способствует повышению риска обострений и ухудшению прогноза заболевания (Miravittles и Ribera, 2017 г.).

Острые обострения ХОБЛ - это эпизоды ухудшения симптомов, которые имеют значительные неблагоприятные последствия для пациентов (Wedzicha и Seemungal, 2007 г.). Большая частота обострений связана с ускоренным снижением функции легких, ухудшением качества жизни, связанным со здоровьем, и увеличением смертности (Donaldson и др., 2002 г., Seemungal и др., 1998 г., Soler-Cataluna и др., 2005 г.). Кроме того, по мере роста заболеваемости ХОБЛ обострения заболевания увеличивают нагрузку на системы здравоохранения, приводя к более 10 миллионам незапланированных посещений в год в Соединенных Штатах (Mannino и Brame, 2007 г.). Прямые расходы на лечение ХОБЛ в Соединенных Штатах превышают 32 миллиарда долларов в год, причем

обострения, по оценкам, составляют от 50% до 75% этих расходов на здравоохранение (Celli и др., 2004 г., Guarascio и др., 2013 г., Тоу и др., 2010 г.). Обострения также являются важными оценками исхода ХОБЛ, при этом лечение при эпизоде обострения направлено на ускоренное восстановление, в то время как долгосрочная поддерживающая ингаляционная терапия предназначена для предотвращения и снижения частоты и тяжести обострений (Ritchie и Wedzicha, 2020 г.).

Несмотря на соответствующее лечение с оптимизированной поддерживающей ингаляционной терапией, примерно от 30% до 40% пациентов продолжают испытывать умеренные или тяжелые обострения (Müllerova и др., 2017 г., Vestbo и др., 2017 г.). Даже максимальная тройная терапия (LABA + LAMA + ИКС) все еще может быть недостаточной (Rabe и др., 2020 г.); следовательно, по-прежнему существует значительная неудовлетворенная медицинская потребность.

СУЩНОСТЬ ИЗОБРЕТЕНИЯ

Настоящее изобретение предлагает способы лечения ХОБЛ. Раскрываемые в данном документе способы включают введение антител к IL-33 или вариантов таких антител.

Экспрессия интерлейкина-33 увеличивается при ХОБЛ (Byers и др., 2013 г.) и обратно коррелирует с функцией легких (Byers и др., 2013 г., Kearley и др., 2015 г.). Нейтрализация активности IL-33 с помощью MEDI3506 может нарушить цикл воспалительных структурных повреждений в легких пациентов с ХОБЛ и тем самым обеспечить терапевтическую пользу пациентам с ХОБЛ.

В одном аспекте изобретения предложен способ лечения хронической обструктивной болезни легких (ХОБЛ) у субъекта, включающий введение терапевтически эффективного количества антитела к IL-33 или варианта такого антитела в дозе от примерно 300 до примерно 600 мг с интервалом каждые 4 недели (Q4W) или 8 недель (Q8W), где антитело к IL-33 содержит: вариабельный участок тяжелой цепи, содержащий HCDR1, имеющий последовательность, изложенную в SEQ ID NO: 1, VHCDR2, имеющий последовательность SEQ ID NO: 2, VHCDR3, имеющий последовательность SEQ ID NO: 3, и вариабельный участок легкой цепи VLCDR1, имеющий последовательность SEQ ID NO: 5, VLCDR2, имеющий последовательность SEQ ID NO: 6, и VLCDR3, имеющий последовательность SEQ ID NO: 7.

В другом аспекте изобретения предложен способ лечения хронической обструктивной болезни легких (ХОБЛ) у субъекта, включающий введение терапевтически эффективного количества антитела к IL-33 или варианта такого антитела в дозе примерно 150 мг с интервалом каждые 4 недели (Q4W), где антитело к IL-33 содержит: вариабельный участок

тяжелой цепи, содержащий HCDR1, имеющий последовательность, изложенную в SEQ ID NO: 1, VHCDR2, имеющий последовательность SEQ ID NO: 2, VHCDR3, имеющий последовательность SEQ ID NO: 3, и переменный участок легкой цепи VLCDR1, имеющий последовательность SEQ ID NO: 5, VLCDR2, имеющий последовательность SEQ ID NO: 6, и VLCDR3, имеющий последовательность SEQ ID NO: 7.

В другом аспекте изобретения предложен способ лечения COPD у субъекта, включающий введение терапевтически эффективного количества антитела к IL-33 или варианта такого антитела в дозе, эффективной для достижения по меньшей мере 80% подавления IL-33 в легких или в жидкости эпителиальной выстилки (ELF), где антитело к IL-33 содержит: переменный участок тяжелой цепи, содержащий HCDR1, имеющий последовательность, изложенную в SEQ ID NO: 1, VHCDR2, имеющий последовательность SEQ ID NO: 2, VHCDR3, имеющий последовательность SEQ ID NO: 3, и переменный участок легкой цепи VLCDR1, имеющий последовательность SEQ ID NO: 5, VLCDR2, имеющий последовательность SEQ ID NO: 6, и VLCDR3, имеющий последовательность SEQ ID NO: 7.

В некоторых случаях доза эффективна для достижения не менее чем примерно 90%, необязательно - не менее 95%, подавления IL-33 в легких.

В некоторых случаях доза составляет от 300 до примерно 600 мг с интервалом каждые 4 недели (Q4W) или 8 недель (Q8W). В некоторых случаях доза составляет примерно 300 мг Q8W. В некоторых случаях доза составляет примерно 300 мг Q4W. В некоторых случаях доза составляет примерно 150 мг Q4W.

В некоторых случаях ХОБЛ у субъекта сочетается с хроническим бронхитом.

В некоторых случаях ХОБЛ является ХОБЛ средней тяжести, средне-тяжелой формой ХОБЛ или тяжелой формой ХОБЛ.

В некоторых случаях у нуждающегося в лечении субъекта в анамнезе задокументировано не менее одного, необязательно - не менее двух средних, или не менее одного тяжелого, острого обострения ХОБЛ (ooХОБЛ) в течение периода 12 месяцев до лечения.

В некоторых случаях перед лечением субъект характеризуется отношением объема форсированного выдоха за 1 секунду (ОФВ₁) после ингаляции бронхолитиком к форсированной жизненной емкости легких (ФЖЕЛ) (ОФВ₁ после бронхолитика (после ВД)/ФЖЕЛ) менее (<) 0,70. В некоторых случаях перед началом лечения субъект имеет показатель ОФВ₁ после ВД > 20% от прогнозируемого нормального значения.

В некоторых случаях субъектом является курящий в настоящее время курильщик или бывший курильщик. В некоторых случаях субъектом является бывший курильщик. В некоторых случаях история курения у субъекта составляет не менее 10 пачко-лет.

В некоторых случаях, субъект получает поддерживающую ингаляционную терапию для ХОБЛ, включающую агонист бета 2 длительного действия (LABA), антагонист мускариновых рецепторов длительного действия (LAMA) и/или ингаляционный кортикостероид (ИКС). В некоторых случаях поддерживающая ингаляционная терапия включает LABA и LAMA, ИКС и LABA, или ИКС, LABA и LAMA.

В некоторых случаях антитело к IL-33 или вариант такого антитела выбирают из: человеческого антитела, гуманизированного антитела, химерного антитела, моноклонального антитела, рекомбинантного антитела, антигенсвязывающего фрагмента антитела, одноцепочечного антитела, мономерного антитела, диатела, триатела, тетратела, Fab-фрагмента, антитела IgG1, антитела IgG2, антитела IgG3 и антитела IgG4.

В некоторых случаях антитело к IL-33 или вариант такого антитела представляет собой IgG1.

В некоторых случаях антитело к IL-33 или вариант такого антитела представляет человеческое антитело.

В некоторых случаях антитело к IL-33 или вариант такого антитела содержит VH-домен, которой не менее чем на 95%, 90% или 85% идентичен последовательности, изложенной в SEQ ID NO: 4, и домен VL, который не менее чем на 95%, 90% или 85% идентичен последовательности, изложенной в SEQ ID NO: 8.

В некоторых случаях антитело к IL-33 содержит последовательность VH-домена, изложенную в SEQ ID NO:4, и последовательность VL-домена, изложенную в SEQ ID NO:8.

В некоторых случаях антитело к IL-33 содержит последовательность легкой цепи, изложенную в SEQ ID NO:9, и последовательность тяжелой цепи, изложенную в SEQ ID NO:10.

В некоторых случаях вариант антитела к IL-33 имеет те же фармакокинетические (ФК) характеристики, что и у 33_670087_7B (MEDI3506/тозоракимаб), у субъекта-человека.

В некоторых случаях антителом к IL-33 является тозоракимаб.

В некоторых случаях введение является подкожным.

В другом аспекте изобретения предложен способ улучшения маркера хронической обструктивной болезни легких (ХОБЛ) у субъекта, включающий введение терапевтически эффективного количества антитела к IL-33 или варианта такого антитела в дозе от примерно 300 до примерно 600 мг с интервалом каждые 4 недели (Q4W) или 8 недель (Q8W), где

антитело к IL-33 содержит: переменный участок тяжелой цепи, содержащий HCDR1, имеющий последовательность, изложенную в SEQ ID NO:1, VHCDR2, имеющий последовательность SEQ ID NO: 2, VHCDR3, имеющий последовательность SEQ ID NO: 3, и переменный участок легкой цепи VLCDR1, имеющий последовательность SEQ ID NO: 5, VLCDR2, имеющий последовательность SEQ ID NO: 6, и VLCDR3, имеющий последовательность SEQ ID NO: 7. Маркер выбирают из: годовой частоты обострений ХОБЛ средне-тяжелой формы, времени до первого обострения ХОБЛ средне-тяжелой формы, ОФВ₁ - объема форсированного выдоха за 1 секунду (ОФВ₁), отношения ОФВ₁ к форсированной жизненной емкости легких (ФЖЕЛ) (ОФВ₁/ФЖЕЛ) или баллов по шкале одышки, кашля и мокроты (BCSS), оценочного теста по ХОБЛ (CAT) и баллов согласно респираторному опроснику б-цы Св. Георгия (SGRQ).

В некоторых случаях для любого из предыдущих аспектов антитело к IL-33 или вариант такого антитела вводят в течение периода не короче 12 недель. В некоторых случаях для любого из предыдущих аспектов антитело к IL-33 или вариант такого антитела вводят в течение периода не короче 24 недель. В некоторых случаях для любого из предыдущих аспектов антитело к IL-33 или вариант такого антитела вводят в течение периода не короче 52 недель.

В другом аспекте изобретения предложен способ снижения годовой частоты обострений ХОБЛ в средне-тяжелой форме у субъекта включающий введение терапевтически эффективного количества антитела к IL-33 или варианта такого антитела в дозе от примерно 300 до примерно 600 мг с интервалом каждые 4 недели (Q4W) или 8 недель (Q8W), где антитело к IL-33 содержит: переменный участок тяжелой цепи, содержащий HCDR1, имеющий последовательность, изложенную в SEQ ID NO:1, VHCDR2, имеющий последовательность SEQ ID NO: 2, VHCDR3, имеющий последовательность SEQ ID NO: 3, и переменный участок легкой цепи VLCDR1, имеющий последовательность SEQ ID NO: 5, VLCDR2, имеющий последовательность SEQ ID NO: 6, и VLCDR3, имеющий последовательность SEQ ID NO: 7.

В другом аспекте изобретения предложен способ улучшения ОФВ₁ до ингаляции бронхолитиком у субъекта с ХОБЛ, включающий введение терапевтически эффективного количества антитела к IL-33 или варианта антитела в дозе от примерно 300 до примерно 600 мг с интервалом каждые 4 недели (Q4W) или 8 недель (Q8W), где антитело к IL-33 содержит: переменный участок тяжелой цепи, содержащий HCDR1, имеющий последовательность, изложенную в SEQ ID NO:1, VHCDR2, имеющий последовательность SEQ ID NO: 2, VHCDR3, имеющий последовательность SEQ ID NO: 3, и переменный

участок легкой цепи VLCDR1, имеющий последовательность SEQ ID NO: 5, VLCDR2, имеющий последовательность SEQ ID NO: 6, и VLCDR3, имеющий последовательность SEQ ID NO: 7.

В другом аспекте изобретения предложен способ улучшения оценки по E-RS: ХОБЛ у субъекта с ХОБЛ, включающий введение терапевтически эффективного количества антитела к IL-33 или варианта антитела в дозе от примерно 300 до примерно 600 мг с интервалом каждые 4 недели (Q4W) или 8 недель (Q8W), где антитело к IL-33 содержит: переменный участок тяжелой цепи, содержащий HCDR1, имеющий последовательность, изложенную в SEQ ID NO:1, VHCDR2, имеющий последовательность SEQ ID NO: 2, VHCDR3, имеющий последовательность под SEQ ID NO: 3, и переменный участок легкой цепи VLCDR1, имеющий последовательность SEQ ID NO: 5, VLCDR2, имеющий последовательность SEQ ID NO: 6, и VLCDR3, имеющий последовательность SEQ ID NO: 7.

В другом аспекте изобретения предложен способ улучшения балла по SGRQ у субъекта с ХОБЛ, включающий введение терапевтически эффективного количества антитела к IL-33 или варианта антитела в дозе от примерно 300 до примерно 600 мг с интервалом каждые 4 недели (Q4W) или 8 недель (Q8W), где антитело к IL-33 содержит: переменный участок тяжелой цепи, содержащий HCDR1, имеющий последовательность, изложенную в SEQ ID NO:1, VHCDR2, имеющий последовательность SEQ ID NO: 2, VHCDR3, имеющий последовательность SEQ ID NO: 3, и переменный участок легкой цепи VLCDR1, имеющий последовательность SEQ ID NO: 5, VLCDR2, имеющий последовательность SEQ ID NO: 6, и VLCDR3, имеющий последовательность SEQ ID NO: 7.

В другом аспекте изобретения предложен способ улучшения балла по CAT у субъекта с ХОБЛ, включающий введение терапевтически эффективного количества антитела к IL-33 или варианта антитела в дозе от примерно 300 до примерно 600 мг с интервалом каждые 4 недели (Q4W) или 8 недель (Q8W), где антитело к IL-33 содержит: переменный участок тяжелой цепи, содержащий HCDR1, имеющий последовательность, изложенную в SEQ ID NO:1, VHCDR2, имеющий последовательность SEQ ID NO: 2, VHCDR3, имеющий последовательность SEQ ID NO: 3, и переменный участок легкой цепи VLCDR1, имеющий последовательность SEQ ID NO: 5, VLCDR2, имеющий последовательность SEQ ID NO: 6, и VLCDR3, имеющий последовательность SEQ ID NO: 7.

КРАТКОЕ ОПИСАНИЕ ГРАФИЧЕСКИХ МАТЕРИАЛОВ

На **фигуре 1А** показан уровень комплекса IL-33/тозоракимаб, измеренный в сыворотке здоровых участников из части I NCT03096795

На **фигуре 1В** показан уровень комплекса IL-33/sST2, измеренный в сыворотке здоровых участников из части I NCT03096795

На **фигуре 1С** показан уровень комплекса IL-33/тозоракимаб, измеренный в сыворотке участников с ХОБЛ из части II NCT03096795

На **фигуре 1D** показан уровень комплекса IL-33/sST2, измеренный в сыворотке участников с ХОБЛ из части II NCT03096795

На **фигуре 2А** показаны уровни несвязанного IL-33^{red} плюс IL-33^{red}/тозоракимаб в жидкости слизистой оболочки местных дыхательных путей носа, измеренные на 29-й день в когорте MAD с дозой 300 мг

На **фигуре 2В** показаны уровни несвязанного IL-33^{red} в жидкости слизистой оболочки местных дыхательных путей носа, измеренные на 29-й день в когорте MAD с дозой 300 мг

На **фигуре 2С** показаны уровни несвязанного IL-33^{ox} в жидкости слизистой оболочки местных дыхательных путей носа, измеренные на 29-й день в когорте MAD с дозой 300 мг

На **фигуре 3** показано, что тозоракимаб подавляет провокационные пробы IL-33 ex vivo в цельной крови, взятой у здоровых участников

На **фигуре 4А** показаны уровни IL-5 в сыворотке крови в дни 1, 14 и 28 у участников группы MAD с дозой по 300 мг (плацебо, n=6; тозоракимаб (n=6)). На графике приведено среднее значение \pm SEM. Для получения p-значений, сравнивающих траектории биомаркеров для тозоракимаба и плацебо, использовали продольную модель смешанного эффекта. (p = 0,0037)

На **фигуре 4В** показаны уровни IL-13 в сыворотке крови в дни 1, 14 и 28 у участников группы MAD с дозой 300 мг (плацебо, n=6; тозоракимаб (n=6)). На графике приведено среднее значение \pm SEM. Для получения p-значений, сравнивающих траектории биомаркеров для тозоракимаба и плацебо, использовали продольную модель смешанного эффекта. (p = 0,034)

На **фигуре 4С** показаны уровни эозинофилов в сыворотке крови в дни 1, 14 и 28 у участников группы MAD с дозой 300 мг (плацебо, n=6; тозоракимаб (n=6)). На графике приведено среднее значение \pm SEM. Для получения p-значений, сравнивающих траектории биомаркеров для тозоракимаба и плацебо, использовали продольную модель смешанного эффекта. (p = 0,0023)

На **фигуре 5** показано, что *Alternaria alternata* вызывает быстрое высвобождение IL-33 в жидкости бронхоальвеолярного лаважа (ЖБАЛ) у гуманизированных мышей IL-33

На **фигуре 6** показано, что тозоракимаб ингибирует АЛТ-индуцированный IL-5 в ЖБАЛ у гуманизированных мышей IL-33. Исследуемые соединения вводили интраназально за 24

часа до провокационной пробы АЛТ. ЖБАЛ собирали через 24 часа после провокационной пробы АЛТ и анализировали на присутствие IL-5. Значимый эффект исследуемых соединений определяли с помощью однофакторного ANOVA с критерием множественного сравнения Бонферрони. *** $p < 0,001$, ** $p < 0,01$ ($n=4$)

На **фигуре 7А** представлено заживление царапин в нормальных бронхиальных эпителиальных клетках человека при обработке антителами к IL-33 дикого типа (IL-33), oхIL-33 и oхIL-33 + антителом к ST2

На **фигуре 7В** представлен количественный анализ % заживления царапины, описанный на **фигуре 3А**.

На **фигуре 8** показано, что повреждения в виде царапин было также отмечены в бронхиальных эпителиальных клетках, полученных от субъектов с ХОБЛ

На **фигуре 9** показан % заживления царапин в клетках A549 с увеличением концентрации тозоракимаба и антитела к TSLP

На **фигуре 10** представлено описание ФК/ФД модели взаимодействия с мишенью

На **фигуре 11** представлено прогнозирование системных концентраций тозоракимаба по сравнению с наблюдаемыми системными концентрациями тозоракимаба в когортах с дозой ph1

На **фигуре 12** представлено прогнозирование образования комплекса тозоракимаб:IL-33 в сравнении с наблюдаемым образованием комплекса тозоракимаб:IL-33 в когортах с дозой ph1

На **фигуре 13** представлено прогнозирование уменьшения содержания комплекса IL-33:SST2 по сравнению с наблюдаемым уменьшения содержания комплекса IL-33:SST2 в когортах с дозой ph1

На **фигуре 14** представлено ингибирование IL-33, прогнозируемое на основе ответа на дозу для ингибирования комплекса IL33/SST2 в крови (Q2W – верхняя линия; Q4W – средняя линия; Q6W – нижняя линия)

На **фигуре 15** представлено прогнозируемое подавление IL-33 в легких с минимумом в случае тозоракимаба (Q4W – верхняя линия; Q8W – нижняя линия)

На **фигуре 16** показана прогнозируемая концентрация тозоракимаба в сыворотке крови после 300 мг Q4W (верхняя линия) и 300 мг Q8W (нижняя линия). Концентрации в сыворотке крови, необходимые для достижения 60%, 80% и 90%, полученных на мышинной модели *Alternaria*, обозначены пунктирными линиями

На **фигуре 17** показана прогнозируемая концентрация тозоракимаба в сыворотке крови после 300 мг Q4W (верхняя линия) и 150 мг Q4W (нижняя линия). Пороговое значение

концентрации в сыворотке крови для получения ответа в анализе заживления царапин показано пунктирной линией

На фигуре 18 также показаны прогнозируемые системные концентрации тозоракимаба по сравнению с наблюдаемыми системными концентрациями тозоракимаба в когортах с дозой ph1

На фигуре 19 также показано прогнозируемое уменьшение уровня комплекса IL-33:SST2 по сравнению с наблюдаемым уменьшением уровня комплекса IL-33:SST2 из когорт с дозой ph1

ПОДРОБНОЕ ОПИСАНИЕ

Термин «примерно» или «приблизительно» означает допустимую погрешность для конкретной величины, определенную специалистом в данной области техники, которая частично зависит от того, каким образом измерена или определена эта величина. В определенных вариантах осуществления термины «примерно» или «приблизительно» означают значение в пределах 1, 2, 3 или 4 стандартных отклонений. В некоторых вариантах осуществления термин «примерно» или «приблизительно» означает величину в пределах 30%, 25%, 20%, 15%, 10%, 9%, 8%, 7%, 6%, 5%, 4%, 3%, 2%, 1%, 0,5% или 0,05% от заданного значения или диапазона. В каждом случае, когда термин «примерно» или «приблизительно» предшествует первому числовому значению в серии из двух или более числовых значений, подразумевается, что термин «примерно» или «приблизительно» относится к каждому из числовых значений в этой серии.

Лечение ХОБЛ

Хроническая обструктивная болезнь легких (ХОБЛ) является хроническим воспалительным заболеванием легких, которое затрудняет проходимость потока воздуха из легких. Симптомы включают затрудненное дыхание, кашель, выработку слизи (мокроты) и хрипы.

ХОБЛ может характеризоваться постоянными респираторными симптомами и ограничением воздушного потока, что выявляется в ходе спирометрии дыхательных путей, предпочтительно после применения бронхолитика (после BD). В данном контексте «спирометрия дыхательных путей после применения бронхолитика (после BD)» относится к спирометрии дыхательных путей, выполняемой после введения бронхорасширяющего препарата, обычно вводимого через ингалятор или небулайзер. В некоторых вариантах осуществления бронхолитик выбирают из альбутерола или сальбутамола. Результаты спирометрии после BD могут быть выражены в виде форсированного выдоха за 1 секунду (ОФВ1) или форсированной жизненной емкости легких (ФЖЕЛ).

Данное изобретение предлагает лечение ХОБЛ. В некоторых случаях ХОБЛ является средне-тяжелой формой ХОБЛ. ХОБЛ средне-тяжелой формы обычно характеризуется тем, что у субъекта объем форсированного выдоха за 1 секунду (ОФВ1) после ВД составляет < 80% от прогнозируемого нормального значения, т.е. прогнозируемого для здоровых пациентов. В некоторых случаях у субъекта ОФВ1 после ВД составляет < 80%, < 75%, < 70%, < 65%, < 60%, < 55%, < 50%, < 45%, < 40% или < 35% от прогнозируемого нормального значения. В некоторых случаях у субъекта ОФВ1 после ВД составляет < 70% и > 30% от прогнозируемого нормального значения. В некоторых случаях у субъекта ОФВ1 после ВД который составляет < 80% и > 30%, < 75% и > 30%, < 70% и > 30%, < 65% и > 30%, < 60% и > 30% от прогнозируемого нормального значения, < 55% и > 30% от прогнозируемого нормального значения, < 50% и > 30% от прогнозируемого нормального значения, < 45% и > 30% от прогнозируемого нормального значения, < 40% и > 30% от прогнозируемого нормального значения. В некоторых случаях у субъекта ОФВ1 после ВД составляет < 80% и > 35%, < 75% и > 35%, < 70% и > 35%, < 65% и > 35%, < 60% и > 35% от прогнозируемого нормального значения, < 55% и > 35% от прогнозируемого нормального значения, < 50% и > 35% от прогнозируемого нормального значения, < 45% и > 35% от прогнозируемого нормального значения, или < 40% и > 35% от прогнозируемого нормального значения. В некоторых случаях у субъекта ОФВ1 после ВД составляет < 60% и > 40% от прогнозируемого нормального значения, < 55% и > 40% от прогнозируемого нормального значения, < 50% и > 40% от прогнозируемого нормального значения или < 45% и > 40% от прогнозируемого нормального значения.

В некоторых случаях у субъекта ОФВ1 после ВД составляет > 20% от прогнозируемого нормального значения. В некоторых случаях у субъекта ОФВ1 после ВД составляет > 21%, > 22%, > 23%, > 24%, > 25%, > 26%, > 27%, > 28%, > 29% или > 30% от прогнозируемого нормального значения. В некоторых случаях у субъекта ОФВ1 после ВД составляет > 30% от прогнозируемого нормального значения.

В некоторых случаях ХОБЛ характеризуется отношением ОФВ1 после ВД/форсированной жизненной емкости легких (ФЖЕЛ), составляющим < 0,70, < 0,65, < 0,60 < 0,55, < 0,50, < 0,45, < 0,40, < 0,35 или < 0,30. В некоторых случаях ХОБЛ характеризуется отношением ОФВ1 после ВД/ ФЖЕЛ, составляющим < 0,70.

ХОБЛ является хроническим состоянием, тяжесть которого может попеременно усиливаться и ослабевать. Таким образом, у субъекта с ХОБЛ может наблюдаться одно или несколько острых обострений ХОБЛ (ООХОБЛ, также именуемое здесь как «обострение

ХОБЛ)), которое может быть разделено периодом с относительно небольшим числом симптомов.

В контексте данного документа «ОХОБЛ» или «ооХОБЛ» представляет собой изменение обычных симптомов ХОБЛ у субъекта, которое длится 2 или более дней, выходит за рамки нормальных ежедневных изменений, остро проявляется в начале и может потребовать изменения регулярного приема препарата. Изменение симптомов может включать не менее одного основного или незначительного симптома ХОБЛ из приведенного ниже перечня:

- Основные симптомы ХОБЛ: одышка, увеличение объема мокроты и изменение цвета мокроты
- Легкие симптомы ХОБЛ: кашель, хрипы, боль в горле, симптомы простуды (насморк или заложенность носа) и лихорадка без других причин.

В некоторых случаях изменение симптомов включает в себя не менее двух симптомов ХОБЛ из приведенного выше перечня. В некоторых случаях изменение симптомов включает не менее одного основного симптома ХОБЛ из приведенного выше перечня. В некоторых случаях изменение симптомов включает не менее одного основного симптома ХОБЛ и не менее одного другого основного или легкого симптома из приведенного выше перечня.

Течение ОХОБЛ может быть в легкой, средней или тяжелой форме. В контексте данного документа «тяжелая форма ОХОБЛ» - это такая форма ХОБЛ, при которой происходит госпитализация в стационаре (например, субъект госпитализирован из-за обострения ХОБЛ или госпитализирован в течение ≥ 24 часов в палату наблюдения, отделение скорой помощи или другое эквивалентное медицинское учреждение в зависимости от страны и системы здравоохранения). Тяжелая форма ОХОБЛ может привести к смерти, обусловленной ХОБЛ. «Средняя форма ОХОБЛ» — это такая форма, которая не соответствует критериям «тяжелой формы» (т.е. госпитализации). Средняя и тяжелая формы ОХОБЛ приводят к применению системных кортикостероидов и/или антибиотиков или к однократной инъекционной дозе кортикостероидов пролонгированного действия. В некоторых случаях задокументировано, что ОХОБЛ произошли, когда субъект находился на стабильной двойной или тройной поддерживающей терапии ХОБЛ, а не в результате перерыва или прекращения лечения. Наконец, «легкая форма ОХОБЛ» — это обострение, которое не соответствует критериям «тяжелой» или «средней» формы течения заболевания.

При тяжелой форме ООХОБЛ датой начала ООХОБЛ может быть более ранняя дата госпитализации, или - для средней формы ООХОБЛ - дата начала системного лечения кортикостероидами или антибиотиками, а дата окончания может быть самой последней датой окончания системного лечения кортикостероидами или антибиотиками, или датой выписки из больницы.

В некоторых случаях субъект, подлежащий лечению, может иметь в анамнезе по крайней мере одно ООХОБЛ в средней или тяжелой форме в течение 12 месяцев до лечения (т.е. до введения первой дозы). В некоторых случаях у субъекта в анамнезе может быть не менее одного, необязательно - не менее двух, средних или не менее одного тяжелого ООХОБЛ в течение 11, 10, 9, 8, 7, 6, 5, 4, 3, 2 или 1 месяца до начала лечения (т.е. до введения первой дозы). В некоторых случаях у субъекта в анамнезе может быть не менее двух ООХОБЛ средней тяжести в течение 12 месяцев до лечения. В некоторых случаях у субъекта в анамнезе может быть не менее двух ООХОБЛ средней тяжести в течение 52 недель до лечения. В некоторых случаях у субъекта в анамнезе может быть не менее одного ООХОБЛ в тяжелой форме в течение 12 месяцев до лечения. В некоторых случаях у субъекта в анамнезе может быть не менее одного ООХОБЛ в тяжелой форме в течение 52 недели до лечения.

Альтернативным методом классификации ООХОБЛ является использование алгоритма комбинированных обострений COPD (COPDCompEx), как описано в «COPDCompEx: A novel composite endpoint for COPD exacerbations to enable faster clinical development» (Vogelmeier и др., *Respiratory Medicine*, том 173 ноябрь 2020 г., 106175). COPDCompEx является составной конечной точкой для обострений ХОБЛ, сочетая обострения с событиями, определенными из электронных дневников участников и ПСВ (пиковой скорости выдоха). Определения для обоих типов обострения являются следующими: COPDCompEx определенные обострения: эпизоды, ведущие к одному или нескольким из следующих: госпитализация, посещение отделения скорой помощи, лечение с использованием ПКС (пероральных кортикостероидов) или лечение антибиотиками. События в дневнике: определяются пороговыми и наклонными критериями, используя следующие дневниковые и домашние спирометрические переменные: общая оценка симптомов, ночные пробуждения из-за симптомов, использование препаратов, облегчающих дыхание, ПСВ. Преимущества событий COPDCompEx в том, что, как правило, они более часты и помогают диагностировать тяжесть течения ХОБЛ за более короткий период времени, чем события ООХОБЛ, как описано выше.

В некоторых случаях у субъекта, подлежащего лечению, может быть в анамнезе не менее одного события COPDCoprEx в течение 12 месяцев до начала лечения (т.е. до введения первой дозы). Субъект, подлежащий лечению, может иметь в анамнезе не менее одного события COPDCoprEx в течение 11, 10, 9, 8, 7, 6, 5, 4, 3, 2 или 1 месяца до начала лечения (т.е. до введения первой дозы).

ХОБЛ также можно классифицировать согласно оценке по шкале одышки, кашля и мокроты (BCSS) относительно исходного уровня. В контексте данного документа «исходный уровень» в отношении любого маркера ХОБЛ, раскрытого в настоящем документе, такого как оценка BCSS, означает числовое значение этого параметра для пациента до или во время первого введения терапии ПЛ-33.

BCSS представляет собой ежедневный дневник из 3 пунктов (Leidy и др., 2003 г.), который оценивает тяжесть 3 симптомов - одышки, мокроты и кашля, каждый по 5-балльной шкале. Баллы элементов можно сообщать как баллы доменов и суммировать для получения общего балла. В некоторых случаях субъект имеет общий балл по BCSS, составляющий 4 или более, 5 или более, 6 или более, 7 или более, 8 или более, 9 или более, 10 или более, 11 или более, 12 или более, 13 или более, или 14 или более перед лечением антителом к ПЛ33 или его фрагментом. В некоторых случаях субъект имеет оценку 2 или более, 3 или более, 4 или более, или 5 в части, относящейся к кашлю, до лечения антителом к ПЛ33 или его фрагментом. В некоторых вариантах осуществления субъект имеет оценку 2 или более, 3 или более, 4 или более, или 5 в части, относящейся к мокроте, до лечения антителом к ПЛ33 или его фрагментом. В некоторых случаях оценка по BSCC «до лечения» представляет собой среднее из ежедневных баллов, зарегистрированных за 4 недели до лечения антителом к ПЛ33 или его фрагментом, как описано в настоящем документе.

В некоторых случаях ХОБЛ классифицируют, используя балл, полученный с помощью Инструмента для оценки обострений хронического заболевания легких – результат, сообщаемый пациентом. (EXACT-PRO). EXACT-PRO представляет собой инструмент, использующий результат, сообщаемый пациентом (ePRO), из 14 вопросов, разработанный для оценки частоты, тяжести и длительности обострений ХОБЛ (Jones и др., 2011 г.; Leidy и др., 2011 г.). Инструмент разработан для ежедневного заполнения в домашних условиях с использованием портативного электронного устройства. Респондентам предлагается заполнять дневник каждый вечер перед сном и отвечать на вопросы, рассматривая свой опыт в течение «сегодня». Ежедневный общий балл по EXACT-PRO имеет диапазон от 0 до 100 с более высокими показателями, указывающими на более тяжелую форму заболевания. Изменения общего показателя использовали для идентификации

возникновения определяемого с помощью EXACT-PRO проявления обострения и нормализации состояния после него. Для идентификации возникновения проявления и нормализации состояния после него с помощью EXACT-PRO можно получать информацию о частоте и длительности проявления, а также тяжести проявления. В некоторых случаях субъект, подлежащий лечению, имеет показатель EXACT-PRO не ниже 50, не ниже 60, не ниже 70 или не ниже 80 до лечения антителом к IL-33 или его фрагментом, как описано в настоящем документе.

В некоторых случаях ХОБЛ можно классифицировать с помощью Респираторного опросника б-цы Св. Георгия (SGRQ). SGRQ представляет собой вопросник из 50 пунктов, разработанный для оценки состояния здоровья (качества жизни) у пациентов с обструктивными заболеваниями дыхательных путей. Общий балл варьируется от 0 до 100. Оценку по размеру рассчитывают по трем категориям вопросов: симптомы, деятельность и влияние (психо-социальное), а также общий балл. Более низкий балл указывает на лучшее качество жизни (QoL). Первая часть («симптомы») оценивает симптоматику, включая частоту кашля, выработку мокроты, хрипы, одышку и продолжительность и частоту приступов одышки или хрипов. Вторая часть состоит из двух компонентов: «деятельность» и «влияние». В разделе «деятельность» рассматриваются действия, которые вызывают одышку или ограничены из-за одышки. Раздел «влияние» охватывает целый ряд факторов, включая влияние на работоспособность, контролирование состояния здоровья, панику, дискриминацию, потребность в лекарствах, побочные эффекты назначенного лечения, ожидания в отношении здоровья и нарушения в повседневной жизни. Период отзыва опросника составляет предшествующие 4 недели. Психометрическое тестирование продемонстрировало его повторяемость, надежность и подтвержденную правильность. Чувствительность метода была продемонстрирована в клинических испытаниях. Минимальное изменение в 4 единицах («Минимальное клинически важное различие») было установлено как клинически значимое после исследования пациента и врача (Jones COPD 2005 2(1):75-9).

В некоторых случаях ХОБЛ может быть классифицирована на основании оценочного теста ХОБЛ (CAT). CAT - это опросник, который предназначен для пациентов с ХОБЛ для измерения влияния заболевания на качество их жизни. CAT представляет собой заполняемый пациентом опросник из 8 пунктов, в котором оценивается влияние ХОБЛ (кашель, мокрота, одышка, ощущение сжатости грудной клетки) на состояние здоровья. Баллы по CAT варьируются от 0 до 40. Более высокие баллы означают более серьезное

влияние ХОБЛ на жизнь субъекта. В некоторых случаях субъект, подлежащий лечению, имеет оценку по САТ до лечения не ниже 10.

В некоторых случаях ХОБЛ может быть классифицирована с помощью E-RS™:COPD - ePRO, состоящего из 11 вопросов и разработанного для оценки тяжести респираторных симптомов ХОБЛ (Leidy и др., 2014a; Leidy и др., 2014b). E-RS™: COPD представляет собой подгруппу вопросов из EXACT-PRO. E-RS™: COPD был разработан для сбора данных в рамках ежедневной оценки по EXACT-PRO. Суммирование ответов элементов E-RS™:COPD дает общую оценку в диапазоне от 0 до 40, причем более высокие оценки указывают на более тяжелое течение заболевания. Кроме общего показателя можно рассчитывать показатели по категориям симптомов для одышки (5 вопросов; диапазон показателей: от 0 до 17), кашель и мокрота (3 вопроса; диапазон баллов: от 0 до 11) и симптомы грудной клетки (3 вопроса; диапазон баллов: 0 - 12) путем суммирования ответов на вопросы для соответствующей категории. В некоторых случаях субъект, подлежащий лечению, имеет оценку E-RS™: ХОБЛ не ниже 20, не ниже 25, не ниже 30 или не ниже 35. В некоторых случаях субъект, подлежащий лечению, имеет оценку E-RS™: ХОБЛ, относящуюся к кашлю и мокроте, не ниже 6, не ниже 7, не ниже 8, не ниже 9, не ниже 10 или 11. В некоторых случаях субъект, подлежащий лечению, имеет оценку E-RS™: ХОБЛ, относящуюся к симптомам грудной клетки, не ниже 7, не ниже 8, не ниже 9, не ниже 10, не ниже 11 или 12. В некоторых случаях субъект, подлежащий лечению, имеет оценку E-RS™: ХОБЛ, относящуюся к одышке, не ниже 9, не ниже 10, не ниже 11, не ниже 12, не ниже 13, не ниже 14, не ниже 15, не ниже 16 или 17.

В некоторых случаях ХОБЛ у субъекта ассоциируется с хроническим бронхитом. У субъекта с хроническим бронхитом могут быть симптомы бронхита (кашель, выработка слизи/мокроты, усталость, одышка, лихорадка, озноб и/или дискомфорт в груди) в течение периода более 8 недель, более 16 недель, более 32 недель или более 52 недель.

В некоторых случаях субъектом, подлежащим лечению, является курящий в настоящее время курильщик или бывший курильщик. В некоторых случаях история курения у субъекта, подлежащего лечению, составляет 10 или более пачко-лет. Пачко-годы рассчитывают как среднее количество сигарет в день × количество лет/20. Например, 1 пачко-год = 20 сигарет, выкуриваемых в день в течение 1 года или 10 сигарет в день в течение 2 лет.

В некоторых случаях субъект в настоящее время является курильщиком.

В некоторых случаях субъектом является бывший курильщик. «Бывший курильщик» может быть определен как субъект, который не курит в начале терапии и прекратил курение не менее чем за 6 месяцев до начала терапии с намерением бросить курить навсегда.

В некоторых случаях осуществления субъект имеет историю неадекватного ответа или непереносимости других лекарств от ХОБЛ, таких как ингаляционные кортикостероиды (ИКС), бета-агонисты длительного действия (ЛАВА) и/или мускариновые антагонисты длительного действия (ЛАМА), или эти другие лекарства от ХОБЛ могут быть по какой-либо причине нецелесообразными с медицинской точки зрения. В контексте данного документа «неадекватный ответ» на лечение означает, что введение указанного лечения не приводит к кратковременному и/или долгосрочному улучшению одного или нескольких симптомов ХОБЛ, как описано в настоящем документе. В качестве альтернативы, неадекватный ответ может привести к возвращению состояния к средне-тяжелым уровням после прекращения указанного лечения. В некоторых вариантах осуществления ХОБЛ ранее лечили с использованием ИКС и ЛАВА, ИКС и ЛАМА, ЛАВА и ЛАМА или ИКС, ЛАВА и ЛАМА, и было показано, что болезнь не реагирует на указанное лечение. ХОБЛ может быть классифицирована как имеющая неадекватный ответ на лечение, если форма ХОБЛ остается средне-тяжелой, несмотря на лечение, или если субъект испытывает умеренное или средне-тяжелое событие ООХОБЛ после прекращения или завершения курса терапии.

В некоторых случаях субъект, подлежащий лечению, получал или получает курс терапии ИКС, ЛАМА и/или ЛАВА (например, терапию ИКС-ЛАМА, ИКС-ЛАВА, ЛАМА-ЛАВА или ИКС-ЛАМА-ЛАВА, совместно именуемые «поддерживающая ингаляционная терапия для ХОБЛ») до лечения антителами к IL-33 или антителами, как описано в настоящем документе. В некоторых случаях курс терапии начат не менее, чем за 3 месяца до введения первой дозы антитела к IL-33 или варианта такого антитела, как описано в настоящем документе, и может продолжаться по меньшей мере 3 месяца. В некоторых случаях курс терапии начат не менее, чем за 3 месяца до введения первой дозы антитела к IL-33 или варианта такого антитела, как описано в настоящем документе, и продолжается в начале и в ходе лечения упомянутым антителом к IL-33 или вариантом такого антитела.

В контексте данного документа «ингаляционные кортикостероиды (ИКС)» относятся к любому кортикостероидному лечению, назначенному для лечения ХОБЛ с помощью небулайзера, ингалятора или испарителя. ИКС может быть выбран из флутиказона пропионата, десонида и/или беклометазона дипропионата.

В контексте данного документа «агонисты бета-2 адренергических рецепторов длительного действия (LABA)» относятся к любому агонисту бета-адренорецептора с продолжительностью действия приблизительно 12 часов или более. В этом их отличие от бета-агонистов короткого действия (SABA), таких как сальбутамол, которые имеют продолжительность действия примерно 4-6 часов. Примеры LABA включают арформотерол, бамбутерол, кленбутерол, формотерол, сальметерол, протокилол. LABA может быть «ультра-LABA» с продолжительностью действия 24 часа или более, например, индакатерол, олодатерол или вилантерол. LABA можно вводить любым подходящим путем, например, с помощью небулайзера, ингалятора или испарителя.

В контексте данного документа мускариновые антагонисты длительного действия (LAMA) - это антихолинергические средства, которые блокируют активность мускаринового ацетилхолинового рецептора. Примеры LAMA включают бромид тиотропия, бромид гликопиррония и бромид аклидиния. LAMA можно вводить любым подходящим путем, например, с помощью небулайзера, ингалятора или испарителя.

Субъектом с «непереносимостью» к лечению является тот, для кого лечение провоцирует один или несколько побочных эффектов, которые делают продолжение лечения нецелесообразным. Например, аллергические реакции на лечение могут свидетельствовать о непереносимости.

В некоторых случаях ХОБЛ, подлежащий лечению, является средне-тяжелой формой ХОБЛ. В некоторых случаях средне-тяжелая форма ХОБЛ характеризуется:

- Сочетанием с хроническим бронхитом у субъекта,
- Наличие в анамнезе не менее одного, необязательно - не менее двух средних, или не менее одного тяжелого, острого обострения ХОБЛ в течение периода 12 месяцев до лечения;
- Отношение объема форсированного выдоха после бронхолитика за 1 секунду (ОФВ1) к форсированной жизненной емкости легких (ФЖЕЛ) (ОФВ1 после VD /ФЖЕЛ) $< 0,70$ и/или ОФВ1 после VD $> 30\%$ и $< 80\%$ от прогнозируемого нормального значения.
- Средний балл по шкале для оценки одышки, кашля и мокроты (BCSS) > 2 в части, относящейся к кашлю, и/или > 2 в части, относящейся к мокроте.

В некоторых случаях ХОБЛ, подлежащий лечению, характеризуется:

- Наличием в анамнезе не менее двух обострений средней тяжести или не менее одного тяжелого острого обострения ХОБЛ в течение 52 недель до начала лечения;

- Отношением объема форсированного выдоха после бронхолитика за 1 секунду (ОФВ1) к форсированной жизненной емкости легких (ФЖЕЛ) (ОФВ1 после ВД /ФЖЕЛ) $< 0,70$
- ОФВ1 после ВД $> 20\%$ от прогнозируемого нормального значения.
- Оценкой по САТ в размере 10 или более баллов, и каждый из показателей мокроты и кашля до лечения больше или равен 2.

В определенных случаях уровень эозинофилов в крови у субъекта до лечения превышает или равно примерно 300 клеток на мкл или менее 300 клеток на мкл. В некоторых случаях уровень эозинофилов в крови у субъекта до лечения превышает или равно 300 клеток на мкл.

Режимы введения

Настоящее раскрытие относится к схемам дозирования антитела к ПЛ-33 или варианта такого антитела, которые определенным образом эффективны при лечении ХОБЛ. Режим дозирования состоит из одной или нескольких доз контролируемого размера, вводимых в течение всего лечебного периода. Если используется более одной дозы, то дозы разделяются интервалом дозирования. Антитело к ПЛ-33 или вариант такого антитела вводят в терапевтически эффективном количестве. В контексте данного документа «эффективное количество» или «терапевтически эффективное количество» средства, например, фармацевтического состава, содержащего антитело к ПЛ-33, относится к количеству, эффективному в дозировках и в течение необходимых периодов времени для достижения желаемого терапевтического или профилактического результата.

Размер дозы антитела к ПЛ-33 или варианта такого антитела может быть выражен в единицах массы антитела к ПЛ-33 или варианта такого антитела. В некоторых случаях антитело к ПЛ-33 или вариант такого антитела вводят в дозе от примерно 400 до примерно 800 мг, от примерно 450 до примерно 750 мг, от примерно 500 до примерно 700 мг, от примерно 510 до примерно 690 мг, от примерно 520 до примерно 680 мг, от 530 до примерно 670 мг, от примерно 540 до примерно 660 мг, от примерно 550 до примерно 650 мг, от примерно 560 до примерно 640 мг, от примерно 570 до примерно 630 мг, от примерно 580 до примерно 620 мг, от примерно 590 до примерно 630 мг или примерно 600 мг

В некоторых случаях доза составляет 600 мг. В некоторых случаях антитело к ПЛ-33 или вариант такого антитела составляют в рецептуры для подкожной инъекции с концентрацией 150 мг/мл, и таким образом дозу 600 мг вводят путем 4-миллилитровой инъекции. Дозу 600 мг антитела к ПЛ-33 или варианта такого антитела можно вводить в виде двух одновременных доз по 300 мг. В контексте данного документа «одновременные» дозы

относятся к дозам, которые вводят одновременно или последовательно без перерыва или с минимальным периодом времени (например, менее 1 часа, менее 30 минут, менее 15 минут, менее 5 минут) между ними.

В некоторых случаях антитело к ПЛ-33 или вариант такого антитела вводят в дозе от примерно 200 до примерно 400 мг, от примерно 250 до примерно 350 мг, от примерно 260 до примерно 340 мг, от примерно 270 до примерно 330 мг, от примерно 280 до примерно 320 мг, от примерно 290 до примерно 310 мг, от примерно 295 до примерно 305 мг или примерно 300 мг

В некоторых случаях доза составляет 300 мг. В некоторых случаях антитело к ПЛ-33 или вариант такого антитела составляют в рецептуры для подкожной инъекции с концентрацией 150 мг/мл, и таким образом дозу 300 мг вводят путем 2-миллилитровой инъекции. В некоторых случаях дозу 300 мг антитела к ПЛ-33 или варианта такого антитела можно вводить в виде двух одновременных доз по 150 мг. В контексте данного документа «одновременные» дозы относятся к дозам, которые вводят одновременно или последовательно без перерыва или с минимальным периодом времени (например, менее 1 часа, менее 30 минут, менее 15 минут, менее 5 минут) между ними.

В некоторых случаях доза составляет 150 мг. В некоторых случаях антитело к ПЛ-33 или вариант такого антитела составляют в рецептуры для подкожной инъекции с концентрацией 150 мг/мл, и таким образом дозу 150 мг вводят путем инъекции 1 мл.

Размер дозы антитела к ПЛ-33 или варианта такого антитела может быть выражен в единицах концентрации лекарственного средства в плазме, обеспечиваемой дозой, как количество активного соединения, которое подобрано так, чтобы обеспечить концентрацию лекарственного средства в плазме на определенном уровне. Изменяя количество, биодоступность или время/частоту вводимого антитела или варианта такого антитела, квалифицированный специалист может контролировать концентрацию в плазме у субъекта. Поскольку концентрации в плазме варьируются во времени по мере впитывания и клиренса лекарственного средства, они могут быть выражены различными стандартными способами - например, в виде максимума, минимума (впадины) или в зависимости от времени.

В некоторых случаях дозу подбирают таким образом, чтобы обеспечить $C_{max,ss}$ (наблюдаемую максимальную концентрацию в стационарном состоянии) в пределах от примерно 20 до примерно 50 мкг/мл, от примерно 25 до примерно 45 мкг/мл, от примерно 30 до примерно 40 мкг/мл, от примерно 35 до примерно 40 мкг/мл, или примерно 37 мкг/мл. В некоторых случаях $C_{max,ss}$ наблюдается в течение периода дозирования. В данном

контексте «период дозирования» относится к времени между двумя последовательными дозами.

Примеры показывают, что режим дозирования MEDI3506 по 300 мг Q4W или Q8W, согласно прогнозам, достигнет концентраций в сыворотке крови, необходимых для ингибирования сигнальной оси RedIL-33:ST2 и сигнальной оси oxIL-33:RAGE/EGFR, что обеспечит устойчивое, двойное ингибирование сигнального пути (фигуры 16 и 17). Концентрацию в сыворотке MEDI3506 можно измерить (и, следовательно, использовать для определения $C_{\max,ss}$) реагентов на антитела к лекарственным препаратам в подходящем формате анализа для захвата и обнаружения MEDI3506 в биологическом образце (например, крови). В некоторых случаях в анализе может использоваться захват МАВ антителом IgG1 и стабилизированный антиген MEDI3506, помеченный обнаруживаемым маркером. Обнаруживаемый маркер можно определить количественно, чтобы определить концентрацию MEDI3506. В некоторых случаях антиген MEDI3506 (IL-33) может стабилизироваться в восстановленной форме, например, путем мутации одного или более цистеиновых остатков в серин для предотвращения превращения redIL-33 в окисленную форму (oxIL-33) за счет образования дисульфидной связи. Анализы и платформы, подходящие для обнаружения биомаркеров в сыворотке, хорошо известны квалифицированному специалисту.

В некоторых случаях дозу подбирают таким образом, чтобы обеспечить $C_{\max,ss}$ от примерно 10 до примерно 35 мкг/мл, от примерно 15 до примерно 30 мкг/мл, от примерно 15 до примерно 30 мкг/мл, от примерно 15 до примерно 25 мкг/мл, от примерно 15 до примерно 20 мкг/мл или примерно 18,6 мкг/мл.

В некоторых случаях антитело к IL-33 или вариант такого антитела вводят в дозе, выбранной таким образом, чтобы обеспечить область под кривой зависимости концентрации в плазме от времени на протяжении всего периода дозирования (AUC).

В некоторых случаях дозу подбирают таким образом, чтобы получить AUC в размере от примерно 400 до примерно 800 мкг · день/мл, от примерно 500 до примерно 750 мкг · день/мл, от примерно 600 до примерно 700 мкг · день/мл, от примерно 600 до примерно 650 мкг · день/мл, от примерно 600 до примерно 620 мкг · день/мл, от примерно 610 до примерно 620 мкг · день/мл или примерно 616 мкг · день/мл в течение периода дозирования.

В некоторых случаях дозу подбирают таким образом, чтобы получить AUC в размере от примерно 200 до примерно 515 мкг · день/мл, от примерно 250 до примерно 500 мкг · день/мл, от примерно 300 до примерно 450 мкг · день/мл, от примерно 300 до примерно 350 мкг · день/мл или примерно 323 мкг · день/мл в течение периода дозирования.

В некоторых случаях дозу подбирают таким образом, чтобы получить AUC в размере от примерно 100 до примерно 300 мкг · день/мл, от примерно 100 до примерно 250 мкг · день/мл, от примерно 100 до примерно 200 мкг · день/мл, от примерно 150 до примерно 200 мкг · день/мл или примерно 161,5 мкг · день/мл в течение периода дозирования.

Введение антитела к IL-33 или варианта такого антитела выполняют в виде нескольких доз, разделенных интервалом дозирования. В некоторых случаях интервал дозирования составляет 2 недели (14 дней), 3 недели (21 день), 4 недели (28 дней) или 5 недель (35 дней). В некоторых вариантах осуществления интервал дозирования составляет 4 недели (28 дней). В некоторых случаях интервал дозирования составляет примерно 4 недели (т.е. 28 ± 4 дня). В некоторых случаях интервал дозирования составляет примерно 8 недель (т.е. 56 ± 4 дня).

В некоторых случаях дозу можно вводить в течение нескольких дней, например, в виде двух или более частей дозы. В контексте данного документа «часть дозы» представляет собой дробное количество дозы терапевтического препарата, так что общее количество терапевтического препарата, вводимого в частях дозы, равно его содержанию в дозе. Можно использовать любое дробное количество, например, таким образом, что две, три, четыре, пять или более частей дозы содержат одну дозу. В некоторых случаях дозу можно вводить в виде двух или более частей дозы, разделенных периодом 1, 2, 3, 4, 5, или 6 дней. В некоторых случаях дозу можно вводить в виде двух или более частей дозы, разделенных периодом 1, 2 или 3 недели. Части дозы можно вводить в течение двух, трех, четырех или более дней подряд. Части дозы, которые составляют дозу, могут иметь одинаковый размер или могут отличаться по размеру при условии, что их общее количество равно дозе.

Таким образом, в контексте данного документа доза 600 мг с 4-недельным периодом дозирования (Q4W) может быть заменена на 150 мг, вводимые еженедельно (Q1W), 300 мг, вводимые каждые 2 недели (Q2W), или 450 мг вводимые каждые 3 недели (Q3W), все из которых обеспечивают режим дозирования, эквивалентный 600 мг каждые 4 недели. Доза 300 мг с 4-недельным периодом дозирования (Q4W) может быть заменена на 150 мг, вводимые каждые две недели (Q2W) или 75 мг, вводимые еженедельно (Q1W). Доза 300 мг с 8-недельным периодом дозирования (Q8W) может быть заменена на 150 мг, вводимые каждые четыре недели (Q4W) или 75 мг, вводимые каждые две недели (Q2W), или 37,5 мг, вводимые каждую неделю (Q1W).

Когда интервал дозирования выражается числом недель, допустима погрешность, при которой неделя может быть выражена как 7 дней \pm 1 день. В некоторых вариантах осуществления неделя может быть выражена как 7 дней \pm 0,5 дня, 7 дней \pm 0,25 дня или

ровно 7 дней. Если интервал дозирования составляет несколько недель, то можно объединять погрешности каждой недели. Например, в некоторых случаях интервал дозирования составляет 4 недели \pm 4 дня. В некоторых случаях интервал дозирования составляет 4 недели \pm 3 дня. В некоторых вариантах осуществления интервал дозирования составляет 4 недели \pm 2 дня. В некоторых вариантах осуществления интервал дозирования составляет 4 недели \pm 1 день. В некоторых случаях интервал дозирования составляет ровно 4 недели. В некоторых случаях интервал дозирования составляет 8 недель \pm 4 дня. В некоторых случаях интервал дозирования составляет 8 недель \pm 3 дня. В некоторых случаях интервал дозирования составляет 8 недель \pm 2 дня. В некоторых случаях интервал дозирования составляет 8 недель \pm 1 день. В некоторых случаях интервал дозирования составляет ровно 8 недель.

В некоторых случаях антитело к IL-33 или вариант такого антитела вводят во время «периода лечения», который в контексте данного документа относится к периоду, начинающемуся с введения первой дозы и продолжающемуся до тех пор, пока не будет введена окончательная доза антитела к IL-33 или варианта такого антитела. Дата введения первой дозы называется «день 1» «0-ой недели», причем 1-ая неделя начинается через 7 дней, 2-ая неделя начинается через 7 дней и так далее. В некоторых вариантах осуществления период лечения длится 12 недель (т.е. продолжается с 0-ой недели по 12-ую неделю). В некоторых вариантах осуществления период лечения длится 16 недель (т.е. продолжается с 0-ой недели по 15-ую неделю), а интервал дозирования составляет 4 недели, так что в общей сложности вводят 4 дозы (на 0, 4, 8 и 12-ой неделе, соответственно). В некоторых вариантах осуществления период лечения длится 12 недель, а интервал дозирования составляет 4 недели, так что дозы вводят в дни 1 (0-ая неделя), 29 ± 4 (4-ая неделя), 57 ± 4 (8-ая неделя) и 85 ± 4 (12-ая неделя).

В некоторых случаях период лечения длится 12 недель, 14 недель, 16 недель, 18 недель, 20 недель, 22 недели, 24 недели, 26 недель, 28 недель, 30 недель, 32 недели, 34 недели, 36 недель, 38 недель, 40 недель, 42 недели, 44 недели, 46 недель, 48 недель, 50 недель, 52 недели и дольше. В некоторых случаях период лечения длится 52 недели или дольше. В некоторых случаях период лечения длится 48 недель или дольше.

В некоторых случаях антитело к IL-33 или вариант такого антитела вводят по примерно 300 мг Q4W. Примеры показывают, что введение MEDI3506 по 300 мг Q4W по прогнозам приведет к достижению примерно 94% избыточного выведения (взаимодействия с мишенью) в легких. Этот уровень взаимодействия с мишенью потенциально выше, чем прогнозировалось для антитела к IL-33 - итепекимаба, для которого недавнее исследование

фазы II ХОБЛ показало заметное снижение обострений ХОБЛ, а также значительное улучшение ОФВ1 у бывших курильщиков (Rabe и др., 2021 г.). Итепекимаб имеет значительно более длительный период полувыведения по сравнению с MEDI3506 (в US2021/0000949 сообщается, что $t_{1/2}$ итепекимаба, который также известен как SAR440340 и REGN3500, составляет 30 дней - см. [411] в документе).

В некоторых случаях антитело к IL-33 или вариант такого антитела вводят по примерно 300 мг Q8W. Примеры показывают, что введение MEDI3506 по 300 мг Q8W (т.е. с вдвое большим периодом дозирования) по прогнозам обеспечит примерно 83% ингибирование IL 33 при минимальной концентрации в тканях легкого; таким образом, он может обеспечить адекватную эффективность при ХОБЛ с более удобной для пациентов частотой дозирования по сравнению с Q4W.

Таким образом, в некоторых случаях антитело IL-33 или вариант такого антитела вводят в дозе, которая достигает не менее 80%, 85% или 90% взаимодействия с мишенью в легком. В некоторых случаях доза достигает не менее 90% взаимодействия с мишенью в легком. В некоторых случаях доза достигает не менее 91%, 92%, 93% или 94% взаимодействия с мишенью в легком. В некоторых случаях процентное взаимодействия с мишенью достигается при минимальной концентрации.

Маркеры ХОБЛ

В некоторых случаях способы, описанные в настоящем документе, улучшают один или несколько маркеров для ХОБЛ (также называемых «маркерами ХОБЛ»).

Маркеры ХОБЛ включают в себя: годовую частоту обострений ХОБЛ средне-тяжелой формы, время до первого обострения ХОБЛ средне-тяжелой формы, время до первого тяжелого обострения ХОБЛ, ОФВ1, ФЖЕЛ, общий балл по E-RS COPD, балл по SGRQ, балл по CAT.

В некоторых случаях улучшение оценки по E-RS COPD означает, что субъект испытал снижение баллов по CAT более чем на 2 балла («минимальное клинически важное различие» или «МКВР») по сравнению с исходным уровнем.

В некоторых случаях улучшение оценки по CAT означает, что субъект испытал снижение оценки по CAT более чем на 2 балла («минимальное клинически важное различие» или «МКВР») по сравнению с исходным уровнем.

В некоторых случаях улучшение оценки по SGRQ означает, что субъект испытал снижение общего балла по SGRQ более чем на 4 балла («минимальное клинически важное различие» или «МКВР») по сравнению с исходным уровнем.

В некоторых случаях изменение маркера наблюдается после периода лечения. В некоторых случаях наблюдение происходит сразу после периода лечения. В некоторых случаях наблюдение выполняют после дополнительного периода, который начинается непосредственно из периода лечения. Дополнительный период может составлять 1, 2, 3, 4, 5, 6 или более дней. Дополнительный период может составлять 1, 2, 3, 4 и более недель. Дополнительный период может составлять 1, 2, 3, 4 и более месяцев. Дополнительный период может быть такой же длины, что и интервал дозирования, так что дополнительный период следует за окончательной дозой и продолжается до момента времени, когда наступает время для следующей дозы. Период лечения и любой дополнительный период могут называться «периодом воздействия». Некоторые результаты лечения могут быть измерены после периода воздействия, например, изменения в ОФВ₁ до или после ВД или ОФВ₁ i/ФЖЕЛ.

В некоторых случаях дополнительный период составляет 4 недели, а период лечения составляет 8 недель, так что общая продолжительность периода лечения плюс дополнительный период составляет 12 недель. В некоторых вариантах осуществления дополнительный период составляет 4 недели, а период лечения составляет 12 недель, так что общая продолжительность периода лечения плюс дополнительный период составляет 16 недель. В других вариантах осуществления дополнительный период составляет 4 недели, а период лечения составляет 24 недели, так что общая продолжительность периода лечения плюс дополнительный период составляет 28 недель.

Альтернативно или дополнительно, изменение маркера может наблюдаться во время периода лечения. Маркер может наблюдаться в конце периода дозирования, например, первого, второго третьего, четвертого, пятого, шестого, седьмого или дополнительного периода дозирования. В альтернативном случае маркер может наблюдаться или измеряться в конце периода дозирования, например, первого, второго третьего, четвертого, пятого, шестого, седьмого или дополнительного периода дозирования. Маркер может наблюдаться или измеряться до конца периода дозирования, например, первого, второго третьего, четвертого, пятого, шестого, седьмого или дополнительного периода дозирования. Маркер может наблюдаться через два дня после окончания периода дозирования, например, первого, второго третьего, четвертого, пятого, шестого, седьмого или дополнительного периода дозирования. Маркер может наблюдаться два дня до окончания периода дозирования, например, первого, второго третьего, четвертого, пятого, шестого, седьмого или дополнительного периода дозирования. Маркер может наблюдаться через три дня после окончания периода дозирования, например, первого, второго третьего, четвертого,

пятого, шестого, седьмого или дополнительного периода дозирования. Маркер может наблюдаться за три дня до окончания периода дозирования, например, первого, второго, третьего, четвертого, пятого, шестого, седьмого или дополнительного периода дозирования. Маркер может наблюдаться через четыре дня после окончания периода дозирования, например, первого, второго, третьего, четвертого, пятого, шестого, седьмого или дополнительного периода дозирования. Маркер может наблюдаться за четыре дня до окончания периода дозирования, например, первого, второго, третьего, четвертого, пятого, шестого, седьмого или дополнительного периода дозирования. В некоторых вариантах осуществления период лечения составляет 24 недели, а изменение симптома наблюдается в течение 12-ой недели.

Некоторые результаты лечения могут быть измерены на 4-ой, 12-ой, 24-ой или 28-ой, 36-ой или 52-ой неделе, например, изменение в показателях ОФВ₁ до ВД или ОФВ₁ i/ФЖЕЛ.

Лечение антителом к IL-33 или его вариантом, как описано в данном документе, может привести к увеличению объема форсированного выдоха за 1 секунду (ОФВ₁), как определено в настоящем документе, в частности к увеличению, наблюдаемому после периода лечения (и любого дополнительного периода, как определено в настоящем документе) относительно исходного уровня. В некоторых случаях увеличение ОФВ₁ относительно исходного уровня наблюдается на 2-ой, 4-ой, 8-ой, 12-ой, 16-ой, 20-ой, 24-ой, 28-ой, 32-ой, 36-ой или 52-ой неделе. В некоторых случаях увеличение ОФВ₁ относительно исходного уровня наблюдается на 4-ой, 12-ой, 24-ой, 36-ой или 52-ой неделе. В некоторых случаях увеличение ОФВ₁ составляет 5%, 10%, 15%, 20%, 30%, 40%, 50%, 60%, 70%, 80%, 90%, 100% или более 100% от ОФВ₁, наблюдаемого до начала лечения. В некоторых случаях увеличение ОФВ₁ составляет > 70%, > 75% или > 80% от прогнозируемого нормального значения.

В некоторых случаях лечение антителом к IL-33 или его вариантом, как описано в данном документе, приводит к увеличению ОФВ₁/ФЖЕЛ относительно исходного уровня. В некоторых случаях увеличение ОФВ₁/ФЖЕЛ относительно исходного уровня составляет 5%, 10%, 15%, 20%, 30%, 40%, 50%, 60%, 70%, 80%, 90%, 100% или более 100% от показателя ОФВ₁ после ВД/ФЖЕЛ. В некоторых случаях увеличение ОФВ₁/ФЖЕЛ представляет собой увеличение по меньшей мере на 0,1, 0,2, 0,3, 0,4, 0,5, 0,6 или 0,7. В некоторых случаях увеличение ОФВ₁/ФЖЕЛ составляет > 0,70. В некоторых случаях увеличение ОФВ₁/ФЖЕЛ составляет > 0,75, > 0,80, > 0,85, > 0,90, > 0,95 или > 0,99.

В некоторых случаях один или несколько маркеров выбирают из уменьшения частоты, продолжительности или тяжести ООХОБЛ, необязательно частоты, продолжительности

или тяжести среднего или тяжелого ООХОБЛ относительно исходного уровня. В некоторых случаях снижение частоты, продолжительности или тяжести ООХОБЛ относительно исходного уровня наблюдается на 4-ой, 8-ой, 12-ой, 16-ой, 29-ой, 24-ой, 28-ой, 32-ой, 36-ой, 40-ой, 44-ой, 48-ой или 52-ой неделе. В некоторых случаях снижение частоты, продолжительности или тяжести ООХОБЛ относительно исходного уровня наблюдается на 52-ой неделе.

В некоторых случаях лечение антителом к IL-33 или его вариантом, как описано в данном документе, приводит к снижению частоты ООХОБЛ. В некоторых случаях снижение частоты ООХОБЛ представляет собой снижение частоты ООХОБЛ на 5%, 10%, 15%, 20%, 30%, 40%, 50%, 60%, 70%, 80%, 90% или 95% относительно исходного уровня. В некоторых случаях снижение частоты ООХОБЛ происходит в течение 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 11 или 12 месяцев. В некоторых случаях снижение частоты ООХОБЛ происходит в течение 12 месяцев. В некоторых случаях снижение частоты ООХОБЛ является снижением годовой частоты ООХОБЛ. В некоторых случаях снижение частоты ООХОБЛ представляет собой снижение в среднем до одного ООХОБЛ каждые 8 недель, одного ООХОБЛ каждые 16 недель, одного ООХОБЛ каждые 32 недели, одного ООХОБЛ каждые 52 недели или менее одного ООХОБЛ каждые 52 недели.

В некоторых случаях лечение антителом к IL-33 или его вариантом, как описано в данном документе, приводит к уменьшению средней продолжительности ООХОБЛ. В некоторых случаях уменьшение средней продолжительности ООХОБЛ составляет уменьшение средней продолжительности ООХОБЛ на 5%, 10%, 15%, 20%, 30%, 40%, 50%, 60%, 70%, 80%, 90% или 95% относительно исходного уровня. В некоторых случаях уменьшение средней продолжительности ООХОБЛ является уменьшением до средней продолжительности в размере 24 часов или менее.

В некоторых случаях лечение антителом к IL-33 или его вариантом, как описано в данном документе, приводит к снижению тяжести ООХОБЛ. Снижение тяжести может привести к снижению частоты или продолжительности ООХОБЛ в средней и/или тяжелой форме относительно исходного уровня, и это может сопровождаться увеличением частоты или продолжительности ООХОБЛ в легкой форме. Снижение тяжести может привести к снижению относительно исходного уровня частоты или продолжительности ООХОБЛ в тяжелой форме, и это может сопровождаться увеличением частоты или продолжительности ООХОБЛ в средней или легкой форме.

В некоторых случаях один или несколько симптомов выбирают из снижения относительно исходного уровня частоты или продолжительности событий COPDCompEx.

В некоторых случаях снижение частоты или продолжительности COPDCompEx относительно исходного уровня наблюдается на 4-ой, 8-ой, 12-ой, 16-ой, 29-ой, 24-ой, 28-ой, 32-ой, 36-ой, 40-ой, 44-ой, 48-ой или 52-ой неделе.

В некоторых случаях лечение антителом к IL-33 или его вариантом, как описано в данном документе, приводит к снижению частоты событий COPDCompEx. В некоторых случаях снижение частоты событий COPDCompEx представляет собой снижение частоты событий COPDCompEx на 5%, 10%, 15%, 20%, 30%, 40%, 50%, 60%, 70%, 80%, 90% или 95% относительно исходного уровня. В некоторых случаях снижение частоты событий COPDCompEx происходит в течение 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10 или 11 месяцев. В некоторых случаях снижение частоты событий COPDCompEx является снижением годовой частоты событий COPDCompEx. В некоторых случаях снижение частоты событий COPDCompEx представляет собой снижение в среднем до одного события COPDCompEx каждые 8 недель, одного события COPDCompEx каждые 16 недель, одного события COPDCompEx каждые 32 недели, одного события COPDCompEx каждые 52 недели или менее одного события COPDCompEx каждые 52 недели.

В некоторых случаях лечение антителом к IL-33 или его вариантом, как описано в данном документе, приводит к уменьшению средней продолжительности событий COPDCompEx. В некоторых случаях уменьшение средней продолжительности ООХОБЛ составляет уменьшение средней продолжительности событий COPDCompEx на 5%, 10%, 15%, 20%, 30%, 40%, 50%, 60%, 70%, 80%, 90% или 95% относительно исходного уровня. В некоторых случаях уменьшение средней продолжительности событий COPDCompEx является уменьшением до средней продолжительности в размере 24 часов или менее.

В некоторых случаях лечение приводит к снижению объективной частоты приступов кашля в течение 24 часов по сравнению с исходным уровнем. Объективная частота приступов кашля в течение 24 часов может быть измерена с помощью автоматизированного монитора кашля (АСМ), например, VitaloJAK™ (Vitalograph, BuckingHamshire, UK), который устанавливается и носится испытуемым в течение примерно 24 часов и регистрирует частоту приступов кашля. Альтернативно, объективная частота приступов кашля может быть записана с помощью альтернативных средств, например, записи или прямого наблюдения за субъектом, с последующим подведением итога или подсчетом. В некоторых вариантах осуществления снижение объективной частоты кашля составляет снижение на 5%, 10%, 15%, 20%, 30%, 40%, 50%, 60%, 70%, 80%, 90%, 95% или более 95% относительно исходного уровня.

В некоторых случаях лечение приводит к уменьшению использования лекарств, включая использование ингаляторов для купирования приступов, по сравнению с исходным уровнем. Использование ингаляторов для купирования приступов может быть выражено как количество впрысков (т.е. сумма различных ингаляторов для купирования приступов, если применимо), используемых субъектом в течение 24-часового периода. В некоторых случаях использование ингаляторов для купирования приступов выражается как среднее использование за 24-часовой период, т.е. суммарное число использования ингалятора для купирования приступов в течение периода и усредненное по 24 часам, при этом период продолжается дольше или короче 24 часов. В некоторых случаях, снижение использования лекарств при ингаляции для купирования приступов составляет снижение на 5%, 10%, 15%, 20%, 30%, 40%, 50%, 60%, 70%, 80%, 90%, 95% или более 95% относительно исходного уровня.

В некоторых случаях лечение приводит к снижению баллов оценки EXACT-PRO относительно исходного уровня. В некоторых вариантах осуществления снижение составляет 5, 10, 15, 20, 25, 30, 35, 40, 45, 50, 55, 60, 65, 70, 75, 80, 95 или более баллов по шкале EXACT-PRO относительно исходного уровня. В некоторых случаях снижение после лечения происходит от исходного балла в размере 50 или более до балла, составляющего менее 50. В некоторых случаях снижение происходит от исходного балла 60 или более, 70 или более или 80 или более до балла после лечения, составляющего менее 50. В некоторых случаях снижение происходит от исходного балла 50 или более, 60 или более, 70 или более или 80 или более до балла после лечения, составляющего менее 40. В некоторых случаях снижение происходит от исходного балла 40 или более, 60 или более, 70 или более или 80 или более до балла после лечения, составляющего менее 30.

В некоторых случаях лечение приводит к снижению баллов по E-RS™:COPD относительно исходного уровня. В некоторых случаях снижение составляет 5, 10, 15, 20, 25, 30, 35 или более баллов по шкале E-RS™:COPD относительно исходного уровня. В некоторых случаях снижение после лечения происходит от исходного балла в размере 9 или более до балла, составляющего менее 9 в части, относящейся к одышке. В некоторых случаях снижение после лечения происходит от исходного балла в размере 6 или более до балла, составляющего менее 6 в части, относящейся к кашлю и мокроте. В некоторых случаях снижение после лечения происходит от исходного балла в размере 7 или более до балла, составляющего менее 7 в части, относящейся к симптомам грудной клетки.

В некоторых случаях лечение приводит к улучшению оценки по визуальной аналоговой шкале кашля (Cough VAS) относительно исходного уровня. Cough VAS или VAS степени

тяжести кашля включает в себя 100 мм линейную шкалу, на которой субъект отмечает горизонтальную линию от точки 0 мм, обозначающей «отсутствие кашля», и до 100 мм, обозначающей «наихудший кашель», измеряющую субъективную оценку субъектом тяжести симптомов кашля за предыдущие 24 часа (Smith и др., 2006 г.). В некоторых случаях улучшение составляет 5%, 10%, 15%, 20%, 30%, 40%, 50%, 60%, 70%, 80%, 90%, 95% или более 95% снижение Cough VAS относительно исходного уровня.

В некоторых случаях лечение приводит к улучшению показателей по шкале одышки, кашля и мокроты (BCSS) относительно исходного уровня. В некоторых случаях улучшение представляет собой снижение общего балла по сравнению с исходным уровнем. В некоторых случаях улучшение общего балла составляет улучшение на 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10 или более чем на 10 баллов. В некоторых случаях улучшение включает в себя снижение балла в части, относящейся к мокроте и/или кашлю, относительно исходного уровня. В некоторых вариантах осуществления улучшение представляет собой снижение балла в части, относящейся к мокроте и/или кашлю, на 2, 3, 4 или 5 баллов. В некоторых случаях улучшение оценки по BCSS включает в себя снижение балла в части, относящейся к мокроте и/или кашлю, с >2 до <2 . В некоторых случаях улучшение оценки BCSS включает в себя снижение оценки в категории мокроты и/или кашля с >2 до <2 .

В некоторых случаях лечение приводит к улучшению оценки согласно опроснику по кашлю и мокроте (CASA-Q) относительно исходного уровня. CASA-Q представляет собой опросник для самостоятельного заполнения, который оценивает кашель и мокроту на основе их частоты, тяжести и влияния на повседневную деятельность в течение предыдущих 7 дней (Crawford и др., 2008 г.; Monz и др., 2010 г.). CASA-Q состоит из четырех разделов: симптомы кашля, влияние кашля, симптомы мокроты и влияние мокроты. Каждый раздел содержит от трех до восьми вопросов, на каждый из которых ответ дается в пяти категориях от «никогда» до «всегда» для частоты и от «несколько» до «сильно/чрезвычайно» для интенсивности. В каждом разделе элементы суммируются и масштабируются, чтобы получить оценку от 0 до 100 баллов, причем более высокий балл связан с меньшим количеством симптомов или меньшим влиянием. В некоторых случаях улучшение представляет собой увеличение баллов в одном или нескольких из четырех разделов относительно исходного уровня. В некоторых случаях оценка в разделе увеличивается на 10, 20, 30, 40, 50, 60, 70, 80 или более баллов относительно исходного уровня.

В некоторых случаях лечение приводит к улучшению оценки согласно респираторному опроснику б-цы Св. Георгия (SGRQ) относительно исходного уровня. SGRQ представляет

собой инструмент ePRO из 50 вопросов, разработанный для измерения состояния здоровья участников с обструктивными заболеваниями дыхательных путей (Jones и др., 1991 г.). Опросник разделен на 2 части: Часть 1 состоит из 8 вопросов, относящихся к тяжести респираторных симптомов за предыдущие 4 недели; Часть 2 состоит из 42 вопросов, относящихся к повседневной деятельности и психосоциальному влиянию респираторного состояния на индивидуума. SGRQ дает общий показатель и показатели по 3 разделам (симптомы, деятельность и влияние). Общий показатель указывает на влияние заболевания на общее состояние здоровья. Этот общий показатель выражают как процентное значение для патологического состояния в целом, при котором 100 процентов указывает на наихудшее возможное состояние здоровья, а 0 указывает на наилучшее возможное состояние здоровья. Подобным образом, показатели в категориях варьируются от 0 до 100, при этом более высокие значения показателей указывают на большую выраженность патологического состояния. На основании эмпирических данных и интервью с пациентами, стало очевидно, что изменение в размере 4 баллов указывает на минимальное клинически важное различие. Конкретные детали алгоритмов оценки предоставлены разработчиком в руководстве пользователя (Jones и Forde, 2009 г.). В некоторых случаях улучшение заключается в снижении оценки по SGRQ на 4 или более баллов относительно исходного уровня. В некоторых вариантах осуществления улучшение представляет собой снижение оценки по SGRQ на 8, 12, 16, 20 или более баллов относительно исходного уровня. В некоторых случаях улучшение заключается в снижении оценки по SGRQ на 5, 10, 20, 30, 40, 50, 60, 70, 80 или более баллов относительно исходного уровня.

В некоторых случаях лечение приводит к уменьшению частоты, продолжительности или тяжести симптомов ХОБЛ, выбранных из одышки, увеличения объема мокроты, изменения цвета мокроты, кашля, хрипа, боли в горле, симптомов простуды (насморк или заложенность носа) и лихорадки без других причин. В некоторых случаях лечение приводит к уменьшению частоты, продолжительности или тяжести симптомов, выбранных из одышки, увеличения объема мокроты и изменения цвета мокроты. В некоторых вариантах осуществления лечение приводит к уменьшению частоты, продолжительности или тяжести симптома, выбранного от кашля, хрипа, боли в горле, симптомов простуды (насморк или заложенность носа) и лихорадки без других причин.

В некоторых случаях лечение приводит к уменьшению частоты, продолжительности одного или нескольких симптомов хронического бронхита у субъекта, выбранных из кашля, выработки слизи/мокроты, усталости, одышки, лихорадки, ознобов и/или дискомфорта в груди. В некоторых случаях лечение приводит к снижению частоты,

продолжительности или тяжести симптомов хронического бронхита в среднем до одного случая в течение 8 недель, одного случая в течение 16 недель, одного случая в течение 32 недель, одного случая в течение 52 недель или менее одного случая в течение 52 недель.

Антитела к IL-33

Способы лечения, описанные в данном документе, относятся к антителам к IL-33 и их вариантам и фрагментам.

Интерлейкин-33 (IL-33) является членом семейства цитокинов интерлейкина-1 (IL-1), кодируемого геном IL33. IL-33 конститутивно экспрессируется в нескольких типах клеток, включая структурные клетки, такие как гладкие мышцы, эпителиальные и эндотелиальные клетки. В литературных источниках сообщалось, что экспрессия IL-33 также может быть вызвана воспалительными факторами в макрофагах и дендритных клетках. Клеточный стресс, вызванный экологическими триггерами, такими как аллергены, токсины и патогены, и воздействие фармацевтических средств может привести к высвобождению IL-33. Свободный IL-33 образует ассоциат с гетеродимерным рецепторным комплексом IL-33, состоящим из белка подавления онкогенности 2 (ST2) и вспомогательного белка рецептора интерлейкина-1 (IL-1 RAcP) для активации путей AP-1 и NF-κB через адапторный белок первичного ответа миелоидной дифференциации 88 (MyD88) и, возможно, MyD88-адаптерный (Mal) белок. IL-33 стимулирует многочисленные типы клеток, включая врожденные лимфоидные клетки II типа (ILC2), тучные клетки, базофилы, эозинофилы и дендритные клетки, для стимулирования иммунного ответа.

Термины «рецептор интерлейкина 1 (IL1RL1)» и «ST2», взаимозаменяемо используемые в данном документе, относятся к любому нативному ST2 из любого источника позвоночных, включая млекопитающих, таких как приматы (например, люди) и грызуны (например, мыши и крысы), если не указано иное. ST2 также обозначается в данной области техники как DER4, T1 и FIT-1. Термин охватывает «полноразмерный» необработанный ST2, а также любую форму ST2, полученную в результате процессинга в клетке. В данной области техники известны по меньшей мере четыре изоформы ST2, включая растворимую (sST2, также известную как IL 1 RL 1-a) и трансмембранную (ST2L, также известную как IL 1 RL 1-b), которые образуются в результате дифференциальной экспрессии мРНК из двойной промоторной системы, и ST2V и ST2LV, которые образуются в результате альтернативного сплайсинга. Доменная структура ST2L включает три внеклеточных иммуноглобулиноподобных домена C2, трансмембранный домен и цитоплазматический домен рецептора Toll/интерлейкина-1 (TIR). В sST2 отсутствуют трансмембранный и цитоплазматический домены, содержащиеся в ST2L, и он включает

уникальные 9 аминокислот (а.к.). Последовательность С-терминала (см., например, Kakkar и др., *Nat. Rev. Drug Disc.* 40 7: 827-840, 2008). sST2 может функционировать как рецептор-ловушка для ингибирования растворимой формы IL-33. Термин также охватывает встречающиеся в природе варианты ST2, например сплайс-варианты (например, ST2V, в котором отсутствует третий иммуноглобулиновый мотив и который содержит уникальный гидрофобный хвост, и ST2LV, в котором отсутствует трансмембранный домен ST2L) или аллельные варианты (например, варианты, которые характеризуются защитным эффектом в отношении риска развития ХОБЛ или которые обуславливают наличие риска развития ХОБЛ, как описано в данном документе). Аминокислотную последовательность иллюстративного ST2 человека можно найти, например, под номером доступа UniProtKB 001638. ST2 является частью рецептора IL-33 вместе с корецепторным белком IL-1 RAcP. При связывании IL-33 с ST2 и корецептором, представляющим собой вспомогательный белок рецептора интерлейкина-1 (IL-1 RAcP), образуется тройной сигнальный комплекс 1:1:1, способствующий передаче сигнала ниже по сигнальному каскаду (Lingel и др., *Structure* 17(10): 1398-1410, 2009, и Lui и др. *Proc. Nat. Acad. Sci.* 110(37): 14918-14924, 2013).

Предполагается, что антитела или варианты антител, которые специфически связываются и ингибируют компоненты сигнальной оси IL-33/ST2, могут быть полезны для лечения ХОБЛ.

Термин «антитело» используется в самом широком смысле и охватывает различные структуры антител, включая без ограничения моноклональные антитела, поликлональные антитела, мультиспецифичные антитела (например, биспецифичные антитела) и фрагменты антител, при условии, что они проявляют необходимую антигенсвязывающую активность.

В частности, предполагается, что антитела к IL33 или варианты антител, то есть антитела, которые специфически связываются и подавляют/нейтрализуют IL-33, являются эффективными при лечении ХОБЛ. В некоторых случаях антитело может быть моноклональным (MAbs); рекомбинантным; химерным; гуманизированным, таким как с привитым участком определения комплементарности (CDR); человеческим; вариантами антител, включая одноцепочечные; и/или биспецифичным; а также может представлять собой фрагменты, варианты или их производные. Фрагменты антител включают те части антитела, которые связываются с эпитопом на интересующем полипептиде. Примеры таких фрагментов включают фрагменты Fab и F(ab'), генерируемые ферментативным расщеплением полноразмерных антител. Другие связывающие фрагменты включают те, которые получают методиками с использованием рекомбинантной ДНК, такие как

экспрессия рекомбинантных плазмид, содержащих последовательности нуклеиновых кислот, кодирующих переменные участки антител.

Моноклональные антитела могут быть модифицированы для использования в качестве терапевтических средств или диагностики. «Моноклональное антитело» или «состав моноклональных антител» в данном контексте относится к полипептидам, включая антитела, биспецифические антитела и т.д., которые имеют по существу идентичную аминокислотную последовательность или получены из одного и того же генетического источника. Этот термин также включает препараты молекул антител на основе состава с одним видом молекулы. Композиция моноклональных антител демонстрирует одну специфичность связывания и сродство к конкретному эпитопу.

Один случай представляет собой «химерное» антитело, в котором часть тяжелой (H) и/или легкой (L) цепи идентична или гомологична соответствующей последовательности в антителах, полученных из конкретного вида или принадлежащих к определенному классу или подклассу антител, при этом остальная часть цепи(ей) идентична или гомологична соответствующей последовательности в антителах, полученных из другого вида или принадлежащих к другому классу или подклассу антител. Также включены фрагменты таких антител, если они проявляют желаемую биологическую активность. См. патент США № 4816567; Morrison и др., 1985, Proc. Natl. Acad. Sci. 81:6851-55.

В другом случае моноклональное антитело является «гуманизированным» антителом. Методы гуманизации нечеловеческих антител хорошо известны в данной области. См. патент США № 5585089 и № 5693762. Как правило, гуманизированное антитело имеет один или несколько аминокислотных остатков, введенных в него из источника, который не является человеческим. Гуманизация может быть выполнена, например, с использованием методов, описанных в данной области (Jones и др., 1986, Nature 321 :522-25; Riechmann и др., 1998, Nature 332:323-27; Verhoeven и др., 1988, Science 239:1534-36), путем замены по меньшей мере части участка, определяющего комплементарность у грызунов, соответствующими участками человеческого антитела.

Также рассматриваются человеческие антитела и варианты антител (включая фрагменты антител), которые связываются с IL-33. С помощью трансгенных животных (например, мышей), способных продуцировать репертуар человеческих антител при отсутствии эндогенного продуцирования иммуноглобулина, такие антитела получают путем иммунизации полипептидным антигеном (т.е. имеющим по меньшей мере 6 смежных аминокислот), необязательно конъюгированным с носителем. См., например, Jakobovits и др., 1993, Proc. Natl. Acad. Sci. 90:2551-55; Jakobovits и др., 1993, Nature 362:255-58;

Bruggermann и др., 1993, Year in Immuno. 7:33. См. также РСТ заявки № РСТ/US96/05928 и № РСТ/US93/06926. Дополнительные методы описаны в патенте США № 5545807, РСТ заявки № РСТ/US91/245 и № РСТ/GB89/01207, а также в европейских патентах № 54607381 и № 546073A1. Человеческие антитела также могут быть получены экспрессией рекомбинантной ДНК в клетках-хозяевах или экспрессией в гибридомах, как описано в данном документе.

Химерные, CDR-привитые и гуманизированные антитела и/или варианты антител обычно получают рекомбинантными методами. Нуклеиновые кислоты, кодирующие антитела, вводят в клетки-хозяева и экспрессируют с использованием материалов и процедур, описанных в данном документе. В одном случае антитела вырабатываются в клетках-хозяевах млекопитающих, таких как клетки CHO. Моноклональные (например, человеческие) антитела могут быть получены экспрессией рекомбинантной ДНК в клетках-хозяевах или экспрессией в гибридомах, как описано в данном документе.

Антитела и варианты антител (включая фрагменты антител), полезные для использования в настоящих способах, могут содержать: (а) переменный участок тяжелой цепи, содержащий HCDR1, имеющий последовательность, изложенную в SEQ ID NO: 1, VHCDR2, имеющий последовательность SEQ ID NO: 2, VHCDR3, имеющий последовательность SEQ ID NO: 3; и (b) переменный участок легкой цепи VLCDR1, имеющий последовательность SEQ ID NO: 5, VLCDR2, имеющий последовательность SEQ ID NO: 6, и VLCDR3, имеющий последовательность SEQ ID NO: 7.

Для использования в способах, раскрываемых в данном документе, также рассматривается антитело к IL-33 или вариант такого антитела, содержащий (VH)-домен переменного участка тяжелой цепи, который не менее чем на 95%, 90% или 85% идентичен последовательности, изложенной в SEQ ID NO: 4. В некоторых случаях антитело к IL-33 или вариант такого антитела содержит (VL)-домен переменного участка легкой цепи, которой не менее чем на 95%, 90% или 85% идентичен последовательности, изложенной в SEQ ID NO: 8. В некоторых случаях антитело к IL-33 или вариант такого антитела содержит: (а) переменный участок тяжелой цепи (VH), который не менее чем на 95%, 90% или 85% идентичен последовательности, изложенной в SEQ ID NO 4; и (b) переменный участок легкой цепи (VL), который не менее чем на 95%, 90%, 85% идентичен последовательности, изложенной в SEQ ID NO: 8.

В некоторых случаях антитело к IL-33 представляет собой 33_640087_7B, как описано в WO2016/156440, которое включено в настоящий документ ссылкой. 33_640087_7B, также упоминаемый в данной области как MEDI3506, представляет собой антитело к IL-33,

которое с высоким сродством связывается с восстановленной формой IL-33 (redIL-33). 33_640087_7B также ингибирует превращение redIL-33 в окисленную форму (oxIL-33), которая, как было показано, индуцирует сигнализацию через RAGE и индуцирует пролиферацию эпителиальных клеток.

33_640087_7B является примером антитела к IL-33, содержащим: (a) переменный участок тяжелой цепи, содержащий HCDR1, имеющий последовательность, изложенную в SEQ ID NO: 1, VHCDR2, имеющий последовательность SEQ ID NO: 2, VHCDR3, имеющий последовательность SEQ ID NO: 3; и (b) переменный участок легкой цепи VLCDR1, имеющий последовательность SEQ ID NO: 5, VLCDR2, имеющий последовательность SEQ ID NO: 6, и VLCDR3, имеющий последовательность SEQ ID NO: 7.

33_640087_7B также содержит VH-домен, имеющий аминокислотную последовательность, изложенную в SEQ ID NO: 4), и VL-домен, имеющий аминокислотную последовательность, изложенную в SEQ ID NO: 8.

33_640087_7B является антителом IgG1, последовательность полноразмерной легкой цепи и тяжелой цепи 33_640087_7B, включая цепь IgG1, изложена в SEQ ID NOS: 9 и 10, соответственно.

В некоторых случаях вариант антитела к IL-33 или вариант такого антитела имеет те же фармакокинетические (ФК) характеристики у людей, что и у 33_670087_7B.

В частности, антитело к IL-33 или вариант антитела могут иметь похожий или такой же период полувыведения у людей, как и у 33_670087_7B. Антитело к IL-33 или вариант антитела, имеющий похожий или такой же период полувыведения у людей, как и у 33_670087_7B, при введении в дозе 30 мг Q2W, может иметь период полувыведения от примерно 10 до примерно 20 дней, от примерно 12 до примерно 15 дней или примерно 12,7 дней. Антитело к IL-33 или вариант антитела, имеющий похожий или такой же период полувыведения у людей, как и у 33_670087_7B, при введении в дозе 100 мг Q2W, может иметь период полувыведения от примерно 10 до примерно 20 дней, от примерно 12 до примерно 15 дней или примерно 13,2 дней. Антитело к IL-33 или вариант антитела, имеющий похожий или такой же период полувыведения у людей, как и у 33_670087_7B, при введении в дозе 300 мг Q2W, может иметь период полувыведения от примерно 10 до примерно 20 дней, от примерно 12 до примерно 15 дней или примерно 14,8 дней.

В некоторых случаях антитело IL-33 или его вариант могут конкурентно подавлять связывание IL-33 с 33_640087-7B (как описано в WO2016/156440). В WO 2016/156440 раскрыто, что 33_640087-7B связывается с redIL-33 с особенно высоким сродством и

ослабляет как опосредованную ST-2, так и RAGE-зависимую передачу сигнала с участием IL-33. Говорят, что антитело или его вариант конкурентно подавляет связывание эталонного антитела с данным эпитопом, если оно специфически связывается с этим эпитопом до такой степени, что оно блокирует в некоторой степени связывание эталонного антитела с эпитопом. Конкурентное подавление может быть определено с помощью любого способа, известного из уровня техники, например, твердофазных анализов, таких как конкурентные ELISA-анализы, усиленные диссоциацией лантанидные флуоресцентные иммунологические анализы (DELFIА[®], Perkin Elmer) и анализы с использованием связывания радиоактивного лиганда. Например, специалист в данной области техники может определить, конкурирует ли данное антитело или его вариант за связывание с IL-33, используя анализ конкурентного связывания *in vitro*, такой как анализ методом HTRF, описанный в WO 2016/156440, абзацы 881-886, который включен в данный документ ссылкой. Например, специалист в данной области техники может пометить 33_640087-7B донорным флуорофором и смешать несколько концентраций с образцами с фиксированной концентрацией акцепторного флуорофора, меченого redIL-33. Затем можно измерить резонансный перенос энергии флуоресценции между донорным и акцепторным флуорофором в каждом образце, чтобы установить характеристики связывания. Для выявления молекул антитела для конкурентного связывания специалист в данной области техники может сначала смешать разные концентрации тестируемой связывающей молекулы с фиксированной концентрацией меченого антитела 33_640087-7B. Уменьшение сигнала FRET при инкубации смеси с меченым IL-33 по сравнению с таковым в случае положительного контроля, содержащего только меченые антитела, указывает на конкурентное связывание с IL-33. Можно сказать, что антитело или его вариант конкурентно подавляет связывание эталонного антитела с данным эпитопом на по меньшей мере 90%, на по меньшей мере 80%, на по меньшей мере 70%, на по меньшей мере 60% или на по меньшей мере 50%.

В разных случаях антитело к IL-33 или вариант такого антитела выбирают из человеческого антитела, гуманизированного антитела, химерного антитела, моноклонального антитела, рекомбинантного антитела, антигенсвязывающего фрагмента антитела, одноцепочечного антитела, мономерного антитела, диатела, триатела, тетратела, Fab-фрагмента, антитела IgG1, антитела IgG2, антитела IgG3 и антитела IgG4. В некоторых случаях вариант антитела к IL-33 выбирают из группы, состоящей из диатела, триатела, тетратела, фрагмента Fab, однодоменного антитела, ScFv, причем дозу корректируют таким

образом, чтобы сайты связывания были эквимоллярными тем, которые поступают в дозе бивалентных антител.

В некоторых случаях антитело к IL-33 или вариант такого антитела связывается с IL-33, содержащим аминокислотную последовательность SEQ ID NO:11. В разных случаях антитело к IL-33 или вариант такого антитела могут быть способны связываться со зрелой формой полноразмерного белка IL-33, содержащего аминокислотную последовательность SEQ ID NO:11. В разных случаях антитело к IL-33 или вариант такого антитела могут быть способны связываться с белковым фрагментом IL-33, содержащим аминокислоты в положениях 72-270, 79-270, 95-270, 99-270, 107-270, 109-270, 111-270 или 112-270 в последовательности SEQ ID NO:11.

В разных случаях антитело к IL-33 или вариант такого антитела могут быть способны связываться с восстановленной формой (red-IL-33) и/или окисленной формой (ox-IL-33) IL-33. В некоторых случаях антитело к IL-33 или вариант такого антитела могут быть способны предпочтительно связываться с восстановленной формой (red-IL-33) и/или окисленной формой (ox-IL-33) IL-33.

В разных случаях антитело к IL-33 или вариант такого антитела могут представлять собой ингибирующее антитело, способное ингибировать IL-33 или его фрагмент, как определено в данном документе. В разных случаях ингибирующее антитело может быть способно подавлять связывание IL-33 или его фрагмента с рецептором IL-33.

ПРИМЕРЫ

Пример 1 - подтверждение механизма действия антитела к интерлейкину-33 - тозоракимаба: Результаты исследования фазы 1 на здоровых взрослых и участниках с хронической обструктивной болезнью легких

Алармин цитокин интерлейкин (IL)-33 управляет воспалительными и ремоделирующими реакциями после повреждения тканей (Scott I.C. и др. *Sci Rep* 2018;8:3363; Cohen E. и др. *NAT Commun* 2015;6:8327; Murdaca G. и др. *Int J Mol Sci* 2019;20:5856). Избыток IL-33 играет ключевую роль в иницировании и стимулировании хронической обструктивной болезни легких при ХОБЛ (Allinne J. и др. *J Allergy Clin Immunol* 2019;144:1624–37.e10; Schmitz J. и др. *Immunity* 2005;23:479–90). Тозоракимаб (MEDI3506) — это моноклональное антитело иммуноглобулина G1 человека, которое специфически и эффективно нацелено на IL-33. Это первое исследование на людях (NCT03096795) оценивало безопасность, переносимость, фармакокинетику и иммуногенность тозоракимаба. В этом отчете подробно описано доказательство механизма действия тозоракимаба на основании этого исследования.

Способы

Состоящее из трех частей, рандомизированное, слепое, плацебо-контролируемое исследование фазы 1 было проведено в период с 15 мая 2017 года по 30 сентября 2019 года в двух центрах в Великобритании. Во всех когортах участники были рандомизированы 3:1 для получения тозоракимаба:плацебо. В этом отчете представлены данные из частей 1 и 2.

Участники, отвечающие требованиям части 1, с легкой атопией в анамнезе и чувствительностью к домашним пылевым клещам (HDM), получали однократные восходящие дозы (SAD) тозоракимаба или плацебо либо 300 мг внутривенно (IV), либо 1 мг, 3 мг, 10 мг, 30 мг, 100 мг или 300 мг подкожно (SC). Участники, отвечающие требованиям части 2 Мировой инициативы по хронической обструктивной болезни легких (GOLD) ХОБЛ I–II степени, получали многократные восходящие дозы (MAD) тозоракимаба или плацебо по 30 мг, 100 мг или 300 мг SC.

Фармакодинамику (ФД) оценивали в качестве исследовательских результатов. Взаимодействие с мишенью измеряли с помощью ультра-селективных анализов на формы IL-33 в сыворотке крови (все когорты) и в образцах жидкости слизистой оболочки (MLF) местных дыхательных путей носа путем неинвазивной назосорбции (когорта MAD). Также были измерены уровни sST2 в сыворотке крови. После провокационной пробы IL-33 измеряли гамма интерферон (IFN- γ) ex vivo с помощью анализов цельной крови (когорты SAD). Мультиплексные иммуноанализы (Meso Scale Discovery) использовали для изучения ФД действия тозоракимаба на воспалительные медиаторы (когорта MAD). Уровни эозинофилов измеряли в цельной крови (когорта MAD).

Результаты

Исходные демографические данные пациентов были следующими:

	Когорты SAD (n=56)		Когорты MAD (n = 24)		Японская когорта (n = 8)	
	Тозо n = 42	Плацебо n = 14	Тозо n = 18	Плацебо n = 6	Тозо n = 6	Плацебо n = 2
Мужской пол, n (%)	41 (97,6)	14 (100,0)	10 (55,6)	5 (83,3)	6 (100,0)	2 (100,0)
Возраст, годы, среднее значение (SD)	37,2 (8,9)	37,6 (9,7)	64,2 (5,6)	66,2 (4,1)	32,2 (9,6)	31,5 (9,2)
Раса, n (%)						

Монголоидная	6 (14,3)	3 (21,4)	0 (0,0)	0 (0,0)	6 (100,0)	2 (100,0)
Негроидная или афроамериканская	1 (2,4)	1 (7,1)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)
Белая	30 (71,4)	8 (57,1)	18 (100,0)	6 (100,0)	0 (0,0)	0 (0,0)
Другие	5 (11,9)	1 (7,1)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)
Индекс массы тела, кг/м², среднее значение (SD)	24,7 (2,7)	26,9 (2,4)	28,0 (4,8)	25,6 (4,0)	23,8 (2,4)	21,0 (1,2)

В общей сложности 56 участников были зачислены и рандомизированы в когорты SAD (здоровые взрослые с легкой атопией и чувствительностью к домашнему пылевому клещу (HDM)): 42 в группе, получавшей тозоракимаб, и 14 в группе, получавшей плацебо. 24 пациента были зачислены и рандомизированы в когорты MAD (взрослые с ХОБЛ GOLD степени I-II): 18 в группе, получавшей тозоракимаб, и 6 в группе, получавшей плацебо).

Исследования биомаркеров взаимодействия с мишенью (исследовательская конечная точка)

Взаимодействие тозоракимаба с мишенью было продемонстрировано в сыворотке крови (фигура 1) и жидкости слизистой оболочки местных дыхательных путей носа (фигура 2). В сыворотке крови тозоракимаб повышал уровни комплекса IL-33/тозоракимаб по сравнению с плацебо во всех когортах (фигура 1A [когорта SAD] и 1C [когорта MAD]), тогда как уровни эндогенного комплекса IL-33/sST2 были снижены во всех когортах (фигура 1B [когорта SAD] и 1D [когорта MAD]). Тозоракимаб не оказал значительного влияния на уровни общего SST2 в сыворотке по сравнению с плацебо при любом уровне дозы.

В жидкости слизистой оболочки (MLF) местных дыхательных путей носа тозоракимаб повышал уровни комплекса IL-33/тозоракимаб по сравнению с плацебо (когорта MAD) (фигура 2A) и снижал уровни как восстановленных, так и окисленных форм IL-33 (фигуры 2B и 2C).

Более высокие уровни тозоракимаба в кровообращении коррелируют с более низкими уровнями индуцированного IFN- γ (фигура 3).

Фармакодинамические исследования биомаркеров (исследовательская конечная точка)

Тозоракимаб (300 мг SC) значительно снижал уровни IL-5 и IL-13 в сыворотке крови по сравнению с плацебо (фигуры 4A и 4B). Кроме того, тозоракимаб значительно снижал

уровень эозинофилов в крови (фигура 4С), и эти снижения коррелировали со снижением уровня IL-5 в сыворотке крови (корреляция повторных измерений $[r] = 0,64$; 95% доверительный интервал [ДИ]: 0,23–0,86, $p = 0,0034$) и IL-13 ($r = 0,75$; 95% ДИ: 0,43–0,91, $p = 0,00019$).

Выводы

Эти данные свидетельствуют в пользу механизма взаимодействия с мишени и выявления ФД биомаркеров для тозоракимаба в первом исследовании на людях (NCT03096795) у пациентов с ХОБЛ. Взаимодействие с мишенью было продемонстрировано в системе кровообращения и местно в дыхательных путях с использованием новаторского отбора проб путем назосорбции. Полученные результаты говорят в пользу перехода исследования тозоракимаба в фазу 2 и фазу 3. В настоящее время проводятся исследования фазы 2 (NCT04631016) и фазы 3 (NCT05166889 и NCT05158387) для изучения безопасности и эффективности тозоракимаба в лечении ХОБЛ.

Пример 2 — рандомизированное двойное слепое, плацебо-контролируемое исследование фазы II для оценки эффективности, безопасности и переносимости MEDI3506 у участников с хронической обструктивной болезнью легких в средней и тяжелой форме и хроническим бронхитом (FRONTIER 4)

В настоящем примере описывается рандомизированное двойное слепое, плацебо-контролируемое, параллельное групповое исследование фазы 2 с целью оценки эффективности, безопасности, фармакокинетического анализа и иммуногенности MEDI3506 у взрослых пациентов с ХОБЛ в средней или тяжелой форме, получающих стандартное медикаментозное лечение (двойную или тройную терапию) в качестве поддерживающей терапии. Участники в анамнезе также имеют ≥ 1 острого обострения в средней или тяжелой форме в предыдущие 12 месяцев, находясь при этом на стабильном фоновом лечении, и хронический бронхит с умеренно-тяжелым течением, с активными симптомами, относящимися к мокроте и кашлю.

MEDI3506 (также упоминается в настоящем документе как 33_640087_7B) представляет собой человеческое IgG1 mAb, которое связывается с человеческим IL-33. MEDI3506 связывает полноразмерные и зрелые формы человеческого IL-33 с исключительно высоким сродством и предотвращает связывание IL-33 с растворимыми (SST2) и мембраносвязанными формами ST2 (также известными как IL-1RL1) рецептора.

Несколько клинических и неклинических исследований указывают на ключевую роль сигнальной оси IL-33/ST2 в патогенезе ХОБЛ. Поэтому блокирование этого сигнального пути может принести терапевтическую пользу при ХОБЛ.

Участники должны принимать стабильные дозы двойной терапии (ИКС + LABA или LABA + LAMA) или тройной терапии (ИКС + LABA + LAMA) в течение ≥ 3 месяцев до включения в исследование и должны продолжать это лечение во время исследования. До начала исследования не должно было быть никаких изменений в поддерживающем лечении ХОБЛ после предыдущего обострения.

Участники будут рандомизированы в группы лечения, которые будут получать подкожно по 600 мг MEDI3506 SC (20 mM L-гистидин/L-гистидин-гидрохлорида, 220 mM L-аргинин-гидрохлорида, 0,03% (масс./об.) полисорбата 80, pH 5,5) или такой же объем плацебо (далее вместе именуемые «исследуемые продукты»); в соотношении 1:1 в целом каждые 4 недели (Q4W) в общей сложности 7 доз с окончательной дозой на 24-ой неделе.

Участники будут включены в это исследование в течение не менее 4-недельного периода первичного обследования/вводной фазы, 24-недельного периода вмешательства (или «периода лечения»), в течение которого они получают подкожно 7 доз Q4W, 4-недельного дополнительного периода и 8-недельного периода последующего наблюдения. Схема исследования приведена в таблице 2

Первичный оцениваемый показатель состоит в следующем: Разница между средним изменением и исходным уровнем в ОФВ1 на 12-ой неделе (MEDI3506 – плацебо) будет оценена с использованием модели ковариационного анализа смешанных эффектов повторных измерений для ИТТ популяции. Сюда будут включены все доступные данные по всем посещениям до 12-й недели включительно, независимо от того, прекратил ли участник исследуемое вмешательство или получал лечение для купирования приступов. Модель будет включать фиксированные эффекты для исходного уровня, страты эозинофила, страты фоновой терапии, посещение, исследуемое лечение и исходный уровень в зависимости от посещения, а также зависимость исследуемого лечения от посещения. Неструктурированная ковариационная матрица будет использована для описания корреляций между наблюдениями за участником между посещениями.

Аналогичный подход будет использован для анализа кашля по VAS, BCSS, CASA-Q, SGRQ и лекарственных средств для купирования приступов. Где это возможно, данные могут быть логарифмически преобразованы перед анализом. Изменение объективных параметров кашля и осциллометрических параметров на 12-ой неделе будет проанализировано с помощью ковариационного анализа. Анализ данных о времени до события и годовой частоты событий будет включать доступные данные (до 28-ой недели, где они доступны) для всех участников. Будет проанализировано время до конечных точек событий

Процедуры первичного обследования

Участники должны соответствовать следующим критериям:

1. Участники должны быть от 40 до 75 лет включительно.
2. Участники, которые курят в настоящее время или являются курильщиками в прошлом с историей курения табака ≥ 10 пачко-лет.
3. Участники с действующими прививками против пневмококка и гриппа в соответствии с местными рекомендациями лечения.
4. Участники, которые имеют документированную историю ХОБЛ в течение не менее 1 года.
5. Участники, у которых ОФВ1 после ВД/ФЖЕЛ $< 0,70$, и ОФВ1 после ВД $> 30\%$ и $< 80\%$ от прогнозируемого нормального значения при первичном обследовании. Для оценки этого критерия спирометрия будет проведена централизованно.
6. Участники, у которых врач подтвердил хронический бронхит в анамнезе, определяемый по наличию кашля и мокроты в большинстве дней в течение ≥ 3 мес/год не менее чем за 2-летний период непосредственно перед SV1 (первичным обследованием).
7. Участники, у которых средний балл по BCSS ≥ 2 в категории кашля и ≥ 2 в категории мокроты, оцениваемые в течение 14 дней, предшествующих SV3.
8. Участники, у которых зарегистрирован стабильный режим двойной или тройной терапии в течение ≥ 3 месяцев до включения в исследование; до начала исследования не должно быть никаких изменений в лечении после предыдущего обострения. Двойная терапия состоит из ИКС + LABA или LABA + LAMA, а тройная терапия состоит из ИКС + LABA + LAMA. Как двойная, так и тройная терапия может быть в форме отдельных ингаляторов с фиксированной дозой комбинированных ингаляторов, но может и не быть в форме небулайзера.
9. Участникам, у которых в анамнезе ≥ 1 ООХОБЛ средней или тяжелой степени тяжести, требующие системных кортикостероидов и/или антибиотиков в течение не менее 3 дней (или 1 инъекцию препарата длительного действия), или госпитализацию по причине ООХОБЛ за предыдущие 12 месяцев до первичного обследования.
10. Участники с клинически стабильной формой заболевания и не испытывавшие обострений ХОБЛ в течение 1 месяца до SV1 (первичного обследования) и до дня 1.
11. Индекс массы тела в пределах от 19 до 35 кг/м² (включительно).

Рандомизация и прием лекарственных средств

Рандомизацию выполняют во время посещения 3 в ходе исследования (SV3 - день 1). Участники, которые продолжают соответствовать критериям зачисления, будут рандомизированы в группы лечения, как описано выше. Для определения исходного уровня будут взяты на анализ образцы крови, образцы мочи, будут проведены оценки эффективности и оценки безопасности.

Рандомизация будет стратифицирована по исходному уровню эозинофилов в крови (< 300 клеток/мкл против ≥ 300 клеток/мкл) и фоновым препаратам (ИКС включены против ИКС не включены).

Первое введение исследуемого препарата (IP) происходит во время посещения 3 в ходе исследования (день 1) и включает введение первой дозы исследуемого препарата в период лечения. Введение 600 мг MEDI3506 потребует 2×2 мл подкожных инъекций на дозу. Объем инъекции в группы плацебо будет эквивалентен объему инъекции в группах MEDI3506.

Во время посещения 4 в ходе исследования (день 2) участники возвращаются для проверки соблюдения ими процедур отчетности о самостоятельной оценке эффективности и оценки безопасности. Процедуры приведены в таблице 4.

Второе введение исследуемого препарата будет выполнено во время посещения 6 в ходе исследования (день 29 ± 3).

Третье введение исследуемого препарата будет выполнено во время посещения 7 в ходе исследования (день 57 ± 3).

Четвертое введение исследуемого препарата будет выполнено во время посещения 8 в ходе исследования (день 85 ± 3).

Пятое введение исследуемого препарата будет выполнено во время посещения 9 в ходе исследования (день 113 ± 3).

Шестое введение исследуемого препарата будет выполнено во время посещения 10 в ходе исследования (день 141 ± 3).

Седьмое и последнее введение исследуемого препарата будет выполнено во время посещения 11 в ходе исследования (день 169 ± 3).

Конечные точки

Посещение, связанное с первичной конечной точкой, проводят на 12-ой неделе, как оценивается во время посещения 10 в ходе исследования (день 113 ± 4).

Основным критерием улучшения является изменение от исходного уровня на 12-ой неделе по данным ОФВ₁ до VD. Объем форсированного выдоха за 1 секунду является

подтвержденной и клинически важной конечной точкой в исследованиях ХОБЛ, и этот параметр находит широкое применение в испытаниях, используемых для обоснования регистрации дополнительной терапии в дополнение к текущему стандарту лечения (двойная/тройная терапия) в аналогичной популяции пациентов с хроническим бронхитом (Martinez и др., 2015 г.).

На основе имеющихся данных ожидается, что улучшение показателя ОФВ1, принятого при определении размера выборки, будет достигнуто к 12-ой неделе. Тем не менее, улучшение ОФВ1 считается важным, но не достаточным для удовлетворения неудовлетворенной медицинской потребности в лечении ХОБЛ. Чтобы сделать возможной оценку вторичной конечной точки по COPDCompEx, лечение продолжают после сбора данных для первичной конечной точки с целью сбора данных о дальнейших событиях. Более длительный период исследуемого лечения также позволяет провести исследовательскую оценку влияния лечения на ОФВ1 после 12-ой недели.

Вторичной конечной точкой является COPDCompEx на 28-ой неделе. Изменения в клинике в ОФВ1 до BD также будут оценены на 28-ой неделе.

Образцы крови будут взяты у испытуемых для оценки биомаркеров, имеющих отношение к патологии заболевания и/или механизму действия препарата MEDI3506.

Результаты

Максимальная доза препарата MEDI3506, введенного испытуемому в рамках данного клинического исследования фазы 2, представляет собой подкожную инъекцию 600 мг Q4W. Предполагается, что эта доза будет иметь более низкое воздействие с точки зрения максимальной концентрации в стационарном состоянии ($C_{max,ss}$; примерно в 2,5 раза) и AUC (примерно в 1,6 раза) по сравнению с самой высокой дозой, введенной (т.е. разовой дозой по 300 мг IV MEDI3506) в клиническом исследовании фазы 1 (исследование D9180C00001). Ожидается, что доза 600 мг при подкожной инъекции Q4W будет иметь более высокую $C_{max,ss}$, но тот же AUC по сравнению с самой высокой многократной дозой, введенной (т.е. по 300 мг подкожно Q2W) в том же исследовании (таблица 6).

Характер и тяжесть заболевания в исследуемой популяции не должны существенно влиять на общее воздействие или клиренс. Опубликованные ФК данные для моноклонального антитела, лицензированного для использования в AD, указывают на то, что статус заболевания (т.е. здоровые субъекты против субъектов с AD) не оказал существенного влияния на воздействие или клиренс (Kovalenko и др., 2016 г.). Таким образом, мы ожидаем, что MEDI3506 будет демонстрировать аналогичные профили ФК, как для здоровых субъектов, так и для субъектов с ХОБЛ.

Пример 3 – Критерии выбора дозы для MEDI3506 при лечении ХОБЛ

Для выбора целевой дозы была создана ФК/ФД модель с использованием данных о взаимодействии с мишенью из исследования Ph1 (NCT03096795). Более конкретно, ФК/ФД модель была основана на:

- Количественных данных из фазы 1 о комплексе MEDI3506:IL33 и IL33:ST2 в системной циркуляции. Концентрации обоих комплексов измеряли с использованием запатентованных реагентов для обнаружения IL-33, которые специфически связываются с восстановленной формой IL-33 (redIL-33).
- ФК данные MEDI3506 из фазы 1 (линейная ФК, период полувыведения ($t_{1/2}$) 17 дней)

Для формированного выбора дозы использовали следующую дополнительную доклиническую информацию:

- Сигнальный путь redIL-33:ST2
- Сигнальный путь oxIL-33:RAGE:EGFR

Сигнальный путь redIL-33:ST2

Мышиные модели воспаления дыхательных путей, вызванного *Alternaria alternata* (ALT), были описаны ранее (Kouzaki и др. J. Immunol. 2011, 186: 4375-4387; Bartemes и др., J Immunol, 2012, 188: 1503-1513). Эндогенный IL-33 высвобождается быстро после воздействия ALT и запускает IL-33-зависимую выработку IL-5 в легких. Самцов или самок мышей дикого типа или гуманизированных по IL-33 мышей (6-10 недель) ненадолго анестезировали изофтораном и интраназально вводили либо 25 мкг экстракта ALT (Greer, Ленор, Северная Каролина), либо носитель общим объемом 50 мкл. Мышей внутрибрюшинно обрабатывали, используя MEDI3506 (0,1, 1, 2 или 10 мг/кг), контролем изотипа IgG (NIP228) или носителем (PBS, 10 мл/кг) через 24 часа после интраназального введения ALT. Через 24 часа после провокационной пробы с использованием ALT мышам вводили смертельную дозу анестезии пентобарбиталом натрия перед обескровливанием и сбором бронхоальвеолярной промывочной жидкости (ЖБАЛ). ЖБАЛ собирали путем промывания через трахеальную канюлю. ЖБАЛ центрифугировали, клетки подсчитывали (общее количество клеток с помощью FACS (FacsCALIBER, BD)) и в надосадочной жидкости определяли содержание цитокинов с помощью ELISA (Meso Scale Discovery, Роквилл, Мэриленд). Дифференциальные подсчеты клеток (200 клеток/предметное стекло) осуществляли на цитоспиновых препаратах, окрашенных с помощью Diff-Quik (Fisher Scientific, Великобритания). Все операции проводили в соответствии со стандартами этических принципов и условий содержания животных Министерства внутренних дел Великобритании и на основании соответствующей лицензии проекта. В ЖБАЛ

наблюдалось зависимое от дозы ингибирование IL5 MEDI3506 со значительным подавлением, достигнутым при самой низкой дозе, испытанной в этом исследовании - 0,1 мг/кг. При 3 мг/кг было достигнуто 90% ингибирования, соответствующее среднему системному воздействию сыворотки 20 мкг/мл у мышей. Результаты показаны на фигурах 5 и 6.

Сигнальный путь oxIL-33:RAGE:EGFR

Недавно было обнаружено, что окисленная форма IL-33 (oxIL-33, IL-33ox или IL-33DSB) напрямую ухудшает реакцию восстановления эпителия, снижает дифференцировку и пролиферацию клеток эпителия, а также увеличивает производство слизи и производство связанных с слизистой генов, таких как MUC5AC. Было установлено, что oxIL-33 опосредует патологическое воздействие на эпителий путем связывания и передачи сигнала через комплекс RAGE и EGFR (как описано в WO2021/089563, которая включена в данный документ ссылкой).

Для обоснования выбора дозы использовали следующие концентрации MEDI3506 в отношении сигнального пути oxIL-33:

- Порог для устранения нарушенного заживления царапины, опосредованного oxIL-33

Заживление царапины

Предыдущие эксперименты показали, что oxIL-33 нарушает заживление царапины на эпителии в здоровых бронхиальных эпителиальных клетках человека (фигуры 7A и 7B). Нарушение заживления раны не было устранено при лечении антителами к ST2, что указывает на то, что управление патологическим воздействием происходит по сигнальной оси oxIL-33-RAGE/EGFR. Повреждения в виде царапин были также отмечены в бронхиальных эпителиальных клетках, полученных от субъектов с ХОБЛ (фигура 8).

Концентрацию MEDI3506, необходимую для устранения дисфункции заживления царапины, опосредованной oxIL-33, рассчитывали в клеточных культурах A549.

A549 получали от ATCC и культивировали в среде RPMI GlutaMax с добавлением 1% пенициллина/стрептомицина и 10% FBS. Клетки собирали с использованием аккутазы (РАА, № L1 1-007) и высевали в 96-луночные планшеты по $5 \times 10^5/100$ мкл и инкубировали при 37°C, 5% CO₂ в течение 6-8 часов. Затем лунки дважды промывали 100 мкл PBS перед добавлением 100 мкл истощенной среды (среда RPMI GlutaMax с добавлением 1% пенициллина/стрептомицина) и инкубировали при 37°C, 5% CO₂ в течение 18-24 часов. Используя WoundMaker™ (Essen Bioscience), на клетки наносили царапины, а затем лунки промывали 2x 200 мкл PBS перед добавлением среды RPMI GlutaMax с добавкой 0,1% FBS

(об./об.) и 1% (об./об.) пенициллина/стрептомицина, содержащей указанные стимулирующие средства; одной среды (контроль без стимулирования) с различными концентрациями MEDI3506 или антитела к TSLP, и возвращали в условия 37°C, 5% CO₂. Планшеты помещали в IncucyteZoom для визуализации и анализа заживления ран на период 72 часов. Относительную плотность ран рассчитывали с помощью алгоритма заживления ран в программном обеспечении Incucyte Zoom. На фигуре 9 показано дозозависимое улучшение заживления царапин под воздействием MEDI3506 в клетках A549. Для достижения полного ответа необходимо было обеспечить концентрацию MEDI3506 выше 50,4 пМ (или 7,26 нг/мл). Предполагается, что это эквивалентно концентрации в крови 0,15 мкг/мл (при условии распределения 5% в жидкости эпителиальной выстилки после подкожного введения). В случае антитела к TSLP эффекта обнаружено не было.

Интегративная модель ФК/ФД для взаимодействия с мишенью

Интегрированная модель рорРК /PD была создана на основе клинических данных SAD/MAD/IV MEDI3506 о системном воздействии и взаимодействии с мишенью (TE), полученных в ходе исследования MEDI3506 фазы 1. Используемые данные о TE относились к системному образованию комплекса IL33-MEDI3506 и снижению уровней IL33-ST2 от FTIM.

Популяция и дозы, охваченные в модели, включают:

- здоровых субъектов с легкой атопией после однократных подкожных (SC) доз (от 1 до 300 мг SC) и 300 мг внутривенных (IV)
- пациентов с легкой формой ХОБЛ, получающих многократные дозы по 30, 100 и 300 мг SC

Структура модели имеет четыре определенных отдела и показана на фигуре 10.

Модель РКPD надежно описывает наблюдаемые профили ФК MEDI3506, образование комплексов MEDI3506:IL33 и дозозависимое подавление IL33:ST2 в крови (фигуры 11, 12 и 13). На фигурах 18 и 19 показано другое представление фигур 11 и 13, соответственно. Сплошные линии представляют собой медианы наблюдений. Затененные области представляют собой 95% доверительные интервалы медиан, предсказанных моделью. Пунктирные линии представляют значения LLOQ для тозоракимаба (0,01 нг/мл) и IL-33:SST2 (0,5 пг/мл), соответственно.

Ответ на дозу при подавлении комплекса ST2:IL33 для MEDI3506 в крови в минимуме для схем дозирования Q2W, Q4W и Q6W показан на фигуре 14.

Модель РК/PD для подавления комплекса IL-33/SST2 в крови была дополнительно преобразована, чтобы предсказать подавление IL-33 в ткани легких (допущения:

коэффициент распределения в крови:ткани составляет 14%, и уровни IL-33 в легких в два раза выше, чем в крови).

% подавление IL-33 в легочной ткани в минимуме при частотах дозирования Q4W и Q8W показано на фигуре 15.

Выбор дозы:

Почти 95%-ное подавление мишени в легочной ткани в минимуме прогнозируется при частоте дозирования 300 мг Q4W. Ожидается, что MEDI3506 при 300 мг Q8W достигнет TE в легких более чем 80%, что означает, что устойчивое подавление IL-33 в легких у пациентов может быть достигнуто с использованием более длительного, но более удобного для пациентов интервала дозирования (фигура 15).

На основе данных о ФК в Ph1 и других входных параметров были смоделированы концентрации MEDI3506 в сыворотке крови для 300 мг Q4W и 300 мг Q8W. Согласно прогнозам оба этих режима имеют минимальную концентрацию, необходимую для достижения 60%-ного подавления, которая выше, чем содержание, предсказанное с помощью гуманизированной по IL-33 мышью *Alternaria* модели (фигура 16). *Alternaria* модель является более репрезентативной в случае острого события, вызванного обострениями или вирусными инфекциями. Таким образом, проекция дозы с использованием этого отсечения, вероятно, будет достаточной для достижения эффективной дозы при хронических IL-33-опосредованных заболеваниях человека, таких как ХОБЛ. Кроме того, ожидается, что при обоих режимах минимальные концентрации превышают пороговое значение, определенное с помощью модели царапин, необходимое для подавления патологической сигнализации по сигнальной оси α IL-33:RAGE/EGFR (фигура 17).

Пример 4 - Фаза III, многоцентровое, рандомизированное, двойное слепое, с длительным применением препарата, параллельное групповое, плацебо-контролируемое исследование для оценки эффективности и безопасности двух режимов дозирования MEDI3506 у участников с симптоматической хронической обструктивной болезнью легких (ХОБЛ) с обострением ХОБЛ в анамнезе

Общий план исследования

Целью данного исследования фазы III является оценка эффективности и безопасности режима дозирования MEDI3506 по 300 мг каждые 8 недель (Q8W) и по 300 мг каждые 4 недели (Q4W), вводимых подкожно (SC) у взрослых участников с симптоматической ХОБЛ и ≥ 2 обострений средней тяжести или ≥ 1 тяжелого обострения ХОБЛ в анамнезе в предыдущие 12 месяцев. Участники должны получать оптимизированное лечение

поддерживающей ингаляционной терапией (ИКС/LABA/LAMA тройной терапией или двойной терапией, если тройная терапия не показана или противопоказана) в стабильных дозах в течение не менее 3 месяцев до включения в исследование.

В исследовании будет рандомизировано примерно 1272 участника, стратифицированных по регионам, поддерживающей ингаляционной терапии (двойной против тройной) и статуса курения (текущий против прежнего). В исследовании примут участие бывшие курильщики и курящие в настоящее время. Участники будут продолжать одну и ту же поддерживающую терапию для ХОБЛ на протяжении всего исследования.

Исследование будет состоять из периода первичного обследования продолжительностью не короче 2 недель, 52-недельного периода лечения (с посещениями центров исследования и назначением IP каждые 4 недели) и 8-недельного периода наблюдения после лечения.

Первичные и вторичные цели и конечные точки описаны в следующей таблице:

Цель	Конечная точка/оцениваемый показатель
Первичная	
<p>Оценить влияние двух режимов доз препарата MEDI3506 в качестве дополнения к SoC по сравнению с SoC плюс плацебо на частоту обострений ХОБЛ в средней и тяжелой форме у бывших курильщиков.</p>	<p>Конечная точка: годовая частота обострений ХОБЛ в средней и тяжелой форме. Итоговый показатель: соотношение частот. Популяция: полный набор для анализа, бывшие курильщики. Участники - бывшие курильщики с симптоматической ХОБЛ и обострениями в анамнезе, на оптимизированном лечении с поддерживающей ингаляционной терапией. Интеркуррентные события: лечебная тактика. Все данные, полученные вплоть до недели 52, будут включены независимо от прекращения IP или изменений в поддерживающей ингаляционной терапии. Дополнительный анализ: в ходе лечения ^c.</p>

Цель	Конечная точка/оцениваемый показатель
Ключевая вторичная	
<p>Оценить влияние двух режимов доз препарата MEDI3506 в качестве дополнения к SoC по сравнению с SoC плюс плацебо на частоту обострений ХОБЛ в средней и тяжелой форме у бывших курильщиков и курящих в настоящее время.</p>	<p>Конечная точка: годовая частота обострений ХОБЛ в средней и тяжелой форме. Итоговый показатель: соотношение частот. Популяция: полный набор для анализа, бывшие курильщики и курящие в настоящее время. Участники - бывшие курильщики и курящие в настоящее время с симптоматической ХОБЛ и обострениями в анамнезе на оптимизированном лечении с поддерживающей ингаляционной терапией. Интеркуррентные события: лечебная тактика.</p>
<p>Оценить влияние двух режимов доз препарата MEDI3506 в качестве дополнения к SoC по сравнению с SoC плюс плацебо на время до обострений ХОБЛ в средней и тяжелой форме.</p>	<p>Конечная точка: период времени до первого обострения ХОБЛ в средней и тяжелой форме. Итоговый показатель: отношение рисков. Популяция: полный набор для анализа, бывшие курильщики. Интеркуррентные события: лечебная тактика.</p>
<p>Оценить влияние двух режимов дозирования MEDI3506 в качестве дополнения к SoC по сравнению с SoC плюс плацебо на изменение функции легких до VD.</p>	<p><u>США, ключевая вторичная</u> Конечная точка: изменение относительно исходного уровня в условиях до VD, ОФВ1 (мл) в минимуме до введения препарата дозы на 52-ой неделе. Итоговый показатель: разница между средним изменением и исходным уровнем. Популяция: полный набор для анализа, бывшие курильщики. Интеркуррентные события: лечебная тактика.</p>

Цель	Конечная точка/оцениваемый показатель
	<p><u>Вне США, ключевая вторичная</u></p> <p>Конечная точка: изменение относительно исходного уровня в условиях до ВД, ОФВ1 (мл) в минимуме до введения препарата дозы за период 52-х недель.</p> <p>Итоговый показатель: разница между средним изменением и исходным уровнем.</p> <p>Популяция: полный набор для анализа, бывшие курильщики.</p> <p>Интеркуррентные события: лечебная тактика.</p>
<p>Оценить влияние двух режимов дозирования MEDI3506 в качестве дополнения к SoC по сравнению с SoC плюс плацебо на респираторные симптомы.</p>	<p><u>США, ключевая вторичная</u></p> <p>Конечная точка: доля участников, достигших МКВР в общем бале E-RS:COPD (процент участников со снижением общего балла по E-RS:COPD на ≥ 2 балла по сравнению с исходным уровнем на 52-ой неделе).</p> <p>Итоговый показатель: отношение шансов.</p> <p>Популяция: полный набор для анализа, бывшие курильщики.</p> <p>Интеркуррентные события: составные.</p> <p><u>Вне США, ключевая вторичная</u></p> <p>Конечная точка: изменение общего балла по E-RS:COPD по сравнению с исходным уровнем за период 52-х недель.</p> <p>Итоговый показатель: Разница между средним изменением и исходным уровнем.</p> <p>Популяция: полный набор для анализа, бывшие курильщики.</p> <p>Интеркуррентные события: лечебная тактика.</p>

Цель	Конечная точка/оцениваемый показатель
<p>Оценить влияние двух режимов дозирования MEDI3506 в качестве дополнения к SoC по сравнению с SoC плюс плацебо на состояние здоровья со стороны органов дыхания/качество жизни, связанное со здоровьем.</p>	<p><u>США, ключевая вторичная</u> Конечная точка: доля участников, достигших МКВР в балле по SGRQ (процент участников со снижением общего балла по SGRQ на ≥ 4 балла по сравнению с исходным уровнем на 52-ой неделе). Итоговый показатель: отношение шансов. Популяция: полный набор для анализа, бывшие курильщики. Интеркуррентные события: составные.</p> <p><u>Вне США, ключевая вторичная</u> Конечная точка: изменение общего балла по SGRQ по сравнению с исходным уровнем за период 52-х недель. Итоговый показатель: разница между средним изменением и исходным уровнем. Популяция: полный набор для анализа, бывшие курильщики. Интеркуррентные события: лечебная тактика.</p>
Вторичная	
<p>Оценить влияние двух режимов дозирования MEDI3506 в качестве дополнения к SoC по сравнению с SoC плюс плацебо на тяжелые обострения ХОБЛ.</p>	<p>Время до первого тяжелого обострения ХОБЛ^b. Годовая частота тяжелых обострений ХОБЛ.</p>
<p>Дальнейшая оценка влияния 2 схем дозирования MEDI3506 в качестве дополнения к SoC по сравнению с SoC плюс плацебо на статус ХОБЛ/качество жизни, связанное со здоровьем.</p>	<p>Изменение общего балла по САТ по сравнению с исходным уровнем на 52-ой неделе. Доля участников, достигших МКВР в балле по САТ (процент участников со снижением общего балла по САТ на ≥ 2 пункта по сравнению с исходным уровнем на 52-ой неделе).</p>

Цель	Конечная точка/оцениваемый показатель
<p>Оценить влияние двух схем дозирования MEDI3506 в качестве дополнения к SoC по сравнению с SoC плюс плацебо на общее и связанное с ХОБЛ использование ресурсов здравоохранения (HRU).</p>	<p>Доля участников, имеющих доступ к ≥ 1 типу HRU.</p> <p>Годовая частота госпитализаций.</p> <p>Годовая частота посещений ER/ОСП.</p> <p>Совокупная годовая частота госпитализаций и посещений ER/ОСП.</p> <p>Число дней в больнице, измеряемое суммарным числом дней, проведенных в больнице, общей палате, ОРИТ, ССУ и любом другом HRU, если имеются достаточные данные об этом.</p> <p>Годовая частота незапланированных посещений/исследований/процедур, включая внеплановые посещения в исследовательские центры вследствие ХОБЛ.</p> <p>Частота повторных госпитализаций.</p>
<p>Оценить влияние двух схем дозирования MEDI3506 в качестве дополнения к SoC по сравнению с SoC плюс плацебо на общее и связанное с ХОБЛ ежедневное использование лекарственных препаратов для купирования приступов.</p>	<p>Изменение от исходного уровня (разница в среднем числе впрысков в день) при использовании лекарственных препаратов для купирования приступов в течение 52-х недель.</p>

НЯ = нежелательное явление; BD = бронхолитик; САТ = оценочный тест по ХОБЛ; ССУ = отделение интенсивной терапии; ХОБЛ = хроническая обструктивная болезнь легких; ЭКГ = электрокардиограмма; ОСП = отделение скорой помощи; ER = комната скорой помощи; E-RS:СОРD = оценка респираторных симптомов при ХОБЛ ; ОФВ₁ = объем форсированного выдоха за 1 секунду; HRU = использование ресурсов здравоохранения; ОРИТ = отделение реанимации и интенсивной терапии; IP = исследуемый продукт; МКВР = минимальное клинически важное различие; SGRQ = респираторный опросник б-цы Св. Георгия; SoC = стандартное лечение.

Тип участников и характеристики заболевания

- 1 Документально подтвержденный диагноз ХОБЛ в течение как минимум одного года до включения в исследование.

- 2 ОФВ₁ после ВД/ФЖЕЛ < 0,70 и ОФВ₁ после ВД >20% от прогнозируемого нормального значения (по оценке централизованно проведенной спирометрии при первичном обследовании).
- 3 Документально подтвержденная история ≥ 2 обострений средней тяжести или ≥ 1 тяжелого обострений ХОБЛ в течение 12 месяцев до включения в исследование:
 - (a) Обострение считается средней тяжести, если требуется лечение системными кортикостероидами и/или антибиотиками, и тяжелым, если требуется госпитализация. Примечание: Госпитализация определяется как пребывание пациента ≥ 24 часов в больнице, в зоне наблюдения, отделении неотложной помощи или другом эквивалентном медицинском учреждении в зависимости от страны и системы здравоохранения.
 - (b) Применение системных кортикостероидов при не менее чем одном квалифицируемом обострении.
 - (c) События, при которых применялись только антибиотики, квалифицируются как обострение средней тяжести только в том случае, если антибиотик был специально назначен вследствие ухудшения симптомов ХОБЛ.
 - (d) О предыдущих обострениях должно быть задокументировано, что они имели место, когда участник находился на стабильной двойной или тройной (ИКС/ЛАВА/ЛАМА) поддерживающей ингаляционной терапии ХОБЛ, а не в результате перерыва или прекращения лечения.
 - (e) По крайней мере одно квалифицируемое обострение должно было произойти во время последней стабильной непрерывной терапии до включения в исследование.
- 4 Документированное оптимизированное лечение поддерживающей терапией ХОБЛ (ИКС/ЛАВА/ЛАМА тройной терапией или двойной терапией, если тройная терапия не показана или противопоказана) и в стабильной дозе в течение не менее 3 месяцев до включения в исследование.
- 5 История курения ≥ 10 пачко-лет:
 - (a) Бывшие курильщики будут определяться как участники, которые в настоящее время не курят и прекратили курение ≥ 6 месяцев до первичного обследования с намерением бросить курить навсегда.
 - (b) Курильщики на момент исследования будут определяться как участники, которые в настоящее время курят табак (по крайней мере одна сигарета в день в среднем в течение последних 7 дней) и в настоящее время не участвуют в мероприятиях по прекращению курения.

- (с) Использование электронных сигарет (е-сигарет) не учитываются в числе пачко-лет для получения права на участие.
- 6 Общий балл CAT ≥ 10 с баллом ≥ 2 по каждой из составляющих в части слизи (мокроты) и кашля, как при первичном обследовании, так и при рандомизации.
 - 7 Выполнение не менее 70% ежедневного заполнения PRO в течение всего периода первичного обследования и не менее 50% ежедневного заполнения PRO в 14-дневный период до рандомизации.
 - 8 Соблюдение режима поддерживающей ингаляционной терапии для ХОБЛ не менее чем на 70% (определяемое как прием поддерживающих ингаляционных препаратов для ХОБЛ, запланированных на день) в течение всего периода первичного обследования.
 - 9 Умение читать и использовать электронные устройства.

Исследуемое лечение

Исследуемые продукты (IP)

Название группы исследования	MEDI3506, 300 мг, Q8W	MEDI3506, 300 мг, Q4W	Плацебо
Название исследуемого лечения	MEDI3506	MEDI3506	Плацебо
Тип	Биологический	Биологический	Плацебо
Форма дозировки	Флакон	Флакон	Флакон
Содержание препарата в стандартной дозе	150 мг/мл	150 мг/мл	Неприменимо
Уровень(ы) дозировки	Поочередно дозировать Q4W по 300 мг MEDI3506 и плацебо	300 мг Q4W	Эквивалентно объему MEDI3506 Q4W
Путь введения	Подкожная инъекция	Подкожная инъекция	Подкожная инъекция
IMP и NIMP	IMP	IMP	NIMP

Организация снабжения	Централизованно предоставляется спонсором	Централизованно предоставляется спонсором	Централизованно предоставляется спонсором
Упаковка и маркировка	Комплекты из одного флакона с идентификационным номером, напечатанным на всех этикетках комплекта (например, на этикетке внешней коробки и этикетке флакона в коробке). Этикетки будут подготовлены в соответствии с GMP и местными нормативными требованиями.	Комплекты из одного флакона с идентификационным номером, напечатанным на всех этикетках комплекта (например, на этикетке внешней коробки и этикетке флакона в коробке). Этикетки будут подготовлены в соответствии с GMP и местными нормативными требованиями.	Комплекты из одного флакона с идентификационным номером, напечатанным на всех этикетках комплекта (например, на этикетке внешней коробки и этикетке флакона в коробке). Этикетки будут подготовлены в соответствии с GMP и местными нормативными требованиями.

Лекарственные препараты для купирования приступов

В ходе исследования при проявлении ухудшения симптомов ХОБЛ можно использовать β_2 -агонисты короткого действия (SABA, например, сальбутамол, альбутерол, тербуталин, левалбутерол), антагонисты мускариновых рецепторов короткого действия (SAMA), комбинацию SABA/SAMA или альтернативный лекарственный препарат для купирования приступов в соответствии с местными стандартами лечения.

Поддерживающая терапия

Стабильная оптимизированная поддерживающая ингаляционная терапия (ИКС/LABA/LAMA тройная терапия или двойная терапия, если тройная терапия не показана или противопоказана). Дозы и режим лечения при любых других поддерживающих терапиях при ХОБЛ (например, ксантины, антибиотики, ингибиторы PDE4 и т.д.) должны быть стабильными в течение 3 месяцев до начала исследования и в течение всего периода исследования.

Оценки эффективности

Оценивание обострений COPD

Для целей протокола обострение ХОБЛ будет определяться как ухудшение обычных симптомов ХОБЛ у участника (например, затрудненное дыхание, объем мокроты, гной в мокроте, кашель, хрипы и другие симптомы и/или результаты, связанные с ХОБЛ), которое выходит за рамки нормальных ежедневных вариаций, с острым началом, длится 2 или более дней (или менее, если ухудшение настолько быстрое и глубокое, что лечащий врач считает, что интенсификация лечения не может быть отложена), и может гарантировать изменение в регулярном приеме лекарств и приводит к любому из следующего:

Применению системных кортикостероидов в течение не менее 3 дней; одна доза депонинъекции (ИМ) кортикостероидов будет считаться эквивалентной 3-дневному курсу системных кортикостероидов.

Применению антибиотиков.

Госпитализации пациента в стационаре по причине ХОБЛ (определяемая как пребывание пациента ≥ 24 часов в больнице, зоне наблюдения, отделении неотложной помощи или другом эквивалентном лечебном учреждении в зависимости от страны и системы здравоохранения).

Приводит к смерти.

Обострение будет считаться **средней** тяжести, если оно требует лечения системными кортикостероидами и/или антибиотиками и не соответствует критериям тяжелой формы события. Обострение будет считаться **тяжелым**, если оно приводит к госпитализации или смерти вследствие ХОБЛ.

Начало обострения определяют как дату начала лечения системными кортикостероидами или антибиотиками или дату поступления в больницу, в зависимости от того, что происходит раньше, а дату окончания определяют как последний день лечения системными кортикостероидами или антибиотиками или выписки из больницы, в зависимости от того, что наступает позже. Одноразовая инъекционная доза пролонгированного действия кортикостероидов будет считаться эквивалентной 3-дневному курсу системных кортикостероидов. Соответственно, соответствующая дата прекращения лечения будет определена как дата введения плюс 2 дня.

Спирометрия (оценки до и после бронхолитика)

Всю спирометрию выполняют до введения дозы.

Функция легких (ОФВ₁ и ФЖЕЛ) будет измеряться с помощью спирометрии на оборудовании, предоставленного централизованным поставщиком. Спирометрия

проводится исследователем или уполномоченным делегатом в соответствии с рекомендациями Американского торакального общества (ATS)/Европейского респираторного общества (ERS) (Graham и др., 2019 г.).

Ссылки на спирометрию

Использовали уравнения согласно Глобальной инициативе по легочной функции для определения прогнозируемого нормального значения (ПНЗ), которые были предварительно запрограммированы в спирометре (Quanjer и др., 2012 г.).

Объем форсированного выдоха за одну секунду, выраженный в процентах от ПНЗ, рассчитывают следующим образом:

$$ОФВ1\% \text{ от ПНЗ} = (\text{измеренное значение } ОФВ1 / ОФВ1\text{ПНЗ}) \times 100$$

FEF_{25-75%} будет рассчитан с использованием метода, аналогичного расчету ОФВ₁.

Спирометрия после ВД

Конечную точку максимального ВД индуцируют с использованием альбутерола (отмеренная доза 90 мкг) или сальбутамола (отмеренная доза 100 мкг) со спейсерным устройством или без него, с максимальным количеством 4 ингаляции в течение 30 минут ± 15 минут после конечного спирометрического измерения до введения ВД. Спирометрия после ВД будет выполнена через 15-30 минут. Если участник не переносит 4 впрыска альбутерола или сальбутамола, то может быть рассмотрено меньшее число ингаляций по клиническому заключению исследователя.

Результаты, сообщаемые пациентами (PRO)

Участники заполняют следующие PRO, которые выполняются не каждый день, в следующем порядке: SGRQ, CAT, параметры EuroQol-5 в 5-и уровнях (EQ-5D-5L), производительность труда и снижение активности - общее состояние здоровья (WPAI-GH), PGIS и общая оценка динамики состояния пациентом (PGIC). Периодичность оценок см. в SoA (раздел 1.3).

Инструмент для оценки обострений хронического заболевания легких – результат, сообщаемый пациентом (EXACT-PRO)

EXACT-PRO представляет собой инструмент PRO из 14 вопросов, разработанный для оценки частоты, тяжести и длительности обострений ХОБЛ (Jones и др., 2011 г., Leidy и др., 2011 г.). Инструмент разработали для ежедневного заполнения в домашних условиях с использованием портативного электронного устройства. Респондентам предлагается заполнять дневник каждый вечер перед сном и отвечать на вопросы, рассматривая свой опыт в течение «сегодня». Ежедневный общий балл по EXACT-PRO имеет диапазон от 0 до 100 с более высокими показателями, указывающими на более тяжелую форму

заболевания. Изменения общего показателя использовали для идентификации возникновения определяемого с помощью EXACT-PRO проявления обострения и нормализации состояния после него. Для идентификации возникновения проявления и нормализации состояния после него с помощью EXACT-PRO можно получать информацию о частоте и длительности проявления, а также тяжести проявления.

Оценка респираторных симптомов при ХОБЛ (E-RS)

E-RS:COPD представляет собой PRO из 11 вопросов, разработанный для оценки тяжести респираторных симптомов ХОБЛ (Leidy и др., 2014a, Leidy и др., 2014b). E-RS:COPD представляет собой подгруппу вопросов из EXACT-PRO. E-RS:COPD был разработан для сбора данных в рамках ежедневной оценки по EXACT-PRO. Суммирование ответов элементов E-RS:COPD дает общий балл в диапазоне от 0 до 40, причем более высокие баллы указывают на более тяжелое состояние. Кроме общего показателя можно рассчитывать показатели по категориям симптомов для одышки (5 вопросов; диапазон показателей: от 0 до 17), кашель и мокрота (3 вопроса; диапазон баллов: от 0 до 11) и симптомы грудной клетки (3 вопроса; диапазон баллов: от 0 до 12) путем суммирования ответов элементов в соответствующем разделе. Как и в случае общего показателя, более высокие значения баллов в разделах указывают на более тяжелое состояние. Индивидуальное снижение по крайней мере на 2 пункта в общем балле E-RS:COPD считается значимым и будет использоваться для определения пациента, ответившего на лечение (Leidy и др., 2014a).

Шкала оценки дыхания, кашля и мокроты (BCSS)

BCSS представляет собой PRO из трех составляющих (Leidy и др., 2003a, Leidy и др., 2003b), по которой оценивают тяжесть одышки, кашля и мокроты по шкале от 0 до 4. Баллы в каждой составляющей суммируются, чтобы получить общий балл, причем более высокие баллы указывают на более тяжелые симптомы.

Респираторный опросник б-цы Св. Георгия (SGRQ)

SGRQ представляет собой инструмент PRO из 50 вопросов, разработанный для измерения состояния здоровья участников с обструктивными заболеваниями дыхательных путей (Jones и др., 1991 г., Jones и Forde, 2009 г.). Опросник разделен на 2 части: Часть 1 состоит из 8 вопросов, относящихся к тяжести респираторных симптомов за предыдущие 4 недели; Часть 2 состоит из 42 вопросов, относящихся к повседневной деятельности и психосоциальному влиянию респираторного состояния на индивидуума. SGRQ дает общую оценку и оценки по 3-м компонентам (симптомы, деятельность и влияние). Общий показатель указывает на влияние заболевания на общее состояние здоровья. Этот общий

показатель выражают как процентное значение для патологического состояния в целом, при котором 100 процентов указывает на наихудшее возможное состояние здоровья, а 0 указывает на наилучшее возможное состояние здоровья. Аналогичным образом, оценки по компонентам варьируются от 0 до 100, с более высокими баллами, указывающими на большую выраженность патологического состояния. Индивидуальное снижение по крайней мере на 4 балла в общем балле SGRQ считается значимым и будет использоваться для определения пациента, ответившего на лечение. Конкретные детали алгоритмов оценки предоставлены разработчиком в руководстве пользователя (Jones и Forde, 2009 г.).

Оценочный тест для COPD (CAT)

CAT представляет собой PRO из 8 вопросов, разработанный для измерения влияния ХОБЛ на состояние здоровья (Jones и др., 2009 г., Коп и др., 2014 г.). В этом инструменте используются шкалы ответов "семантический дифференциал" с 6 градациями, которые определяются с помощью антонимичных прилагательных для отражения влияния COPD. Содержание включает в себя вопросы, относящиеся к кашлю, мокроте, сдавленности в груди, дыхательной недостаточности при подъеме на возвышения/по лестнице, ограничению деятельности в домашних условиях, уверенности при выходе из дома, сну и энергичности. Ответы на каждый на каждый вопрос дается в пределах от 0 до 5, при этом 0 отражает наименьшее влияние, и 5 отражает наибольшее влияние на состояние здоровья. Общий балл по CAT представляет собой сумму ответов на вопросы в пределах от 0 до 40, где более высокий балл указывает на большее влияние ХОБЛ на состояние здоровья. Индивидуальное снижение по крайней мере на 2 балла в общем балле CAT считается значимым и будет использоваться для определения пациента, ответившего на лечение (Коп и др., 2014 г.).

Параметры EuroQol-5 в 5 уровнях (EQ-5D-5L)

EQ-5D-5L является стандартизированным 5-уровневым инструментом для измерения клинического результата. Применимый к широкому спектру состояний здоровья и лечения, он предоставляет простой описательный профиль и единое значение индекса состояния здоровья. EQ-5D-5L состоит из 2 оценок, описательной системы и визуальной аналоговой шкалы (VAS). Описательная система включает в себя следующие 5 параметров: мобильность, самообслуживание, повседневная деятельность, боль/дискомфорт и тревожность/депрессия. Каждый параметр имеет 5 уровней тяжести: нет проблем, небольшие проблемы, умеренные проблемы, серьезные проблемы и экстремальные проблемы. Значение индекса EQ-5D-5L может быть рассчитано на основе ответов

участников по 5 параметрам и с использованием соответствующего набора значений, который будет дополнительно описан в плане статистического анализа (SAP).

EQ-5D VAS регистрирует самооценку опрашиваемого по вертикальной шкале 20 см, от 0 до 100 с конечными точками, обозначенными как «наилучшее здоровье, которое вы можете себе представить» и «наихудшее здоровье, которое вы можете себе представить», с более высокими баллами, соответствующими лучшему состоянию здоровья. Эта информация используется в качестве количественного показателя здоровья по индивидуальной оценке опрашиваемых.

Опросник по производительности труда и снижению активности (WPAI-GH)

WPAI-GH (версия 2.0) представляет собой инструмент для самостоятельного заполнения, состоящий из 6 вопросов, которые касаются пропусков рабочего времени, выход на работу в период болезни (снижение эффективности во время работы), общей потери производительности труда (пропуски рабочего времени плюс выход на работу в период болезни) и снижения активности. Этот проверяемый инструмент собирает данные за предшествующие 7 дней. Результаты WPAI-GH оцениваются как процентные показатели ухудшения состояния, причем более высокий процент указывает на большее ухудшение и меньшую производительность (Reilly и др., 1993 г.).

Общая оценка тяжести заболевания пациентом (PGIS)

PGIS представляет собой отдельный элемент, предназначенный регистрировать восприятие участниками общей тяжести своих симптомов ХОБЛ на момент завершения исследования, используя 6-балльную шкалу (0 – без симптомов до 5 – очень тяжелые).

Общая оценка динамики состояния пациентом (PGIC)

PGIC представляет собой отдельный элемент, предназначенный регистрировать восприятие участниками изменений общих симптомов ХОБЛ с момента первой дозы IP по 7-балльной шкале (1 - намного лучше, 7 - намного хуже).

Составная конечная точка для обострения ХОБЛ (COPDCompEx)

Составная конечная точка для обострений ХОБЛ (COPDCompEx) является конечной точкой, основанной на комбинации осложнений с ежедневными определенными по PRO событиями и выходом из исследования (Vogelmeier и др., 2020 г.). Ниже приведены определения компонентов COPDCompEx:

Обострение: эпизоды, ведущие к одному или нескольким из следующего: госпитализация, посещение отделения скорой помощи, лечение системными кортикостероидами или лечение антибиотиками.

Ежедневные события PRO: определяются пороговыми и наклонными критериями с использованием следующих переменных PRO: отдельные элементы BCSS и использование лекарственных препаратов неотложной помощи.

Статистическое рассмотрение

Первичная конечная точка

Первичной конечной точкой является ежегодная частота средне-тяжелых обострений. Это будет оцениваться для каждой дозы MEDI3506 по сравнению с плацебо сначала в первичной популяции (бывшие курильщики), а затем в общей популяции нынешних и бывших курильщиков.

Частота средне-тяжелых обострений в каждой группе приема препарата MEDI3506 будет сравниваться с частотой средне-тяжелых обострения в группе плацебо с использованием отрицательного биномиального распределения. Переменной ответа в модели будет количество обострений ХОБЛ, испытываемых участником в течение полного двойного слепого 52-недельного периода лечения. Модель будет включать ковариаты, относящиеся к группе лечения, региону, поддерживающей ингаляционной терапии (тройной или двойной), а также количеству обострений в предыдущем году (1 в сравнении с ≥ 2) в качестве категорических факторов, а ОФВ1% после BD, прогнозируемый при первичном обследовании, и log эозинофилов крови используют в качестве непрерывных ковариатов. Логарифм соответствующего времени наблюдения участника будет использоваться в качестве переменной смещения в модели. Для анализа в общей популяции статус курения также будет включен в качестве ковариата.

Будут представлены оценочный эффект лечения (т.е. соотношение частот каждой дозы препарата MEDI3506 по сравнению с плацебо), соответствующий доверительному интервалу 95% (ДИ) и двухстороннее р-значение для соотношения частот. Кроме того, будет представлена скорректированная модель частоты обострений в каждой группе лечения.

Курс лечения системными кортикостероидами или антибиотиками, начатый в течение 7 дней после окончания предыдущего курса лечения, будет рассматриваться как лечение одного и того же обострения.

Вторичные конечные точки

Анализ для всех вторичных конечных точек будет проводиться в первичной популяции (бывшие курильщики). Аналогичный анализ будет проведен в общей популяции (бывшие и нынешние курильщики).

Период времени до первых обострений ХОБЛ в средней или тяжелой форме

Период времени до первого обострения ХОБЛ в умеренной или тяжелой форме будет проанализировано как ключевая вторичная переменная эффективности для первичной цели изучения того, насколько лечение каждой дозой препарата MEDI3506 задерживает время до первого обострения по сравнению с плацебо. Модель пропорциональных рисков Кокса будет адаптирована к ковариатам, относящимся к группе лечения, региону, поддерживающей ингаляционной терапии, числу обострений в предыдущем году, прогнозируемому при первичном обследовании показателю ОФВ1 после ВД в % и log числа эозинофилов в крови при первичном обследовании. Будут сообщены коэффициенты рисков, 95% ДИ (или CI - доверительный интервал) и р-значения, а также доля участников, принимавших участие в исследовании.

Респираторный опросник б-цы Св. Георгия (SGRQ)

Сравнение изменения общей оценки по SGRQ в течение 52 недель относительно исходного уровня будет проведено для MEDI3506 и плацебо с использованием линейной модели повторных измерений. Зависимая переменная будет представлять собой изменение от исходного уровня в общем балле SGRQ во время посещений согласно протоколу, следующим после исходного уровня до посещения в ходе недели 52. Лечение, посещение, зависимость лечение-посещение, регион, поддерживающая ингаляционная терапия и число обострений в предыдущем году будут использованы как категориальные ковариаты с исходным общим баллом по SGRQ, прогнозируемым ОФВ1 после ВД в % и log числа эозинофилов крови при первичном обследовании в качестве непрерывных ковариатов. Для моделирования корреляции в пределах одного участника будет применена неструктурированная ковариационная матрица. Отличия будут использованы для оценки эффекта лечения при каждом посещении (в том числе на 24-й неделе и 52-й неделе) и в течение 52 недель. Об этом будет сообщено вместе с 2-сторонними 95% ДИ и р-значением.

На неделе 52 будет проведен анализ ответивших на лечение пациентов по общему баллу SGRQ. Ответившие на лечение пациенты - это участники с улучшением (уменьшением) на $\geq 4,0$ баллов по сравнению с исходным уровнем. Участники, прекратившие участие в исследовании по какой-либо причине или имеющие отсутствующие данные на неделе 52, будут классифицироваться как не ответившие на лечение. Логистическая регрессия будет

использована для сравнения групп лечения с лечением, регионом, поддерживающей ингаляционной терапией и числом обострений в предшествующем году в качестве категориальных ковариатов и прогнозируемых ОФВ1 после BD в %, log количества эозинофилов крови и исходного общего показателя SGRQ в качестве непрерывных ковариатов. Для каждого сравнения лечения будут получены р-значения и отношение шансов с 95% ДИ.

Изменение от исходного уровня в E-RS:Общий показатель ХОБЛ

Изменение по сравнению с исходным уровнем в общем балле E-RS:ХОБЛ за 52 недели будет проанализировано с помощью аналогичной модели для изменения от исходного уровня в общем балле SGRQ. Анализы пациентов, отвечающих на лечение, по E RS:COPD на неделе 52, основанные на улучшении (уменьшении) на ≥ 2 пункта по сравнению с исходным уровнем, также будут производиться аналогично анализу пациентов, отвечающих на лечение, согласно SGRQ.

Изменение исходного уровня ОФВ1 до начала дозирования

Изменение от исходного уровня до начала дозирования/ ОФВ1 до BD будет проанализировано с помощью аналогичной модели анализа повторных измерений, что и для изменения от исходного уровня в балле SGRQ, но при этом лечение, посещение, зависимость лечение-посещение, регион, поддерживающая ингаляционная терапия и число обострений в предыдущем году используются как категориальные ковариаты, а исходный показатель ОФВ1 и log количества эозинофилов в крови считаются непрерывными ковариатами. Отличия будут использованы для оценки эффекта лечения при каждом посещении (в том числе на 24-й неделе и 52-й неделе) и в течение 52 недель. Об этом будет сообщено вместе с 2-сторонними 95% ДИ и р-значением.

Другие вторичные конечные точки

Время до первого тяжелого обострения и годовая частота тяжелых обострений будут проанализированы аналогично средним или тяжелым обострениям, как описано выше.

Анализ изменений по сравнению с исходным показателем общего балла CAT и доли участников с уменьшением (улучшением) общего балла CAT на ≥ 2 пункта будет проводиться с использованием методов, аналогичных общему баллу SGRQ.

Список литературы

Ряд публикаций приведен выше для того, чтобы более полно описать и раскрыть изобретение и уровень техники, к которому относится изобретение. Полные цитаты для этих ссылок приведены ниже. Содержание каждой из этих ссылок полностью включено в настоящий документ.

Adeloye D., Chua S., Lee C., Basquill C., Papana A., Theodoratou E. и др. Global and regional estimates of COPD prevalence: Systematic review and meta-analysis. *J Glob Health*. 2015;5(2):020415.

Allinne J., Scott G., Lim W.K., Birchard D., Erjefält J.S., Sandén C. и др. IL-33 blockade affects mediators of persistence and exacerbation in a model of chronic airway inflammation. *J Allergy Clin Immunol*. 2019;144(6):1624-37. e10.

Byers D.E., Alexander-Brett J., Patel A.C., Agapov E., Dang-Vu G., Jin X. и др. Long-term IL-33-producing epithelial progenitor cells in chronic obstructive lung disease. *J Clin Invest*. 2013;123(9):3967-82.

Celli B.R., MacNee W., Force A.E.T. Standards for the diagnosis and treatment of patients with COPD: a summary of the ATS/ERS position paper. *Eur Respir J*. 2004;23(6):932-46.

Donaldson G.C., Seemungal T.A., Bhowmik A., Wedzicha J.A. Relationship between exacerbation frequency and lung function decline in chronic obstructive pulmonary disease. *Thorax*. 2002;57(10):847-52.

EMA. Guideline on Clinical Investigation of Medicinal Products in the Treatment of Chronic Obstructive Pulmonary Disease 2012 [16 июля 2021 г.]. Доступно по адресу: https://www.ema.europa.eu/en/documents/scientific-guideline/guideline-clinical-investigation-medicinal-products-treatment-chronic-obstructive-pulmonary-disease_en.pdf Доступ получен: 16 июля 2021 г.

GOLD. Global strategy for the diagnosis, management, and prevention of chronic obstructive pulmonary disease. 2020 Report 2020 [04 августа 2020 г.]. Доступно по адресу: https://goldcopd.org/wp-content/uploads/2019/12/GOLD-2020-FINAL-ver1.2-03Dec19_WMV.pdf. Доступ получен: 04 августа 2020 г.

Graham B.L., Steenbruggen I., Miller M.R., Barjaktarevic I.Z., Cooper B.G., Hall G.L. и др. Standardization of Spirometry 2019 Update. An Official American Thoracic Society and European Respiratory Society Technical Statement. *Am J Respir Crit Care Med*. 2019;200(8):e70-e88.

Guarascio A.J., Ray S.M., Finch C.K., Self T.H. The clinical and economic burden of chronic obstructive pulmonary disease in the USA. *Clinicoecon Outcomes Res*. 2013;5:235-45.

Hochberg Y. A sharper Bonferroni procedure for multiple tests of significance. *Biometrika*. 1988;75(4):800-2.

Jones P.W., Quirk F.H., Baveystock C.M. The St George's Respiratory Questionnaire. *Respir Med*. 1991;85 Suppl B25-31; discussion 3-7.

Jones P.W., Forde Y. St George's Respiratory Questionnaire Manual. 2009;Version 2.3.

Jones P.W., Harding G., Berry P., Wiklund I., Chen W.H., Kline Leidy N. Development and first validation of the COPD Assessment Test. *Eur Respir J.* 2009;34(3):648-54.

Jones P.W., Chen W.H., Wilcox T.K., Sethi S., Leidy N.K., Group E-PS. Characterizing and quantifying the symptomatic features of COPD exacerbations. *Chest.* 2011;139(6):1388-94.

Kearley J., Silver J.S., Sanden C., Liu Z., Berlin A.A., White N. и др. Cigarette smoke silences innate lymphoid cell function and facilitates an exacerbated type I interleukin-33-dependent response to infection. *Immunity.* 2015;42(3):566-79.

Kemp S.F., Lockey R.F., Simons F.E. World Allergy Organization ad hoc Committee on Epinephrine in A. Epinephrine: the drug of choice for anaphylaxis. A statement of the World Allergy Organization. *Allergy.* 2008;63(8):1061-70.

Kim V., Crapo J., Zhao H., Jones P.W., Silverman E.K., Comellas A. и др. Comparison between an alternative and the classic definition of chronic bronchitis in COPD. *Gene. Ann Am Thorac Soc.* 2015;12(3):332-9.

Kim V., Zhao H., Regan E., Han M.K., Make B.J., Crapo J.D. и др. The St. George's Respiratory Questionnaire Definition of Chronic Bronchitis May Be a Better Predictor of COPD Exacerbations Compared With the Classic Definition. *Chest.* 2019;156(4):685-95.

Kon S.S., Canavan J.L., Jones S.E., Nolan C.M., Clark A.L., Dickson M.J. и др. Minimum clinically important difference for the COPD Assessment Test: a prospective analysis. *Lancet Respir Med.* 2014;2(3):195-203.

Lahousse L., Seys L.J.M., Joos G.F., Franco O.H., Stricker B.H., Brusselle G.G. Epidemiology and impact of chronic bronchitis in chronic obstructive pulmonary disease. *Eur Respir J.* 2017;50(2).

Leidy N.K., Rennard S.I., Schmier J., Jones M.K., Goldman M. The breathlessness, cough, and sputum scale: the development of empirically based guidelines for interpretation. *Chest.* 2003a;124(6):2182-91.

Leidy N.K., Schmier J.K., Jones M.K., Lloyd J., Rocchiccioli K. Evaluating symptoms in chronic obstructive pulmonary disease: validation of the Breathlessness, Cough and Sputum Scale. *Respir Med.* 2003b;97 Suppl AS59-70.

Leidy N.K., Wilcox T.K., Jones P.W., Roberts L., Powers J.H., Sethi S. и др. Standardizing measurement of chronic obstructive pulmonary disease exacerbations. Reliability and validity of a patient-reported diary. *Am J Respir Crit Care Med.* 2011;183(3):323-9.

Leidy N.K., Murray L.T., Monz B.U., Nelsen L., Goldman M., Jones P.W. и др. Measuring respiratory symptoms of COPD: performance of the EXACT- Respiratory Symptoms Tool (E-RS) in three clinical trials. *Respir Res.* 2014a;15124.

Leidy N.K., Sexton C.C., Jones P.W., Notte S.M., Monz B.U., Nelsen L. и др. Measuring respiratory symptoms in clinical trials of COPD: reliability and validity of a daily diary. *Thorax*. 2014b;69(5):443-9.

Leuppi J.D., Schuetz P., Bingisser R., Bodmer M., Briel M., Drescher T. и др. Short-term vs conventional glucocorticoid therapy in acute exacerbations of chronic obstructive pulmonary disease: the REDUCE randomized clinical trial. *JAMA*. 2013;309(21):2223-31.

Mannino D.M., Braman S. The epidemiology and economics of chronic obstructive pulmonary disease. *Proc Am Thorac Soc*. 2007;4(7):502-6.

Miravittles M., Ribera A. Understanding the impact of symptoms on the burden of COPD. *Respir Res*. 2017;18(1):67.

Müllerová H., Maskell J., Meeraus W.H., Galkin D., Albers F.C., Gait C. Characterization of COPD Patients Treated with Inhaled Triple Therapy Containing Inhaled Corticosteroids [ICS], Long-Acting Beta2-Agonists [LABA], and Long-Acting Muscarinic Antagonists [LAMA] in the UK. *Am J Respir Crit Care Med*. 2017;195:A4986.

Mütze T., Glimm E., Schmidli H., Friede T. Group sequential designs with robust semiparametric recurrent event models. *Stat Methods Med Res*. 2019;28(8):2385-403.

Okajima Y., Come C.E., Nardelli P., Sonavane S.K., Yen A., Nath H.P. и др. Luminal Plugging on Chest CT Scan: Association With Lung Function, Quality of Life, and COPD Clinical Phenotypes. *Chest*. 2020;158(1):121-30.

Parikh R.H., Seliger S.L., Christenson R., Gottdiener J.S., Psaty B.M., deFilippi C.R. Soluble ST2 for Prediction of Heart Failure and Cardiovascular Death in an Elderly, Community-Dwelling Population. *J Am Heart Assoc*. 2016;5(8).

Quanjer P.H., Stanojevic S., Cole T.J., Baur X., Hall G.L., Culver B.H. и др. Multi-ethnic reference values for spirometry for the 3-95-yr age range: the global lung function 2012 equations. *Eur Respir J*. 2012;40(6):1324-43.

Rabe K.F., Martinez F.J., Ferguson G.T., Wang C., Singh D., Wedzicha J.A. и др. Triple Inhaled Therapy at Two Glucocorticoid Doses in Moderate-to-Very-Severe COPD. *N Engl J Med*. 2020;383(1):35-48.

Rabe K.F., Celli B.R., Wechsler M.E., Abdulai R.M., Luo X., Boomsma M.M. и др. Safety and efficacy of itepekimab in patients with moderate-to-severe COPD: a genetic association study and randomised, double-blind, phase 2a trial. *Lancet Respir Med*. 2021 г.

Radicioni G., Ceppe A., Ford A.A., Alexis N.E., Barr R.G., Bleecker E.R. и др. Airway mucin MUC5AC and MUC5B concentrations and the initiation and progression of chronic obstructive pulmonary disease: an analysis of the SPIROMICS cohort. *Lancet Respir Med*. 2021 г.

Reilly M.C., Zbrozek A.S., Dukes E.M. The validity and reproducibility of a work productivity and activity impairment instrument. *Pharmacoeconomics*. 1993;4(5):353-65.

Ritchie A.I., Wedzicha J.A. Definition, Causes, Pathogenesis, and Consequences of Chronic Obstructive Pulmonary Disease Exacerbations. *Clin Chest Med*. 2020;41(3):421-38.

Sampson H.A., Munoz-Furlong A., Campbell R.L., Adkinson N.F., Jr., Bock S.A., Branum A. и др. Second symposium on the definition and management of anaphylaxis: summary report--Second National Institute of Allergy and Infectious Disease/Food Allergy and Anaphylaxis Network symposium. *J Allergy Clin Immunol*. 2006;117(2):391-7.

Schmitz J., Owyang A., Oldham E., Song Y., Murphy E., McClanahan T.K. и др. IL-33, an interleukin-1-like cytokine that signals via the IL-1 receptor-related protein ST2 and induces T helper type 2-associated cytokines. *Immunity*. 2005;23(5):479-90.

Seemungal T.A., Donaldson G.C., Paul E.A., Bestall J.C., Jeffries D.J., Wedzicha J.A. Effect of exacerbation on quality of life in patients with chronic obstructive pulmonary disease. *Am J Respir Crit Care Med*. 1998;157(5 Pt 1):1418-22.

Smith D., Helgason H., Sulem P., Bjornsdottir U.S., Lim A.C., Sveinbjornsson G. и др. A rare IL33 loss-of-function mutation reduces blood eosinophil counts and protects from asthma. *PLoS Genet*. 2017;13(3):e1006659.

Soler-Cataluna J.J., Martinez-Garcia M.A., Roman Sanchez P., Salcedo E., Navarro M., Ochando R. Severe acute exacerbations and mortality in patients with chronic obstructive pulmonary disease. *Thorax*. 2005;60(11):925-31.

Stanczak M.A., Sanin D.E., Apostolova P., Nerz G., Lampaki D., Hofmann M. и др. IL-33 expression in response to SARS-CoV-2 correlates with seropositivity in COVID-19 convalescent individuals. *NAT Commun*. 2021;12(1):2133.

Stone A. The application of bespoke spending functions in group-sequential designs and the effect of delayed treatment switching in survival trials. *Pharm Stat*. 2010;9(2):151-61.

Stott-Miller M., Mullerova H., Miller B., Tabberer M., El Baou C., Keeley T. и др. Defining Chronic Mucus Hypersecretion Using the CAT in the SPIROMICS Cohort. *Int J Chron Obstruct Pulmon Dis*. 2020;152467-76.

Toy E.L., Gallagher K.F., Stanley E.L., Swensen A.R., Duh M.S. The economic impact of exacerbations of chronic obstructive pulmonary disease and exacerbation definition: a review. *COPD*. 2010;7(3):214-28.

van Manen J.G., Bindels P.J., Dekker F.W., Bottema B.J., van der Zee J.S., Ijzermans C.J. и др. The influence of COPD on health-related quality of life independent of the influence of comorbidity. *J clin epidemiol*. 2003;56(12):1177-84.

Vestbo J., Papi A., Corradi M., Blazhko V., Montagna I., Francisco C. и др. Single inhaler extrafine triple therapy versus long-acting muscarinic antagonist therapy for chronic obstructive pulmonary disease (TRINITY): a double-blind, parallel group, randomised controlled trial. *Lancet*. 2017;389(10082):1919-29.

Vogelmeier C.F., Fuhlbrigge A., Jauhiainen A., Scheepers L., Bengtsson T., Peterson S. и др. COPDCompEx: A novel composite endpoint for COPD exacerbations to enable faster clinical development. *Respir Med*. 2020;173:106175.

Wedzicha J.A., Seemungal T.A. COPD exacerbations: defining their cause and prevention. *Lancet*. 2007;370(9589):786-96.

Corhay J.L., Vincken W., Schlessler M., Bossuyt P. и Imschoot J. Chronic bronchitis in COPD patients is associated with increased risk of exacerbations: a cross-sectional multicentre study. *Int J Clin Pract* 2013;67(12):1294-301.

Crawford B., Monz B., Hohlfeld J., Roche N., Rubin B., Magnussen H. и др. Development and validation of a cough and sputum assessment questionnaire. *Respir Med* 2008;102(11):1545-55.

de Oca M.M., Halbert R.J., Lopez M.V., Perez-Padilla R., Tálamo C., Moreno D. и др. The chronic bronchitis phenotype in subjects with and without COPD: the PLATINO study. *Eur Respir J* 2012;40(1):28-36.

Jones PW and Forde Y. St George's respiratory questionnaire manual. 2009 г. Version 2.3.

Kim V., Han M.K., Vance G.B., Make B.J., Newell J.D., Hokanson J.E. и др. The chronic bronchitic phenotype of COPD: an analysis of the COPDGene Study. *Chest* 2011;140(3):626-33.

Kim V. и Criner G.J. Chronic bronchitis and chronic obstructive pulmonary disease. *Am J Respir Crit Care Med* 2013;187(3):228-37.

Martinez F.J., Calverley P.M., Goehring U.-M., Brose M., Fabbri L.M., Rabe K.F. Effect of roflumilast on exacerbations in patients with severe chronic obstructive pulmonary disease uncontrolled by combination therapy (REACT): a multicentre randomised controlled trial. *Lancet* 2015;358(9971):857-66.

Monz B.U., Sachs P., McDonald J., Crawford B., Nivens M.C. и Tetzlaff K. Responsiveness of the cough and sputum assessment questionnaire in exacerbations of COPD and chronic bronchitis. *Respir Med* 2010;104(4):534-41.

NIH. Guidelines for the prevention and treatment of opportunistic infections in adults and adolescents with HIV. Доступно по адресу: https://aidsinfo.nih.gov/contentfiles/lvguidelines/adult_oi.pdf. Опубликовано 2019 г. Доступ получен 17 марта 2020 г.

Smith J., Owen E., Earis J. и Woodcock A. Cough in COPD: correlation of objective monitoring with cough challenge and subjective assessments. *Chest* 2006;130(2):379-85.

Woodruff P.G., Barr R.G., Bleecker E., Christenson S.A., Couper D., Curtis J.L. и др. Clinical Significance of Symptoms in Smokers with Preserved Pulmonary Function. *N Engl J Med* 2016;374(19):1811-21.

For standard molecular biology techniques, см. в Sambrook, J., Russel, D.W. *Molecular Cloning, A Laboratory Manual*. 3 изд. 2001 г., Cold Spring Harbor, New York: Cold Spring Harbor Laboratory Press

Последовательности

SEQ NO:	ID	Описание	Последовательность
1.	MEDI3506	VHCDR1 (аминокислота)	SYAMS
2.	MEDI3506	VHCDR2 (аминокислота)	GISAIDQSTYYADSVKG
3.	MEDI3506	VHCDR3 (аминокислота)	QKFMQLWGGGLRYPGY
4.	MEDI3506	VH-домен (аминокислота)	EVQLLESGGGLVQPGGSLRLSCAASGFTF SSYAMSWVRQAPGKGLEWVSGISAIDQS TYYADSVKGRFTISRDN SKNTLYLQMNS LRAEDTAVYYCARQKFMQLWGGGLRYP FGYWGQGMVTVSS
5.	MEDI3506	VLCDR1 (аминокислота)	SGEGMGDKYAA
6.	MEDI3506	VLCDR2 (аминокислота)	RDTKRPS
7.	MEDI3506	VLCDR3 (аминокислота)	GVIQDNTGV
8.	MEDI3506	VL-домен (аминокислота)	SYVLTQPPSVSVSPGQTASITCSGEGMGD KYAAWYQQKPGQSPVLVIYRDTKRPSGI PERFSGSNSGNTATLTISGTQAMDEADYY CGVIQDNTGVFGGGKLTVL
9.	MEDI3506	легкая цепь (аминокислота)	SYVLTQPPSVSVSPGQTASITCSGEGMGD KYAAWYQQKPGQSPVLVIYRDTKRPSGI PERFSGSNSGNTATLTISGTQAMDEADYY CGVIQDNTGVFGGGKLTVLGQPKAAPS VTLFPPSSEELQANKATLVCLISDFYPGA VTVAWKADSSPVKAGVETTPSKQSNK YAASSYLSLTPEQWKSHRSYSCQVTHEG STVEKTVAPTECS

SEQ ID NO:	Описание	Последовательность
10.	MEDI3506 тяжелая цепь (аминокислота)	EVQLLESGGGLVQPGGSLRLSCAASGFTF SSYAMSWVRQAPGKGLEWVSGISAIDQS TYYADSVKGRFTISRDN SKNTLYLQMNS LRAEDTAVYYCARQKFMQLWGGGLRYP FGYWGQGTMTVTVSSASTKGPSVFPLAPS SKSTSGGTAALGCLVKDYFPEPVTVSWN SGALTSGVHTFPAVLQSSGLYSLSSVTV PSSSLGTQTYICNVNHKPSNTKVDKKVEP KSCDKTHTCPPCPAPELLGGPSVFLFPPKP KDTLMISRTPEVTCVVDVSHEDPEVKF NWFYVDGVEVHNAKTKPREEQYNSTYRV VSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKALP APIEKTISKAKGQPREPQVYTLPPSRDEL T KNQVSLTCLVKGFYPSDIAVEWESNGQP ENNYKTTPPVLDSDGSFFLYSKLTVDKSR WQQGNVFSCSVMHEALHNHYTQKSLSL SPGK
11.	Полноразмерный белок IL-33	MKPKMKYSTNKISTAKWKNTASKALCF KLGKSQQKAKEVCPMYFMKLRSGLMIK KEACYFRRETTKRPSLKTGRKHKRHLVL AACQQQSTVECFAFGISGVQKYTRALHD SSITGISPITEYLASLSTYNDQSITFALEDE SYEIYVEDLKKDEKDKVLLSYYESQHP SNESGDGVDGKMLMVTLSPTKDFWLHA NNKEHSVELHKCEKPLPDQAFFVLHNMH SNCVSFECKTDPGVFIGVKDNHLALIKVD SSENLC T ENILFKLSET

ФОРМУЛА ИЗОБРЕТЕНИЯ

1. Способ лечения хронической обструктивной болезни легких (ХОБЛ) у субъекта, включающий введение терапевтически эффективного количества антитела к IL-33 или варианта такого антитела в дозе от примерно 300 до примерно 600 мг с интервалом каждые 4 недели (Q4W) или 8 недель (Q8W), при этом антитело к IL-33 содержит:

а. переменный участок тяжелой цепи, содержащий HCDR1, имеющий последовательность, изложенную в SEQ ID NO: 1, VHCDR2, имеющий последовательность SEQ ID NO: 2, VHCDR3, имеющий последовательность SEQ ID NO: 3, и

б. переменный участок легкой цепи, содержащий VLCDR1, имеющий последовательность SEQ ID NO: 5, VLCDR2, имеющий последовательность SEQ ID NO: 6, и VLCDR3, имеющий последовательность SEQ ID NO: 7.

2. Способ лечения ХОБЛ у субъекта, включающий введение терапевтически эффективного количества антитела к IL-33 или варианта такого антитела в дозе, эффективной для достижения по меньшей мере 80% ингибирования IL-33 в легких или в жидкости эпителиальной выстилки (ELF), при этом антитело к IL-33 содержит:

а. переменный участок тяжелой цепи, содержащий HCDR1, имеющий последовательность, изложенную в SEQ ID NO: 1, VHCDR2, имеющий последовательность SEQ ID NO: 2, VHCDR3, имеющий последовательность SEQ ID NO: 3, и

б. переменный участок легкой цепи, содержащий VLCDR1, имеющий последовательность SEQ ID NO: 5, VLCDR2, имеющий последовательность SEQ ID NO: 6, и VLCDR3, имеющий последовательность SEQ ID NO: 7.

3. Способ согласно п.2, где доза эффективна для достижения не менее чем примерно 90%, необязательно - не менее 95%, подавления IL-33 в легких.

4. Способ согласно п.2 или п. 3, где доза составляет от 300 до примерно 600 мг с интервалом каждые 4 недели (Q4W) или 8 недель (Q8W).

5. Способ согласно любому из предшествующих пунктов, где доза составляет примерно 300 мг Q8W.

6. Способ по любому из п.1-4, где доза составляет примерно 300 мг Q4W.

7. Способ по любому из п.1-4, где доза составляет примерно 600 мг Q4W.

8. Способ согласно любому из предшествующих пунктов, где ХОБЛ у субъекта сочетается с хроническим бронхитом.

9. Способ по любому из предыдущих пунктов, где ХОБЛ представляет собой ХОБЛ со средней формой, ХОБЛ со средне-тяжелой формой или ХОБЛ с тяжелой формой течения заболевания.

10. Способ по любому из предыдущих пунктов, где у субъекта в анамнезе задокументировано не менее одного, необязательно - не менее двух средних или не менее одного тяжелого, острого обострения ХОБЛ (ooХОБЛ) в течение периода 12 месяцев до лечения.

11. Способ по любому из предыдущих пунктов, где перед лечением субъект характеризуется отношением объема форсированного выдоха за 1 секунду (ОФВ₁) после ингаляции бронхолитиком к форсированной жизненной емкости легких (ФЖЕЛ) (ОФВ₁ после бронхолитика (после VD)/ФЖЕЛ) менее ($<$) 0,70.

12. Способ по любому из предыдущих пунктов, где перед лечением субъект характеризуется ОФВ₁ после VD $>$ 20% от прогнозируемого нормального значения.

13. Способ по любому из предыдущих пунктов, где субъектом является курящий в настоящее время курильщик или бывший курильщик.

14. Способ по п.13, где продолжительность периода курения у субъекта составляет не менее 10 пачко-лет.

15. Способ по любому из предыдущих пунктов, где субъект получает поддерживающую ингаляционную терапию для ХОБЛ, включающую агонист бета 2 длительного действия (LABA), антагонист мускариновых рецепторов длительного действия (LAMA) и/или ингаляционный кортикостероид (ИКС).

16. Способ согласно п.15, где поддерживающая ингаляционная терапия включает LABA и LAMA, ИКС и LABA, или ИКС, LABA и LAMA.

17. Способ по любому из предыдущих пунктов, где у субъекта снижается годовая частота обострений ХОБЛ в средне-тяжелой форме.

18. Способ по любому из предыдущих пунктов, где продлевается период времени до первого обострения ХОБЛ в средне-тяжелой форме.

19. Способ по любому из предыдущих пунктов, где увеличивается период времени до первого тяжелого обострения ХОБЛ.

20. Способ по любому из предыдущих пунктов, где у субъекта снижается годовая частота тяжелых обострений ХОБЛ.

21. Способ по любому из предыдущих пунктов, где у субъекта улучшается ОФВ₁ до ингаляции бронхолитиком.

22. Способ по любому из предыдущих пунктов, где у субъекта улучшается оценка согласно одному или нескольким опросникам, выбранным из оценки респираторных симптомов при ХОБЛ (E-RS), респираторного опросника б-цы Св. Георгия (SGRQ), оценочного теста по ХОБЛ (CAT), инструмента для оценки обострений хронического заболевания легких – результат, сообщаемый пациентом (EXACT-PRO), шкалы одышки,

кашля и мокроты (BCSS), параметров EuroQol-5 в 5-уровнях (EQ-5D-5L), опросника по производительности труда и снижению активности (WPAI-GH), общей оценки тяжести заболевания пациентом (PGIS) и общей оценки динамики состояния пациентом (PGIC).

23. Способ по любому из предшествующих пунктов, где доза эффективна для достижения $C_{max,ss}$ в размере от примерно 10 до 35 мкг/мл в ходе периода дозирования.

24. Способ по любому из предшествующих пунктов, где антитело к IL-33 или вариант такого антитела выбирают из: человеческого антитела, гуманизированного антитела, химерного антитела, моноклонального антитела, рекомбинантного антитела, антигенсвязывающего фрагмента антитела, одноцепочечного антитела, мономерного антитела, диатела, триатела, тетраатела, Fab-фрагмента, антитела IgG1, антитела IgG2, антитела IgG3 и антитела IgG4.

25. Способ по любому из предшествующих пунктов, где антитело к IL-33 или вариант такого антитела представляет собой IgG1.

26. Способ по любому из предшествующих пунктов, где антитело к IL-33 или вариант такого антитела является человеческим антителом.

27. Способ по любому из предшествующих пунктов, где антитело к IL-33 или вариант такого антитела содержит VH-домен, который не менее чем на 95%, 90% или 85% идентичен последовательности, изложенной в SEQ ID NO: 4, и домен VL, который не менее чем на 95%, 90% или 85% идентичен последовательности, изложенной в SEQ ID NO: 8.

28. Способ по любому из предшествующих пунктов, где антитело к IL-33 содержит последовательность VH-домена, изложенную в SEQ ID NO:4, и последовательность VL-домена, изложенную в SEQ ID NO:8.

29. Способ по любому из предшествующих пунктов, где антитело к IL-33 содержит последовательность легкой цепи, изложенную в SEQ ID NO:9, и последовательность тяжелой цепи, изложенную в SEQ ID NO:10.

30. Способ по любому из предшествующих пунктов, где вариант антитела к IL-33 имеет те же фармакокинетические (ФК) характеристики, что и у 33_670087_7B, у субъекта-человека.

31. Способ по любому из предшествующих пунктов, где антитело к IL-33 представляет собой 33_670087_7B (MEDI3506).

32. Способ согласно любому из предшествующих пунктов, где введение является подкожным.

33. Метод улучшения маркера хронической обструктивной болезни легких (ХОБЛ) у субъекта, включающий: введение терапевтически эффективного количества антитела к IL-

33 или варианта такого антитела в дозе от примерно 300 до примерно 600 мг с интервалом каждые 4 недели (Q4W) или 8 недель (Q8W), при этом антитело к IL-33 содержит:

а. вариабельный участок тяжелой цепи, содержащий HCDR1, имеющий последовательность, изложенную в SEQ ID NO:1, VHCDR2, имеющий последовательность SEQ ID NO: 2, VHCDR3, имеющую последовательность под SEQ ID NO: 3, и

б. вариабельный участок легкой цепи, содержащий VLCDR1, имеющий последовательность SEQ ID NO: 5, VLCDR2, имеющий последовательность SEQ ID NO: 6, и VLCDR3, имеющий последовательность SEQ ID NO: 7,

При этом маркер выбирают из: годовой частоты обострений ХОБЛ средне-тяжелой или тяжелой формы, времени до первого обострения ХОБЛ в средне-тяжелой или тяжелой форме, ОФВ₁ - объема форсированного выдоха за 1 секунду (ОФВ₁), отношения ОФВ₁ к форсированной жизненной емкости легких (ФЖЕЛ) (ОФВ₁/ФЖЕЛ) или баллов по шкале одышки, кашля и мокроты (BCSS), оценочного теста по ХОБЛ (CAT) и баллов согласно респираторному опроснику б-цы Св. Георгия (SGRQ).

34. Способ по п.33, где улучшение маркера происходит относительно исходного уровня.

35. Способ по любому из предшествующих пунктов, где антитело к IL-33 или вариант такого антитела вводят в течение периода не короче 12 недель.

36. Способ по любому из предшествующих пунктов, где антитело к IL-33 или вариант такого антитела вводят в течение периода не короче 24 недель.

37. Способ по любому из предшествующих пунктов, где антитело к IL-33 или вариант такого антитела вводят в течение периода не короче 52 недель.

38. Антитело к IL-33 или вариант такого антитела, охарактеризованное в любом из предшествующих пунктов, для применения в способе лечения ХОБЛ, где способ является таким, как способы, охарактеризованные в любом из предшествующих пунктов.

39. Применение антитела к IL-33 или варианта такого антитела, охарактеризованного в любом из пп. 1-38, в изготовлении лекарственного средства для применения в способе лечения ХОБЛ, охарактеризованном в любом из пп. 1-38.

40. Способ снижения годовой частоты обострений ХОБЛ в средне-тяжелой или тяжелой форме у субъекта, включающий введение терапевтически эффективного количества антитела к IL-33 или варианта такого антитела в дозе от примерно 300 до примерно 600 мг с интервалом каждые 4 недели (Q4W) или 8 недель (Q8W), где антитело к IL-33 содержит:

а. вариабельный участок тяжелой цепи, содержащий HCDR1, имеющий последовательность, изложенную в SEQ ID NO:1, VHCDR2, имеющий последовательность SEQ ID NO: 2, VHCDR3, имеющий последовательность SEQ ID NO: 3; и

b. вариабельный участок легкой цепи, содержащий VLCDR1, имеющий последовательность SEQ ID NO: 5, VLCDR2, имеющий последовательность SEQ ID NO: 6, и VLCDR3, имеющий последовательность SEQ ID NO: 7.

41. Способ улучшения ОФВ₁ до ингаляции бронхолитиком у субъекта с ХОБЛ, включающий введение терапевтически эффективного количества антитела к IL-33 или варианта такого антитела в дозе от примерно 300 до примерно 600 мг с интервалом каждые 4 недели (Q4W) или 8 недель (Q8W), при этом антитело к IL-33 содержит:

a. вариабельный участок тяжелой цепи, содержащий HCDR1, имеющий последовательность, изложенную в SEQ ID NO:1, VHCDR2, имеющий последовательность SEQ ID NO: 2, VHCDR3, имеющий последовательность SEQ ID NO: 3, и

b. вариабельный участок легкой цепи, содержащий VLCDR1, имеющий последовательность SEQ ID NO: 5, VLCDR2, имеющий последовательность SEQ ID NO: 6, и VLCDR3, имеющий последовательность SEQ ID NO: 7.

42. Способ улучшения оценки по E-RS: COPD у субъекта с ХОБЛ, включающий введение терапевтически эффективного количества антитела к IL-33 или варианта такого антитела в дозе от примерно 300 до примерно 600 мг с интервалом каждые 4 недели (Q4W) или 8 недель (Q8W), при этом антитело к IL-33 содержит:

a. вариабельный участок тяжелой цепи, содержащий HCDR1, имеющий последовательность, изложенную в SEQ ID NO:1, VHCDR2, имеющий последовательность SEQ ID NO: 2, VHCDR3, имеющий последовательность SEQ ID NO: 3, и

b. вариабельный участок легкой цепи, содержащий VLCDR1, имеющий последовательность SEQ ID NO: 5, VLCDR2, имеющий последовательность SEQ ID NO: 6, и VLCDR3, имеющий последовательность SEQ ID NO: 7.

43. Способ согласно п. 42, где указанный способ позволяет достичь минимальной клинически значимой разницы в оценке по E-RS: COPD.

44. Способ улучшения балла по SGRQ у субъекта с ХОБЛ, включающий введение терапевтически эффективного количества антитела к IL-33 или варианта такого антитела в дозе от примерно 300 до примерно 600 мг с интервалом каждые 4 недели (Q4W) или 8 недель (Q8W), при этом антитело к IL-33 содержит:

a. вариабельный участок тяжелой цепи, содержащий HCDR1, имеющий последовательность, изложенную в SEQ ID NO:1, VHCDR2, имеющий последовательность SEQ ID NO: 2, VHCDR3, имеющий последовательность SEQ ID NO: 3, и

b. вариабельный участок легкой цепи, содержащий VLCDR1, имеющий последовательность SEQ ID NO: 5, VLCDR2, имеющий последовательность SEQ ID NO: 6, и VLCDR3, имеющий последовательность SEQ ID NO: 7.

45. Способ согласно п. 44, где указанный способ позволяет достичь минимальной клинически значимой разницы в балле по SGRQ.

46. Способ улучшения оценки по CAT у субъекта с ХОБЛ, включающий введение терапевтически эффективного количества антитела к IL-33 или варианта такого антитела в дозе от примерно 300 до примерно 600 мг с интервалом каждые 4 недели (Q4W) или 8 недель (Q8W), при этом антитело к IL-33 содержит:

а. переменный участок тяжелой цепи, содержащий HCDR1, имеющий последовательность, изложенную в SEQ ID NO: 1, VHCDR2, имеющий последовательность SEQ ID NO: 2, VHCDR3, имеющий последовательность SEQ ID NO: 3, и

б. переменный участок легкой цепи, содержащий VLCDR1, имеющий последовательность SEQ ID NO: 5, VLCDR2, имеющий последовательность SEQ ID NO: 6, и VLCDR3, имеющий последовательность SEQ ID NO: 7.

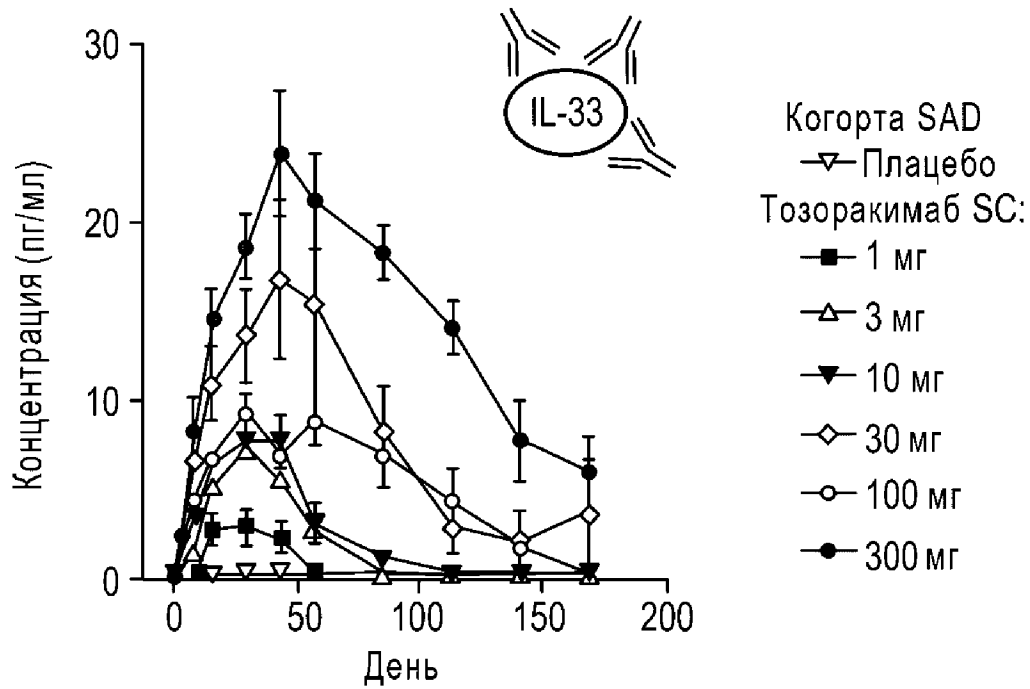
47. Способ согласно п. 46, где указанный способ позволяет достичь минимальной клинически значимой разницы в оценке по CAT.

48. Способ согласно любому из пп. 40-47, где доза составляет примерно 300 мг Q8W.

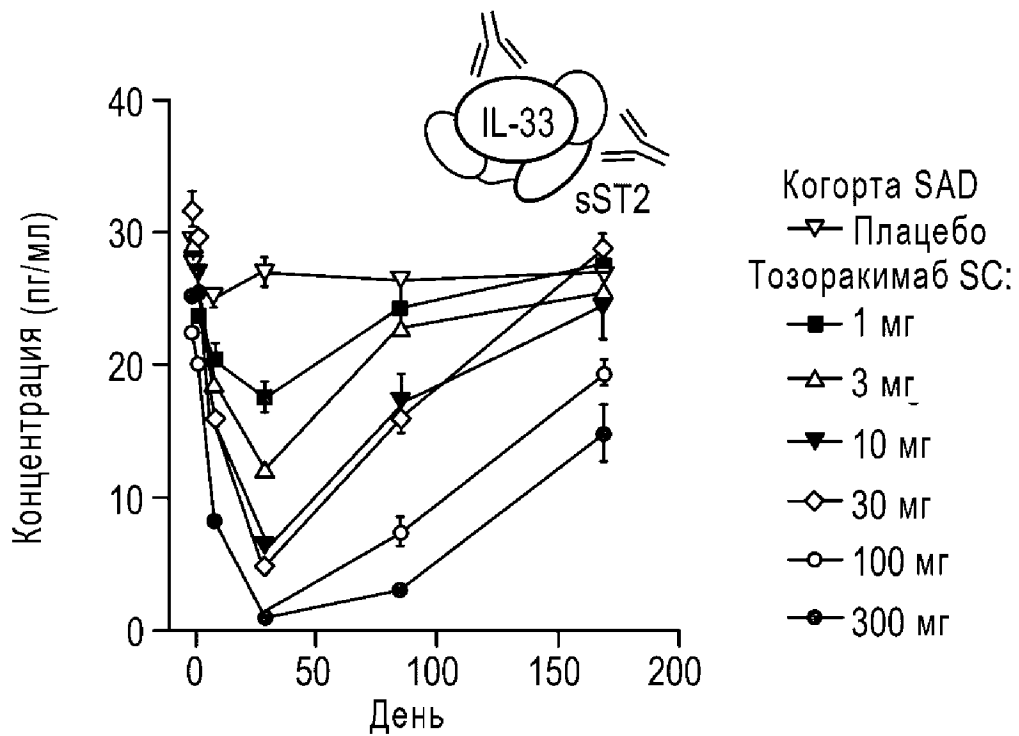
49. Способ согласно любому из пп. 40-47, где доза составляет примерно 300 мг Q4W.

50. Способ согласно любому из пп. 40-47, где доза составляет примерно 600 мг Q4W, включая VLCDR1, имеющий последовательность SEQ ID NO: 5, VLCDR2, имеющий последовательность SEQ ID NO: 6, и VLCDR3, имеющий последовательность SEQ ID NO: 7.

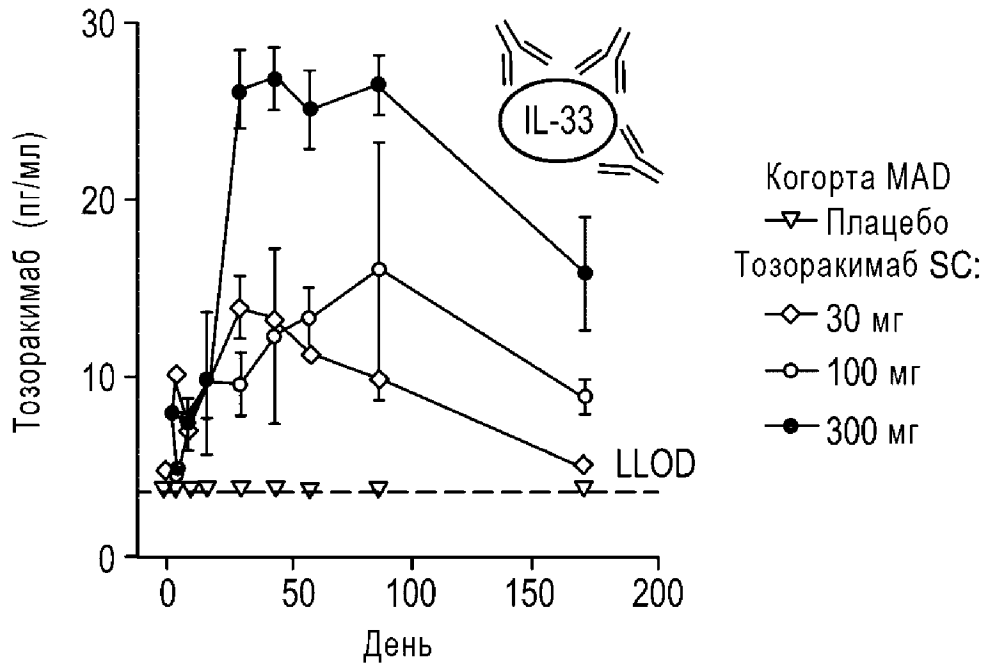
ФИГ. 1А



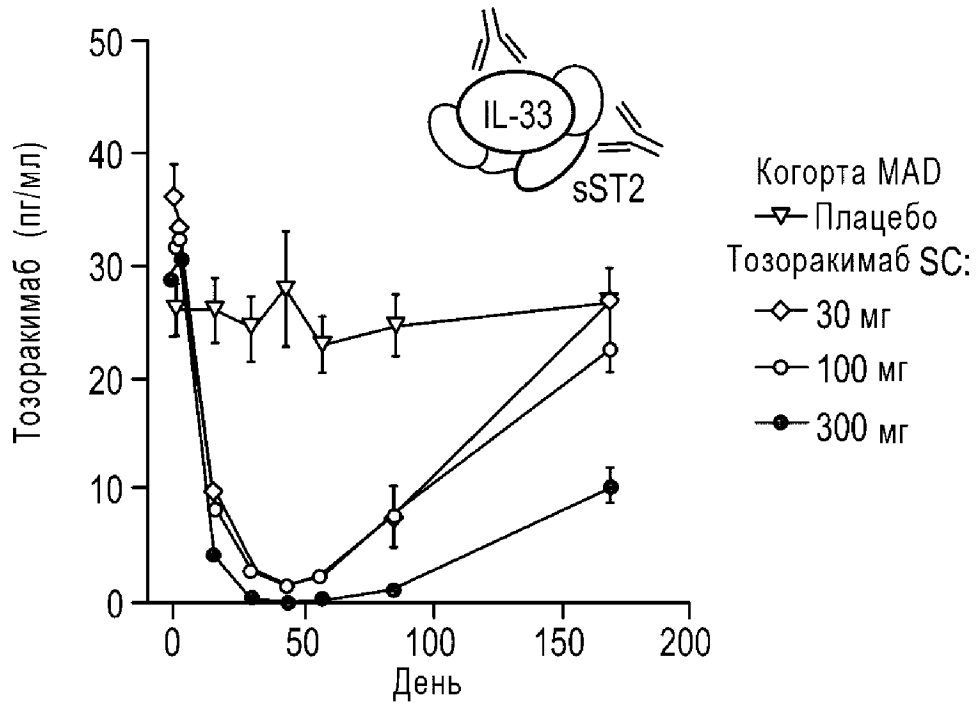
ФИГ. 1В



ФИГ. 1С



ФИГ. 1D



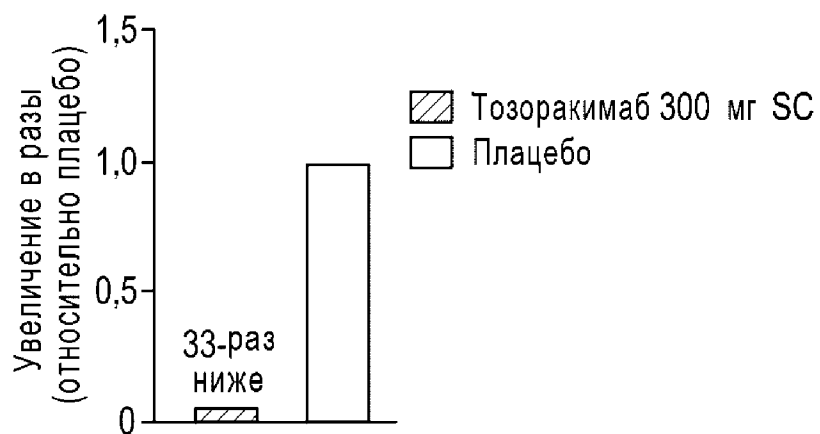
Фиг. 2А



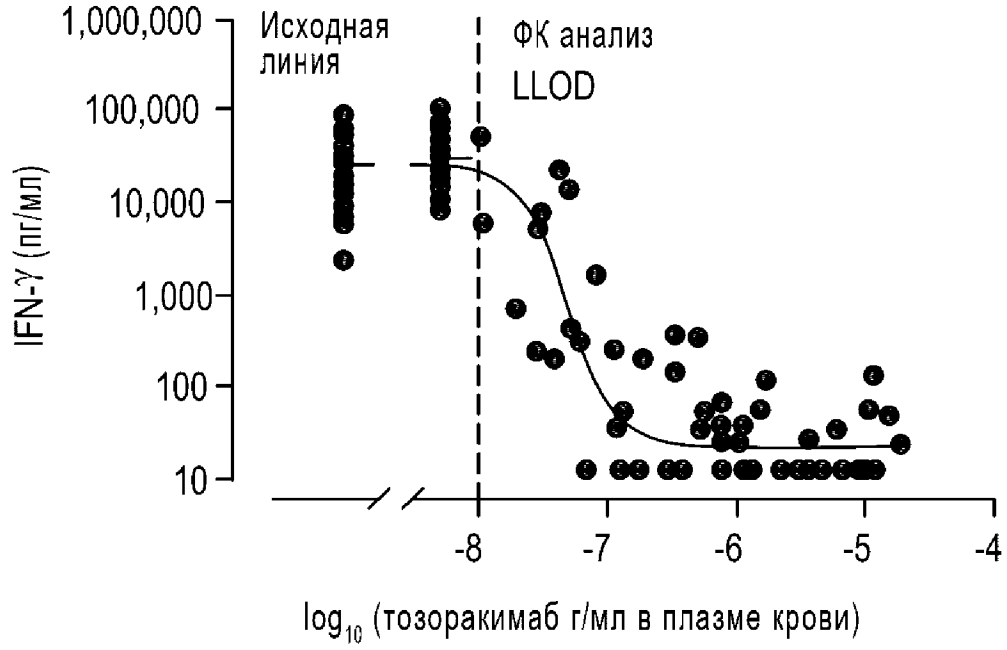
Фиг. 2В



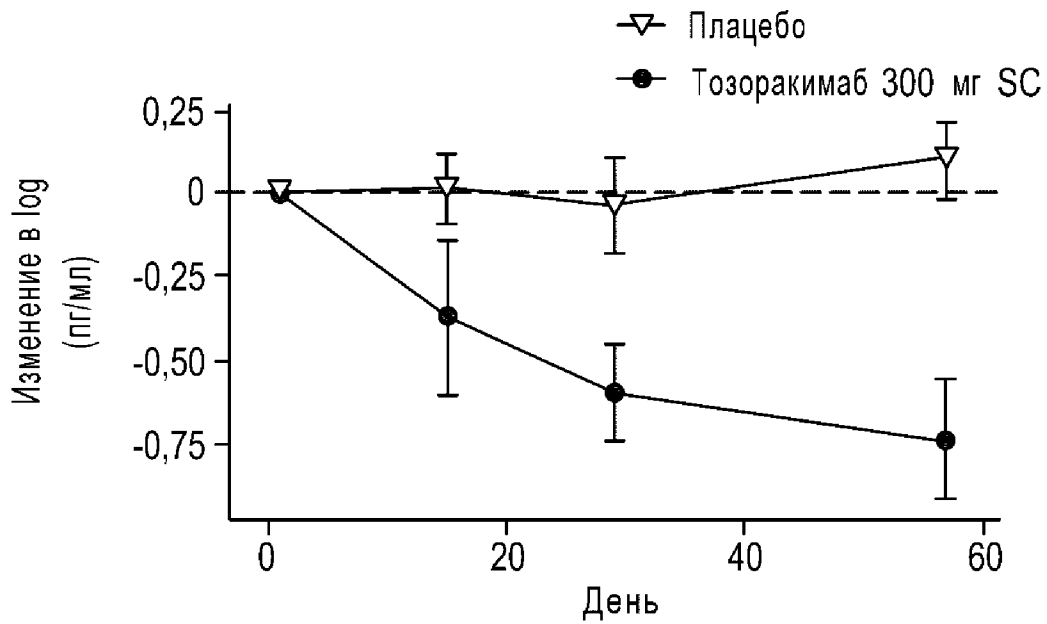
Фиг. 2С



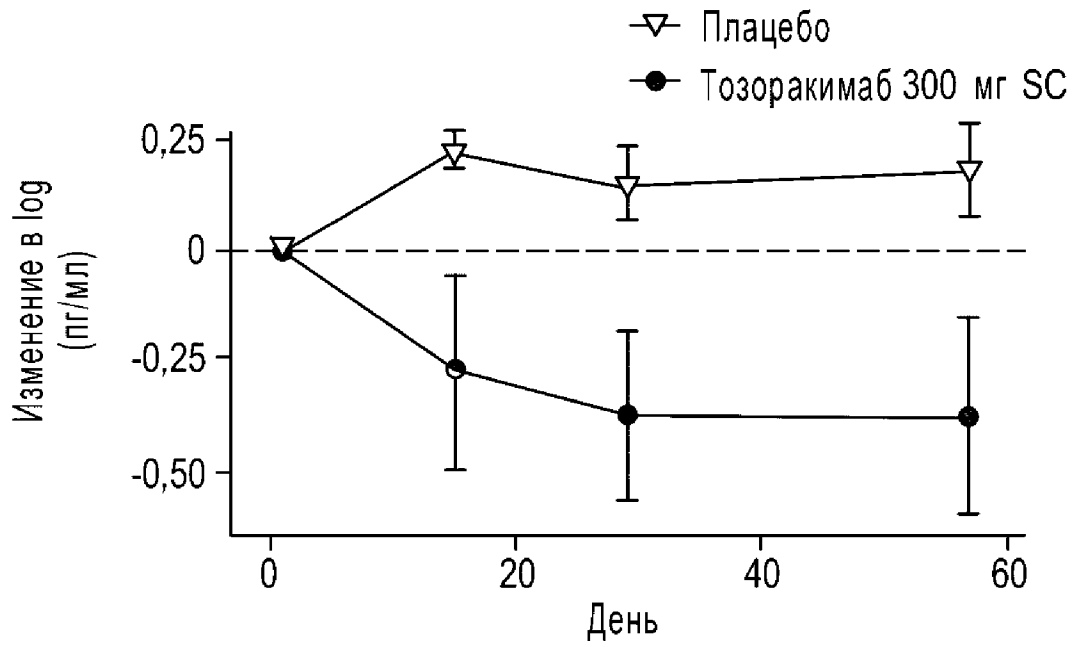
Фиг. 3



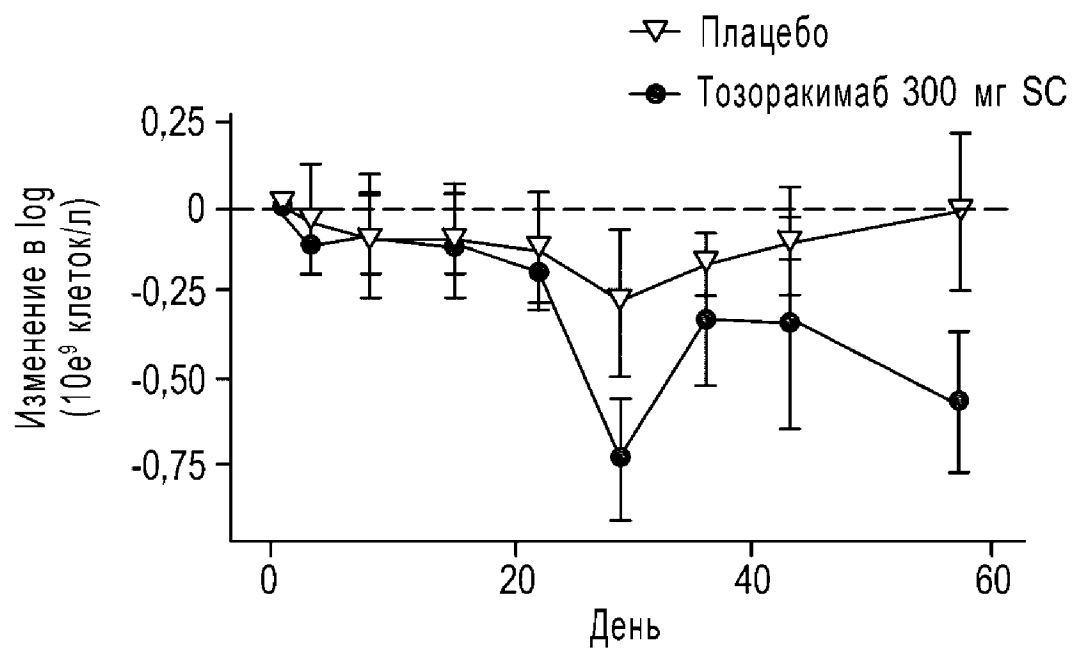
Фиг. 4А



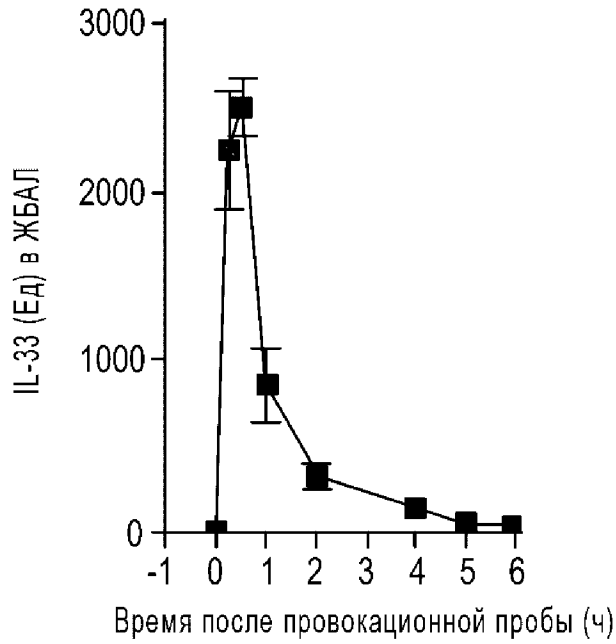
ФИГ. 4В



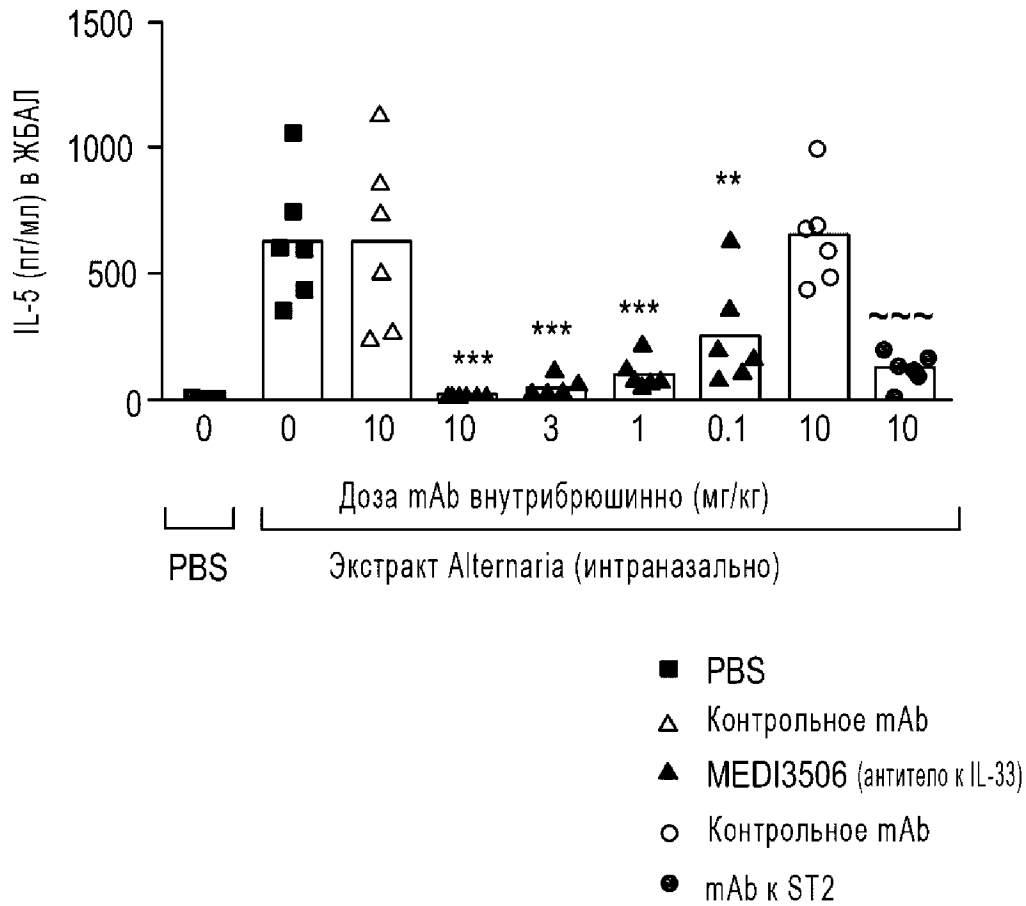
ФИГ. 4С



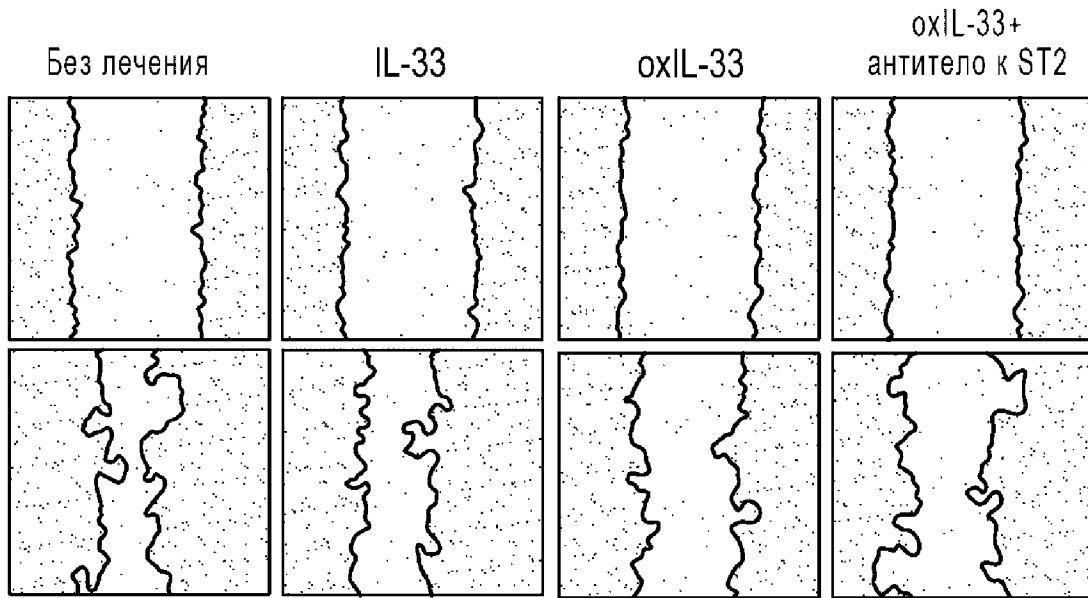
Фиг. 5



Фиг. 6

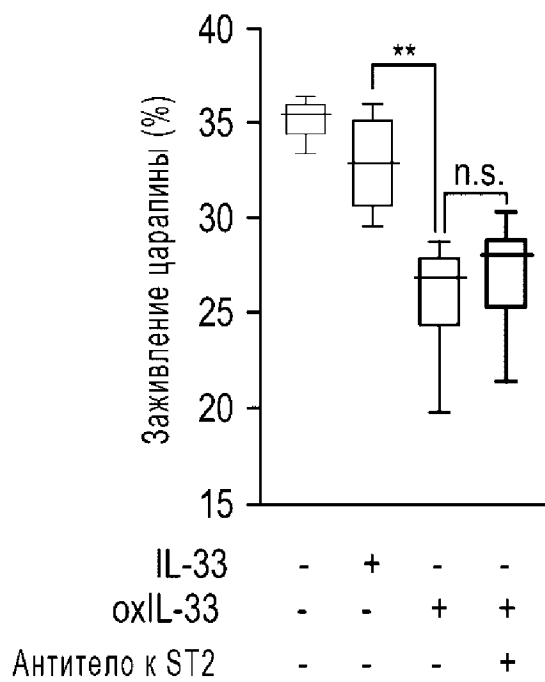


Фиг. 7А

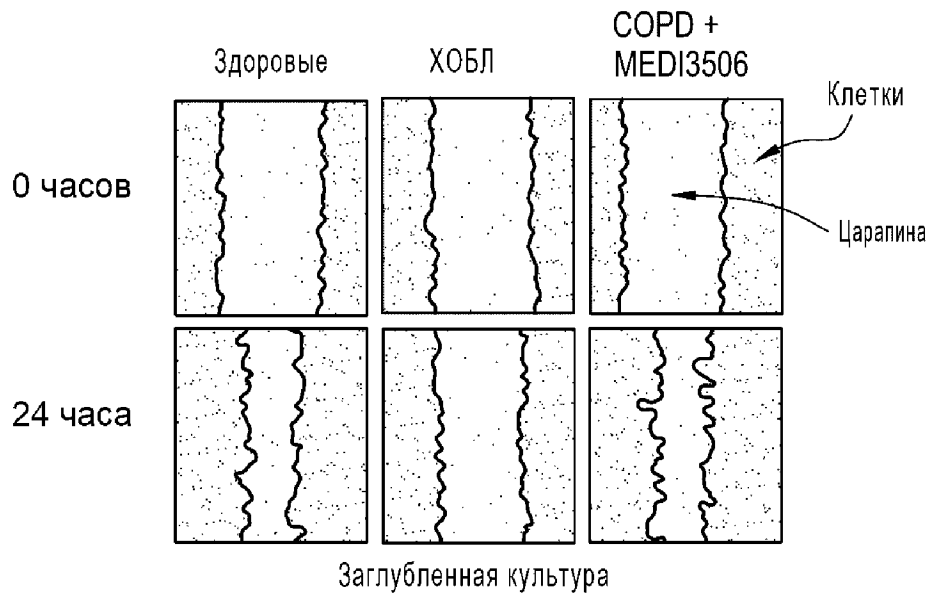


Нормальные человеческие бронхиальные эпителиальные клетки -24ч

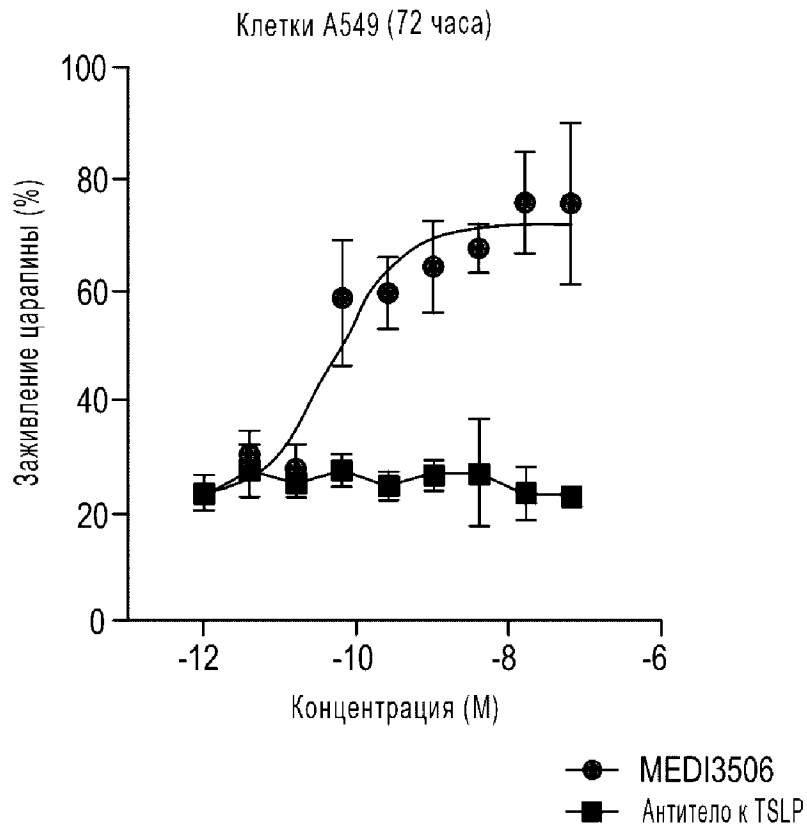
Фиг. 7В



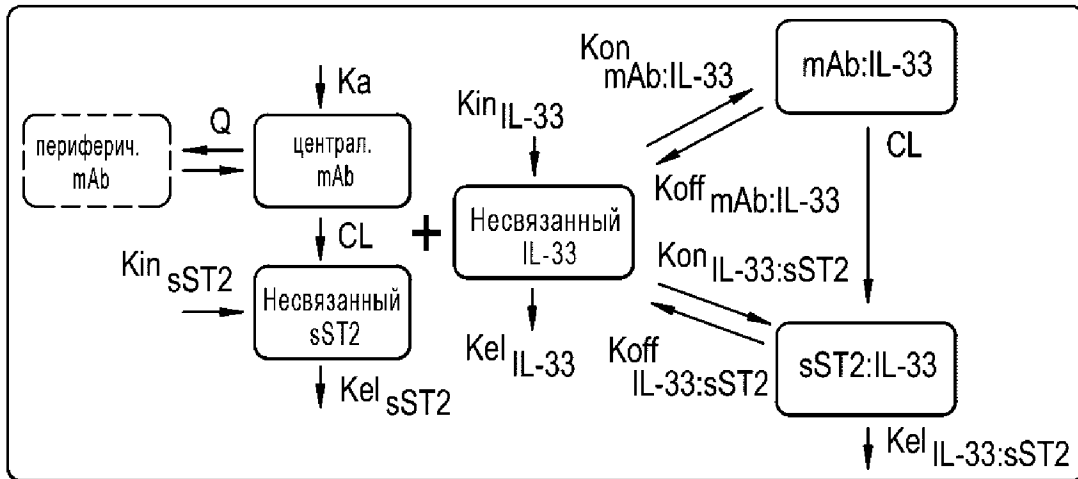
ФИГ. 8



ФИГ. 9

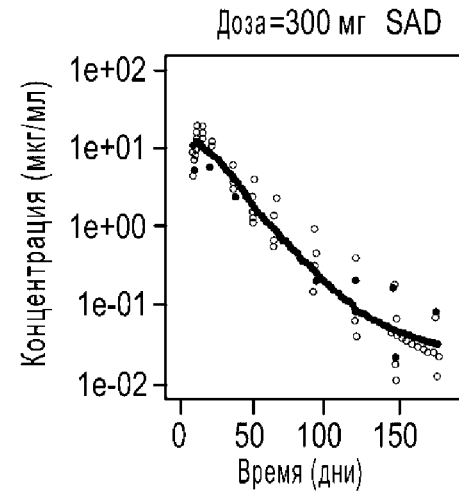
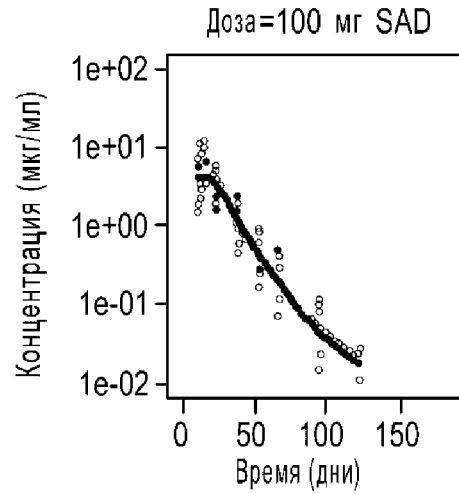
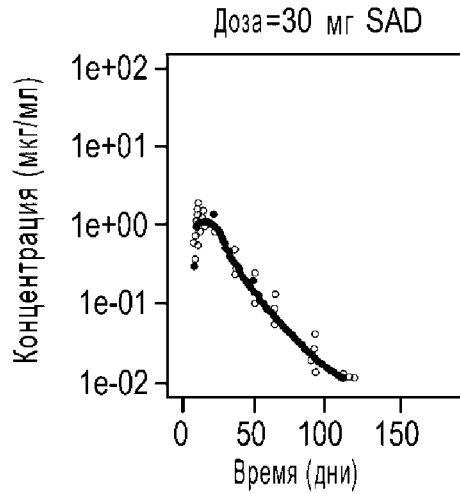
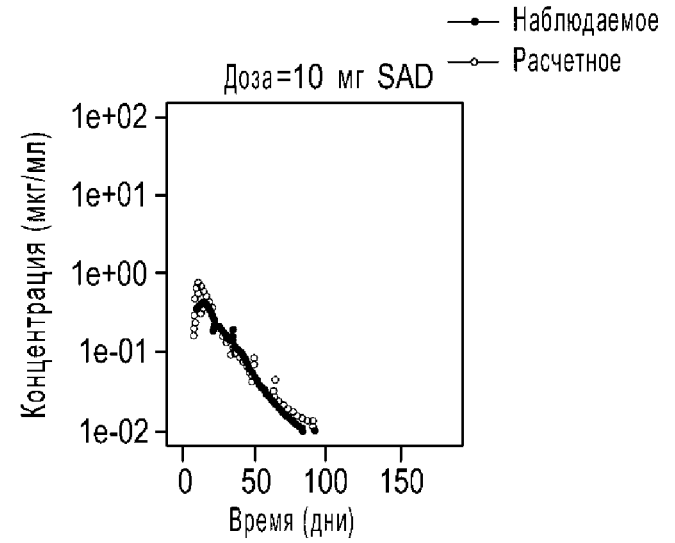
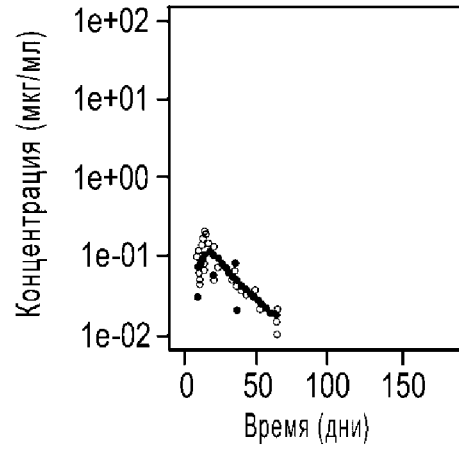
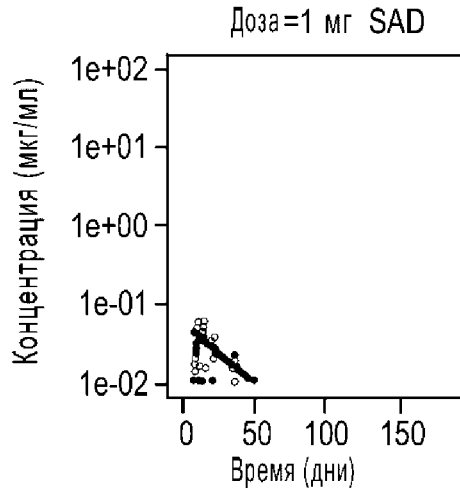


Фиг. 10



Фиг. 11

Прогнозируемая концентрация mAb
Доза=3 мг SAD

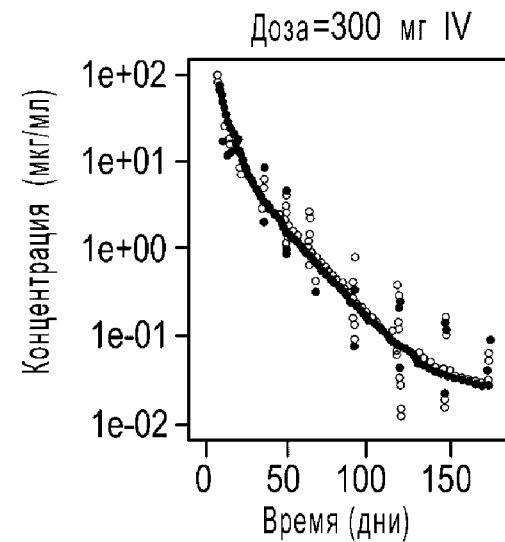
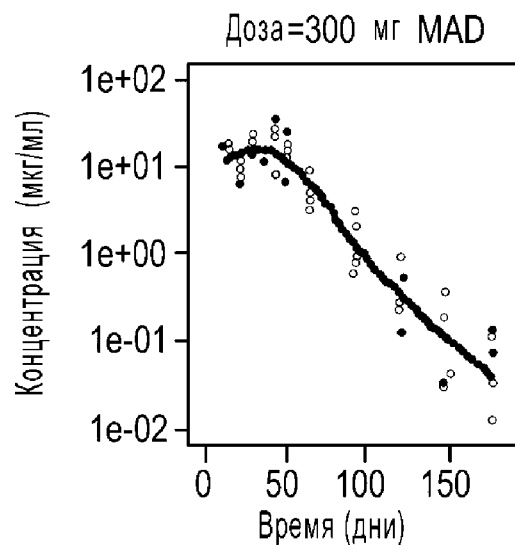
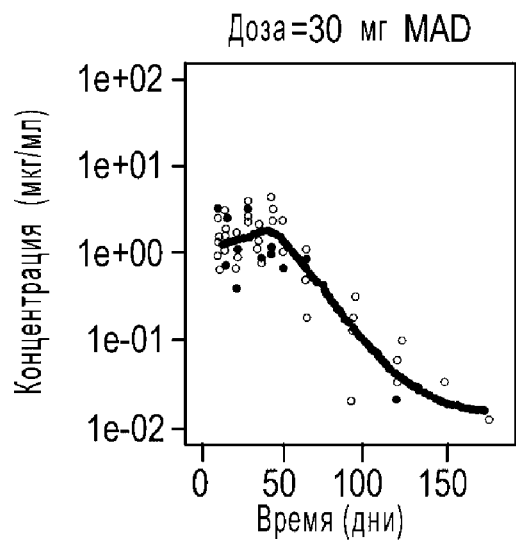


—●— Наблюдаемое
—○— Расчетное

Фиг. 11 (продолж.)

Прогнозируемая концентрация mAb

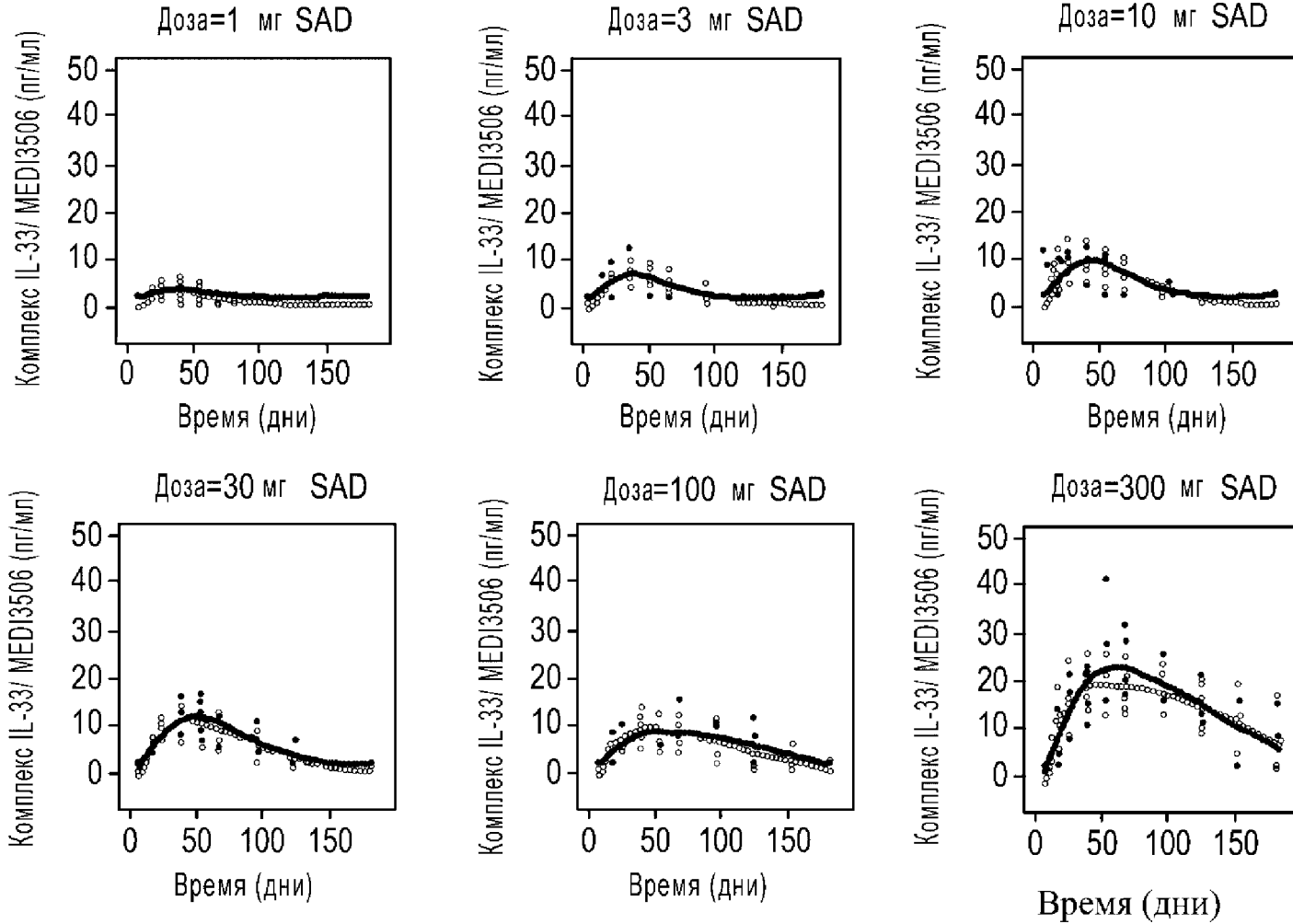
- Наблюдаемое
- Расчетное



Фиг. 12

Прогнозируемый комплекс IL-33/ MED13506

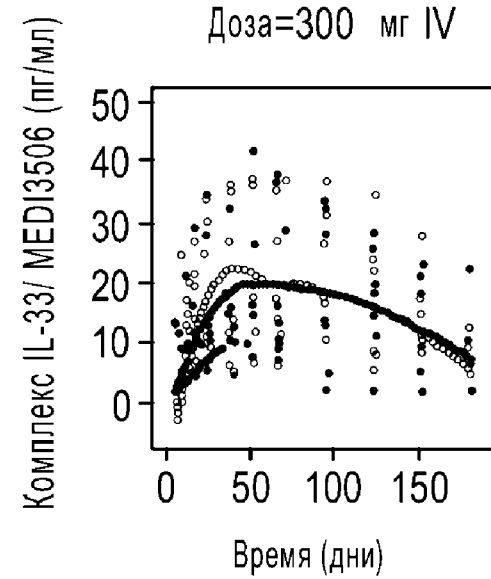
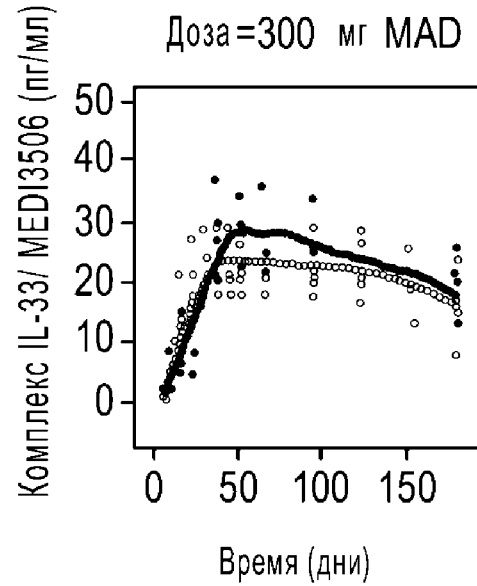
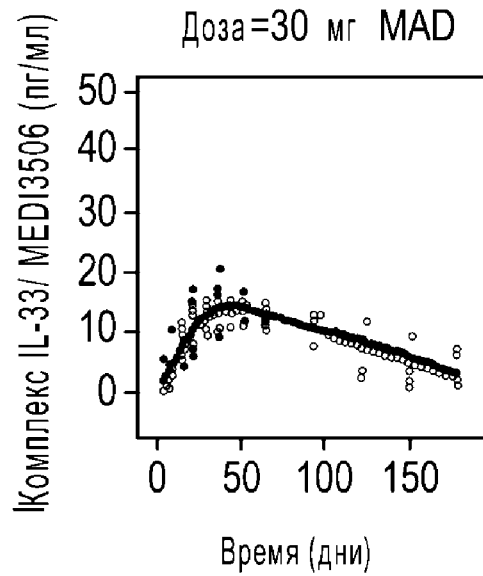
● Наблюдаемое
○ Расчетное



Фиг. 12 (продолж.)

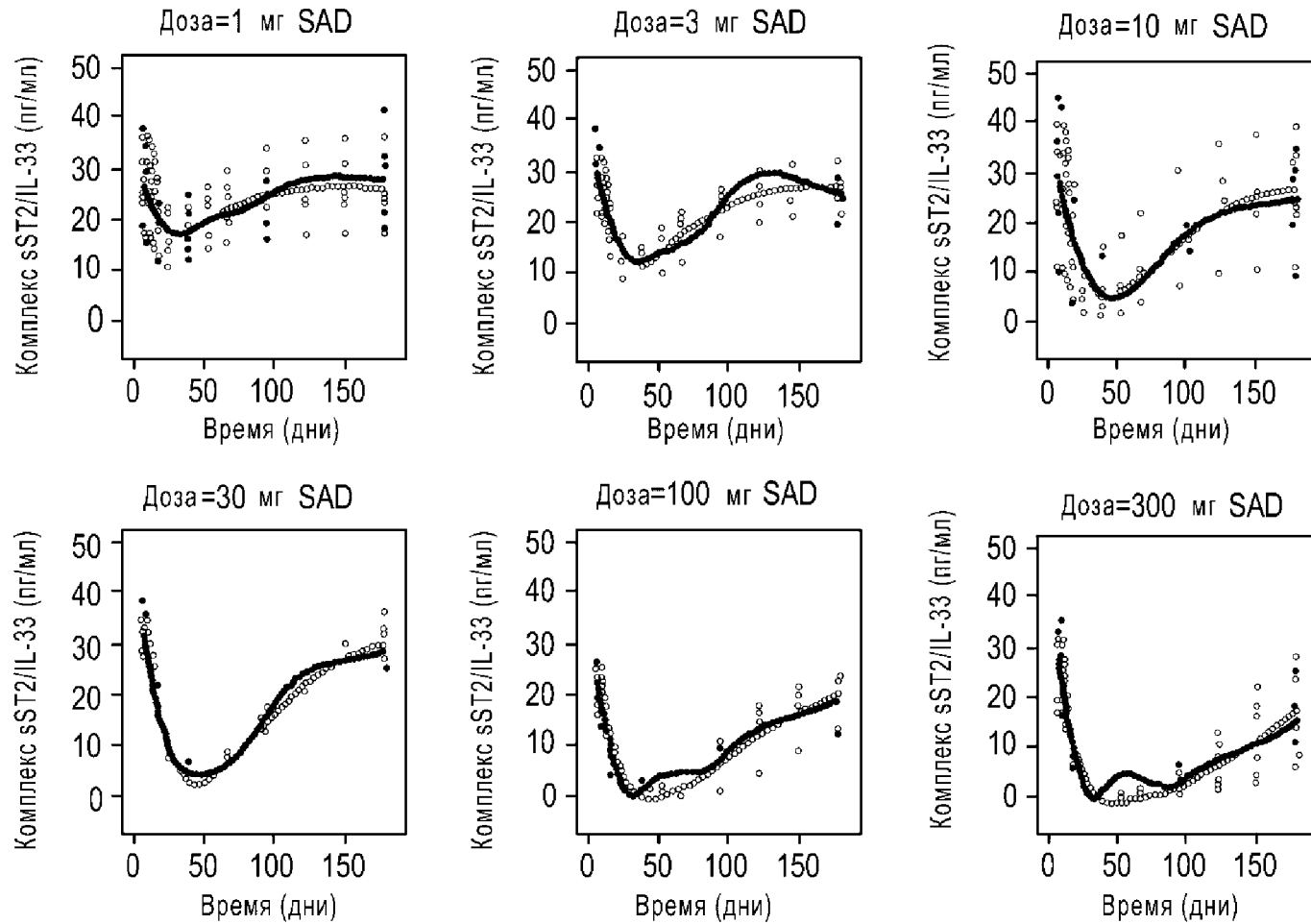
Прогнозируемый комплекс IL-33/ MEDI3506

—●— Наблюдаемое
—○— Расчетное



Фиг. 13

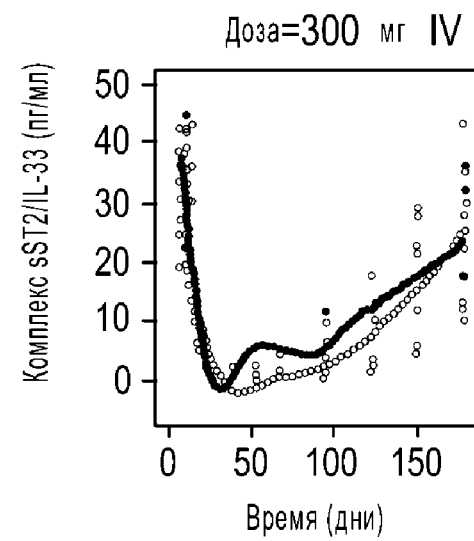
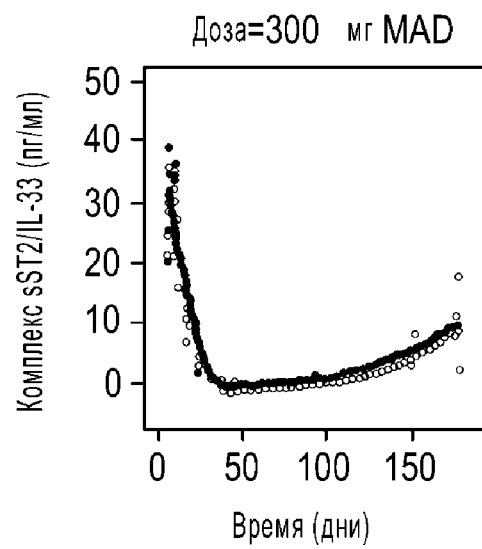
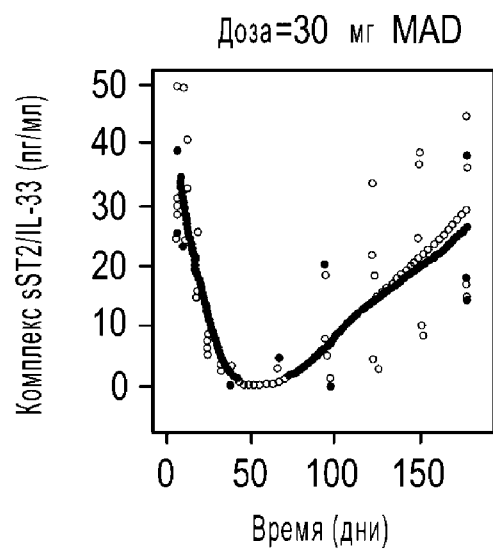
Прогнозируемый комплекс sST2/IL-33



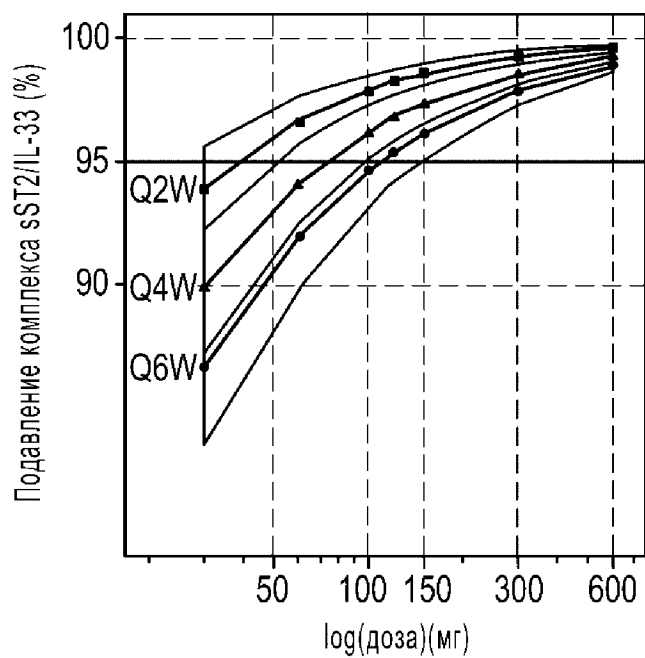
Фиг. 13 (продолж.)

Прогнозируемый комплекс sST2/IL-33

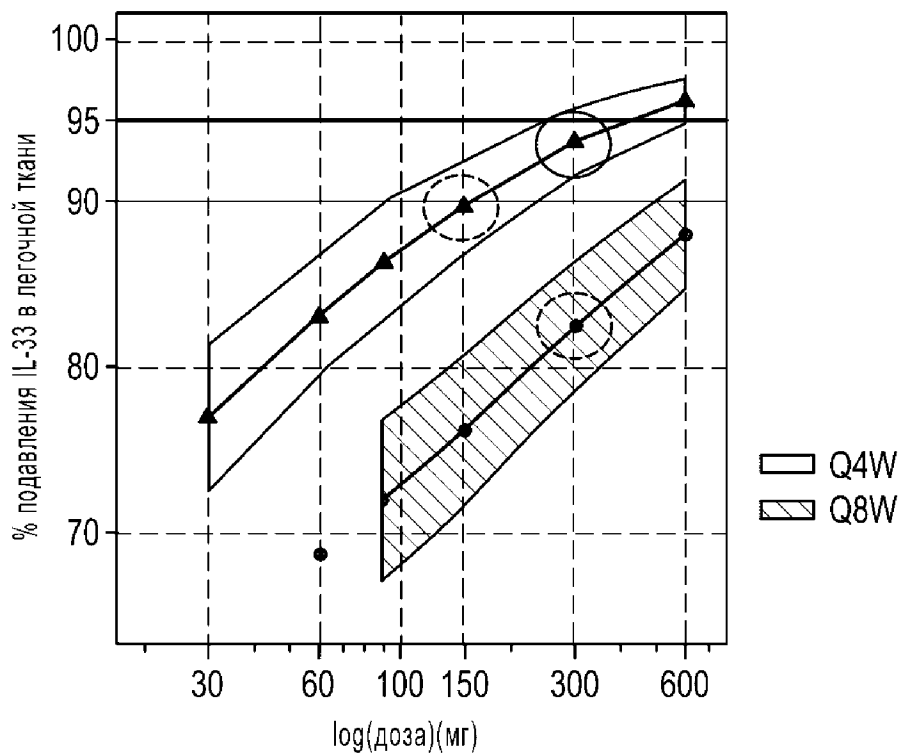
—●— Наблюдаемое
—○— Расчетное



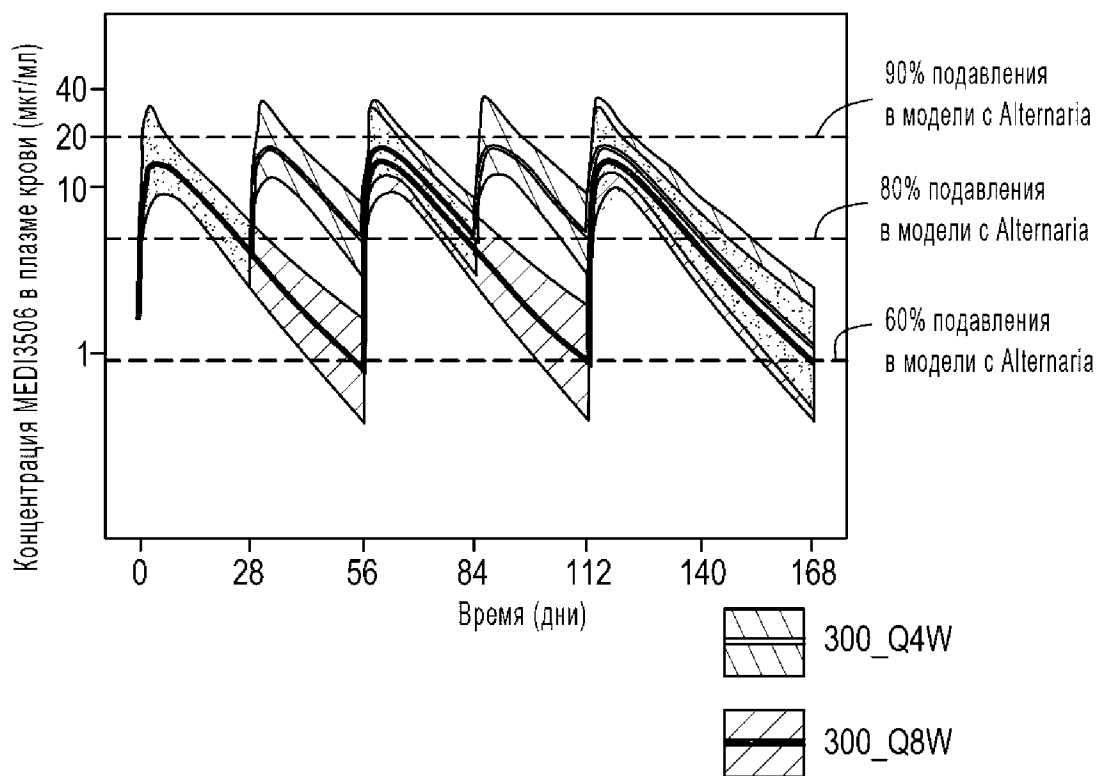
ФИГ. 14



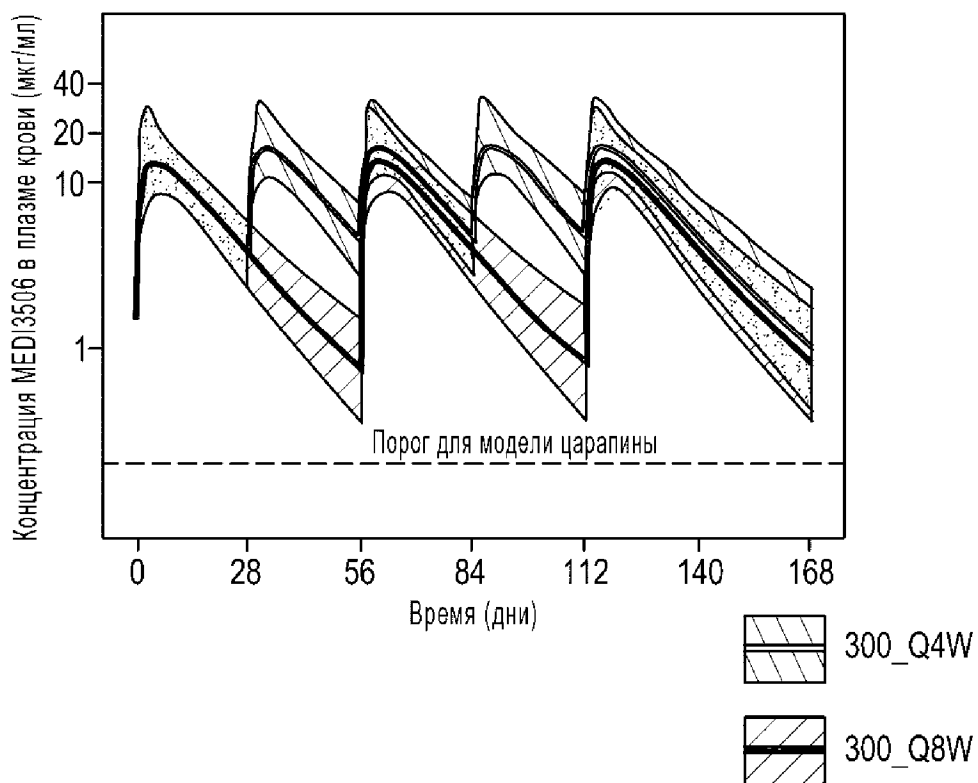
ФИГ. 15



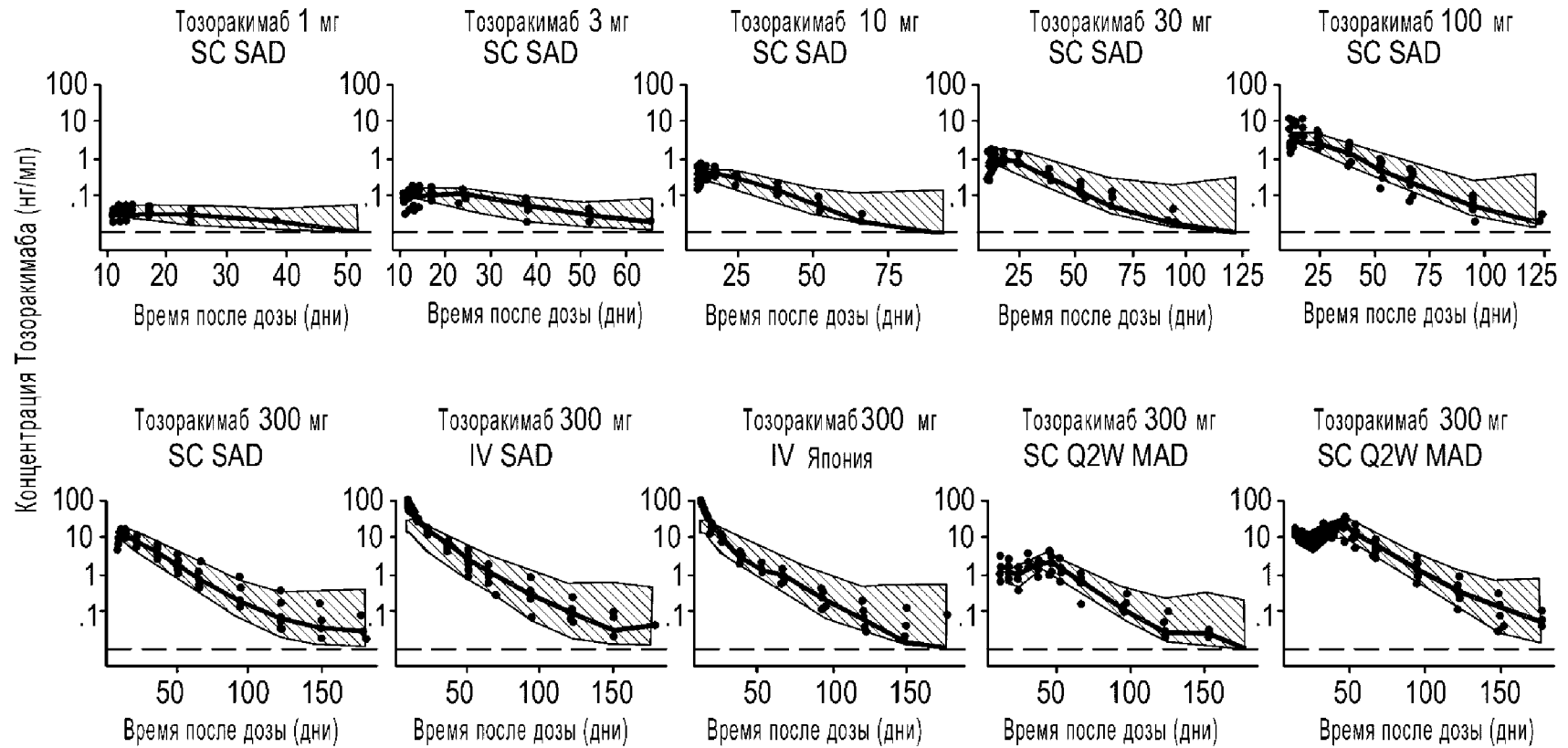
ФИГ. 16



ФИГ. 17



Фиг. 18



Фиг. 19

