



УКРАЇНА

(19) UA

(11) 122670

(13) C2

(51) МПК

C07K 16/24 (2006.01)

A61K 31/428 (2006.01)

A61K 39/395 (2006.01)

A61P 11/06 (2006.01)

НАЦІОНАЛЬНИЙ ОРГАН
ІНТЕЛЕКТУАЛЬНОЇ
ВЛАСНОСТІ
ДЕРЖАВНЕ ПІДПРИЄМСТВО
"УКРАЇНСЬКИЙ ІНСТИТУТ
ІНТЕЛЕКТУАЛЬНОЇ
ВЛАСНОСТІ"

(12) ОПИС ДО ПАТЕНТУ НА ВИНАХІД

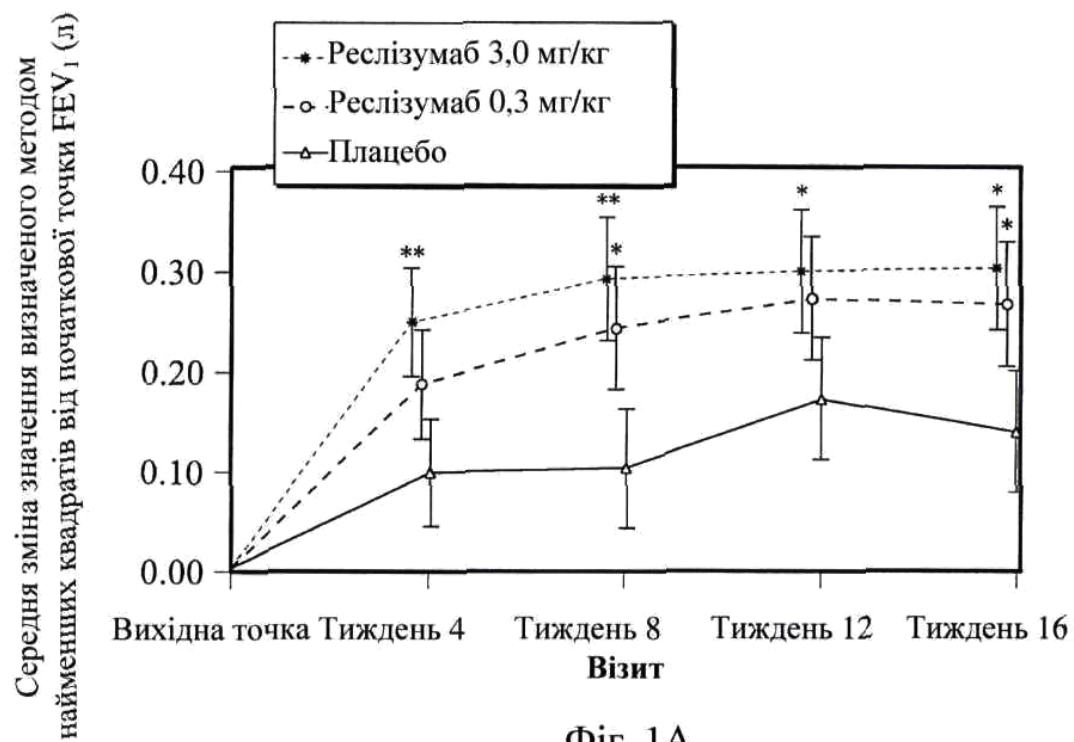
(21) Номер заявки:	а 2017 03334	(72) Винахідник(и):	Брюсселль Гі (BE), О'Браєн Кристофер (US), Занґриллі Джеймс (US), Шах Тушар (US)
(22) Дата подання заявки:	28.08.2015	(73) Володілець (володільці):	СЕФАЛОН, ІНК., 41 Moores Road, PO Box 4011, Frazer, PA 19355, United States of America (US)
(24) Дата, з якої є чинними права інтелектуальної власності:	29.12.2020	(74) Представник:	Бочаров Максим Анатолійович
(31) Номер попередньої заявки відповідно до Паризької конвенції:	62/047,248, 62/091,150, 62/168,007, 62/191,690	(56) Перелік документів, взятих до уваги експертизою:	Reslizumab for Poorly Controlled, Eosinophilic Asthma. / Mario Castro, Sameer Mathur, Frederick Hargreave et al. // American journal of respiratory and critical care medicine. – 2011. - Vol 184 (10). - P. 1125–1132 WO 2011156000 A2, 15.12.2011 WO 2009120927 A2, 01.10.2009 WO 2012083132 A2, 21.06.2012
(32) Дата подання попередньої заявки відповідно до Паризької конвенції:	08.09.2014, 12.12.2014, 29.05.2015, 13.07.2015		
(33) Код держави-учасниці Паризької конвенції, до якої подано попередню заявку:	US, US, US, US		
(41) Публікація відомостей про заявку:	28.08.2017, Бюл.№ 16		
(46) Публікація відомостей про державну реєстрацію:	28.12.2020, Бюл.№ 24		
(86) Номер та дата подання міжнародної заявки, поданої відповідно до Договору РСТ	PCT/US2015/047357, 28.08.2015		

(54) СПОСІБ ЛІКУВАННЯ ЕОЗИНОФІЛЬНОЇ АСТМИ У ПАЦІЄНТА

(57) Реферат:

Винахід стосується способу лікування еозинофільної астми у пацієнта, який включає: внутрішньовенне введення 3 мг/кг реслізумабу пацієнту один раз кожні 4 тижні разом із агоністом бета-2 адренорецептора тривалої дії (LABA) і інгаляційним кортикостероїдом, причому інгаляційний кортикостероїд містить >500 мгк флутиказону, >440 мгк мометазону, >800 мгк будезоніду, >320 мгк циклезоніду, >400 мгк беклометазону або >2000 мгк триамцинолону, при цьому протягом 12 місяців до введення у пацієнта було щонайменше одне загострення астми з необхідністю перорального, внутрішньом'язового або внутрішньовенного застосування кортикостероїду протягом більше ніж або рівно 3 днів та перед введенням симптоми пацієнта неадекватно контрольовані при поточній терапії астми і рівень еозинофілів в крові пацієнта дорівнює або більший ніж 400/мкл.

UA 122670 C2



Фіг. 1А

ПЕРЕХРЕСНІ ПОСИЛАННЯ НА СПОРІДНЕНІ ЗАЯВКИ

[0001] Дана заявка заявляє пріоритет попередньої заявки США № 62/047,248, поданої 8 вересня 2014 р., попередньої заявки США № 62/091,150, поданої 12 грудня 2014 р., попередньої заявки США № 62/168,007, поданої 29 травня 2015 р. та попередньої заявки США № 62/191,690, поданої 13 липня 2015 р. Зміст кожної з них включений до даного документу шляхом посилання у всій своїй повноті.

ГАЛУЗЬ ТЕХНІКИ

[0002] У даному документі описуються способи лікування еозинофільної астми середнього та важкого ступеню. Зокрема, в даному документі наведені способи лікування пацієнтів, у яких астма недостатньо контролюється поточними засобами лікування астми, і рівень еозинофілів в крові яких дорівнює або більший ніж 400/мкл, за допомогою введення таким пацієнтам терапевтично ефективної дози реслізумабу.

РІВЕНЬ ТЕХНІКИ

[0003] Астма є поширеною, хронічною запальною хворобою, яка уражає приблизно 12 % дорослого населення та 10 % дітей та підлітків; за оцінками 300 мільйонів людей у світі страждають на цю хворобу. Щодня в США приблизно 44000 осіб мають напад астми, що призводить до пропущення занять в навчальних закладах/відсутності на роботі, звернення до пункту невідкладної допомоги або госпіталізації, та навіть смерті. Астма характеризується запаленням та звужуванням дихальних шляхів, що викликає хрипи, здавленість в грудях, задишку та кашель.

[0004] Поширені препарати для лікування астми включають в себе інгалаційні кортикостероїди і/або агоністи β_2 тривалої дії. Проте, ці препарати можуть бути недостатніми для контролю симптомів астми. Пацієнти з недостатньо контрольованою тяжкою персистуючою астмою піддаються ризику загострення хвороби, госпіталізації та смерті, і часто мають знижену якість життя. Отже, для лікування пацієнтів з недостатньо контрольованою астмою, необхідні нові засоби лікування. У доданих способах розглядаються ці та інші важливі потреби.

СУТЬ ВИНАХОДУ

[0005] У даному документі описуються способи лікування еозинофільної астми середнього та важкого ступеню у пацієнта, які включають в себе: 1) виявлення пацієнта, що має еозинофільну астму середнього та важкого ступеню, де симптоми пацієнта недостатньо контрольовані поточними засобами лікування астми і де рівні еозинофілів в крові пацієнта дорівнюють або більші ніж 400/мкл; і 2) введення вищезазначеному пацієнту терапевтично ефективної дози реслізумабу.

КОРОТКИЙ ОПИС КРЕСЛЕНЬ

[0006] Суть і подальший детальний опис винаходу далі буде зрозумілим, якщо його читати спільно з доданими кресленнями. З метою ілюстрування винаходу, на кресленнях зображені приклади варіантів здійснення винаходу; проте, винахід не обмежується певними описаними способами. На кресленнях:

[0007] Фіг. 1, яка включає в себе Фіг. 1A-1B, зображена зміна (SE) від вихідної точки FEV₁ за групою лікування та візитом (Фіг. 1A) та загальна зміна від вихідної точки (первинний показник ефективності) FEV₁ (Фіг. 1B) через 16 тижнів лікування у дослідженні 1. Вся статистика висновку походить від змішаної моделі повторних вимірювань, що включає в себе лікування, візит, взаємодію з ефектом фактору лікування залежно від візиту, вікову групу, історію загострення астми за останні 12 місяців, зріст, вихідні дані, стать та пацієнта як випадковий ефект. Даними є метод найменших квадратів \pm стандартна похибка. Δ = різниця в методах лікування (реслізумаб - плацебо). SE = стандартна похибка; LS = метод найменших квадратів. * $p \leq 0,05$, ** $p \leq 0,005$ порівняно з плацебо. Значення p не пристосовані для контролю кратності. Плацебо = суцільна лінія; реслізумаб 0,3 мг/кг = короткі решітки; реслізумаб 3,0 мг/кг = довгі решітки.

[0008] На Фіг. 2, яка включає в себе Фіг. 2A-2B, зображена зміна (SE) від вихідної точки до кожного візиту у FVC групи лікування (Фіг. 2A) та загальна зміна від вихідної точки у FVC (Фіг. 2B) через 16 тижнів лікування у дослідженні 1. SE = стандартна похибка; LS = метод найменших квадратів. * $p \leq 0,05$, ** $p \leq 0,005$ порівняно з плацебо. Значення p не пристосовані для контролю кратності. Плацебо = суцільна лінія; реслізумаб 0,3 мг/кг = короткі решітки; реслізумаб 3,0 мг/кг = довгі решітки.

[0009] На Фіг. 3, яка включає в себе Фіг. 3A-3B, зображена зміна (SE) від вихідної точки до кожного візиту у FEV_{25%-75%} за візитом та групою лікування (Фіг. 3A) та загальна зміна від вихідної точки у FEV_{25%-75%} (Фіг. 3B) через 16 тижнів лікування у дослідженні 1. Вся статистика висновку походить від змішаної моделі повторних вимірювань, що включає в себе лікування, візит, взаємодію з ефектом фактору лікування залежно від візиту, вікову групу, історію загострення астми за останні 12 місяців, зріст, вихідні дані, стать та пацієнта як випадковий

ефект. Даними є метод найменших квадратів \pm стандартна похибка. Δ = різниця в методах лікування (реслізумаб - плацебо). Плацебо = суцільна лінія; реслізумаб 0,3 мг/кг = короткі решітки; реслізумаб 3,0 мг/кг = довгі решітки.

5 [0010] На Фіг. 4 представлена зміна від вихідної точки FEV₁ за групою лікування протягом 16 тижнів (аналізована вибірка групи - пацієнти з вихідною точкою FEV₁ % передбаченою на рівні < 85 %) - в дослідженні 1. LS = метод найменших квадратів; SE = стандартна похибка. Плацебо = суцільна лінія; реслізумаб 0,3 мг/кг = короткі решітки; реслізумаб 3,0 мг/кг = довгі решітки.

10 [0011] На Фіг. 5, яка включає в себе Фіг. 5A-5B, зображена зміна (SE) від вихідної точки до кожного візиту за балами групи лікування у опитувальнику для оцінки контролю симптомів астми (ACQ) (Фіг. 5A) та загальна зміна від вихідної точки до балів у опитувальнику для оцінки контролю симптомів астми (Фіг. 5B) через 16 тижнів лікування у дослідженні 1. Вся статистика висновку походить від змішаної моделі повторних вимірювань, що включає в себе лікування, візит, взаємодію з ефектом фактору лікування залежно від візиту, вікову групу, історію загострення астми за останні 12 місяців, зріст, вихідні дані, стать та пацієнта як випадковий ефект. Даними є метод найменших квадратів \pm стандартна похибка. Негативні зміни у ACQ свідчать про покращення контролю астми. Мінімально клінічно значуща різниця ACQ становить 0,5 одиниць. Δ = різниця в методах лікування (реслізумаб - плацебо). * $p \leq 0,05$, ** $p \leq 0,005$ порівняно з плацебо. Значення p не пристосовані для контролю кратності. Плацебо = суцільна лінія; реслізумаб 0,3 мг/кг = короткі решітки; реслізумаб 3,0 мг/кг = довгі решітки.

20 [0012] На Фіг. 6 зображена частка осіб, які взяли участь у дослідженні та досягли мінімально клінічно значущої різниці (0,5 одиниць) за балами ACQ від вихідної точки. * $p \leq 0,05$; # ** $p \leq 0,0593$. Значення p для порівняння активної групи та групи плацебо отримано з тесту Кохрана-Мантеля-Хензеля, поділеного за віковою групою та історією загострення астми за останні 12 місяців. Плацебо = лівий рядок у кожній групі; реслізумаб 0,3 мг/кг = середній рядок у кожній групі; реслізумаб 3,0 мг/кг = правий рядок у кожній групі.

25 [0013] На Фіг. 7, яка включає в себе Фіг. 7A-7B, зображена зміна від вихідної точки до 16-го тижня за балами опитувальника з якості життя при астмі (AQLQ) (Фіг. 7A) та частку пацієнтів, що досягли щонайменше 0,5 балів покращення від вихідної точки до 16-го тижня у AQLQ (Фіг. 7B) у групі лікування в дослідженні 1. AQLQ оцінювався лише на вихідній точці та на 16-й тиждень. Мінімально клінічно значуща різниця відносно AQLQ становить 0,5 одиниць. Даними є метод найменших квадратів \pm стандартна похибка.

30 [0014] На Фіг. 8, яка включає в себе Фіг. 8A-8B, зображена зміна (SE) від вихідної точки до кожного візиту за балами індексу оцінки стану здоров'я при астмі (AUSI) (FIG. 8A) та загальна зміна від вихідної точки протягом 16 тижнів лікування за ASUI (Фіг. 8B) у групі лікування в дослідженні 1. SE = стандартна похибка; LS = метод найменших квадратів. * $p \leq 0,05$, ** $p \leq 0,005$ порівняно з плацебо. Значення p не пристосовані для контролю кратності. Плацебо = суцільна лінія; реслізумаб 0,3 мг/кг = короткі решітки; реслізумаб 3,0 мг/кг = довгі решітки.

35 [0015] На Фіг. 9, яка включає в себе Фіг. 9A-9B, зображена зміна (SE) від вихідної точки до кожного візиту при застосуванні бета-агоніста короткочасної дії (SABA) групою візиту та лікування (Фіг. 9A) та зміна від вихідної точки при середньому щоденному застосуванні SABA групою лікування (ФІГ 9B) у дослідженні 1. SE = стандартна похибка; LS = метод найменших квадратів. * $p \leq 0,05$, ** $p \leq 0,005$. Значення p не пристосовані для контролю кратності. Плацебо = суцільна лінія; реслізумаб 0,3 мг/кг = короткі решітки; реслізумаб 3,0 мг/кг = довгі решітки.

40 [0016] На Фіг. 10, яка включає в себе Фіг. 10A-10B, наведений підрахунок еозинофілів в крові з плином часу у групі лікування в дослідженні 1. Підрахунок еозинофілів в крові здійснювався за допомогою стандартного загального аналізу крові з диференційованим аналізом крові під час кожного наступного візиту. 10A) Плацебо = лівий комплект даних у кожній групі; реслізумаб 0,3 мг/кг = середній комплект даних у кожній групі; реслізумаб 3,0 мг/кг = правий комплект даних у кожній групі. 10B) Плацебо = суцільна лінія; реслізумаб 0,3 мг/кг = короткі решітки; реслізумаб 3,0 мг/кг = довгі решітки.

45 [0017] На Фіг. 11, яка включає в себе Фіг. 11A-11B, зображена середня зміна від вихідної точки (+/- стандартна похибка) при застосуванні еозинофільного катіонного білка у сироватці на 8-й та 16-й тиждень (Фіг. 11A) та нейротоксину еозинофілів у сироватці на 8-й та 16-й тиждень (Фіг. 11B) в дослідженні 1. Плацебо = суцільна лінія; реслізумаб 0,3 мг/кг = короткі решітки; реслізумаб 3,0 мг/кг = довгі решітки.

50 [0018] На Фіг. 12, яка включає в себе Фіг. 12A-12C, наведений час першого клінічного загострення астми у дослідженні 2 (A) та дослідженні 3 (B), а також об'єднаних аналізів (дослідження 2 та 3) відносних ризиків клінічного загострення астми (C). Панелі A та B показують час першого клінічного загострення астми порівняно з ймовірністю не виникнення загострення. Представлена медіана часів (95 % CI) першого клінічного загострення астми.

Панель С представляє відносні ризики клінічного загострення астми в об'єднаній вибірці Дослідження 2 та Дослідження 3 під час основної терапії. * $p \leq 0,05$, ** $p \leq 0,01$, *** $p \leq 0,001$. CI, довірчий інтервал; NA, недоступний. У групі А) та В) плацебо = верхня лінія; реслізумаб 3,0 мг/кг = нижня лінія.

5 [0019] На Фіг. 13, яка включає в себе Фіг. 13A-13D, зображені зміни у FEV₁ та AQLQ за 52 тижні відносно Дослідження 2 (А і С відповідно) та Дослідження 3 (В і D відповідно). Вторинний показник ефективності - FEV₁ з плином часу - з дослідження 2 (Фіг. 13A) та дослідження 3 (Фіг. 13B), що порівнює середню зміну, визначену методом найменших квадратів від вихідної точки у FEV₁ на вихідній точці та на кожний візит. Зміни у основних параметрах функцій легень
10 протягом 52-тижневого дослідження. У обох дослідженнях FEV₁ покращився до 4-го тижня та підтримувався до завершення дослідження. Покращення якості життя спостерігалось на першій вимірній точці часу (Тиждень 16) та підтримувалось до 52-го тижня. У кожній групі А)-D), плацебо = суцільна, нижня лінія; реслізумаб = хешована, верхня лінія.

15 [0020] На Фіг. 14, яка включає в себе Фіг. 14A-14B, зображені зміни від вихідної точки за балами опитувальника для оцінки контролю симптомів астми протягом періоду лікування, який становить 52 тижні у (А) Дослідженні 2 та (В) Дослідженні 3 (Дослідження залежно від призначеного лікування). Панелі показують середню зміну, визначену методом найменших квадратів (стандартна похибка) від вихідної точки за балами опитувальника для оцінки контролю симптомів астми протягом 52-тижневого періоду дослідження та наприкінці лікування.
20 * $p \leq 0,05$, ** $p \leq 0,01$, *** $p \leq 0,001$. У кожній А)-В), плацебо = суцільна, верхня лінія; реслізумаб = хешована, нижня лінія.

25 [0021] На Фіг. 15, яка включає в себе 15A-15B, зображені зміни від вихідної точки за балами індексу оцінки стану здоров'я при астмі протягом 52-тижневого періоду лікування в Дослідженні 2 (А) та Дослідженні 3 (В) (Дослідження залежно від призначеного лікування). Панелі показують середню зміну, визначену методом найменших квадратів (стандартна похибка) від вихідної точки за балами індексу оцінки стану здоров'я при астмі протягом 52-тижневого періоду лікування та наприкінці лікування. * $p \leq 0,05$, ** $p \leq 0,01$, *** $p \leq 0,001$. У кожній групі А)-В), плацебо = суцільна, нижня лінія; реслізумаб = хешована, верхня лінія.

30 [0022] На Фіг. 16, яка включає в себе Фіг. 16A-16B, зображена діаграма розкиду відносно вмісту еозинофілів в крові протягом 52-тижневого періоду лікування в Дослідженні 2 (А) та Дослідженні 3 (В) (Дослідження залежно від призначеного лікування). Панелі показують окремий підрахунок вмісту еозинофілів в крові в обох групах лікування протягом 52-тижневого періоду лікування та подальшого спостереження. У пацієнтів мав бути вміст еозинофілів в крові щонайменше 400/мкл принаймні один раз під час періоду відбору до рандомізації. Оскільки це
35 значення не обов'язково отримують на вихідній точці, підрахунок вмісту еозинофілів на початковому рівні зазначений відносно рандомізованих пацієнтів на фігурі, включає в себе деяких пацієнтів зі значеннями нижче 400/мкл. У кожній групі А)-В), плацебо = ліві точки вимірювання у кожній групі; реслізумаб = праві точки вимірювання у кожній групі.

40 [0023] На Фіг. 17 наведені об'єднані субаналізи середніх значень FEV₁, отриманих методом найменших квадратів протягом перших 16 тижнів та від вихідної точки до завершення дослідження (тиждень 52) пацієнтів з різними супутніми профілями лікування.

45 [0024] На Фіг. 18, яка включає в себе Фіг. 18A-18G, наведена категорія еозинофілів в крові на початковому рівні (Фіг. 18A), зміна у FEV₁ (тиждень 16) порівняно з еозинофілами на початковому рівні: модель лінійної регресії (Фіг. 18B); середній FEV₁ з плином часу за лікуванням: загальна чисельність населення (Фіг. 18C) (планки похибок є стандартною похибкою середнього значення); ефект лікування реслізумабом шляхом підрахунку вмісту еозинофілів на 16-й тиждень: FEV₁ (Фіг. 18D) (* $P=0,0436$; Планки похибок є стандартною похибкою різниці між реслізумабом і плацебо; Різниця в методах лікування, відповідна SE, та значення Р походять з моделі змішаних ефектів для багаторазових вимірювань); ефект лікування реслізумабу шляхом підрахунку вмісту еозинофілів на 16-й тиждень: ACQ-7 (Фіг. 18E) (Планки похибок є стандартною похибкою різниці між реслізумабом та плацебо; Різниця в методах лікування, відповідна SE походять з моделі змішаних ефектів для багаторазових вимірювань); ефект лікування реслізумабом за допомогою підрахунку вмісту еозинофілів на початковому рівні на 16-й тиждень: засіб екстреної терапії (Фіг. 18F) (Планки похибок є стандартною похибкою різниці між реслізумабом та плацебо; Різниця в методах лікування та відповідна SE походять моделі змішаних ефектів для багаторазових вимірювань); та ефект лікування реслізумабом за допомогою підрахунку вмісту еозинофілів на початковому рівні на 16-й тиждень: Форсована життєва ємність легень (FVC) (Фіг. 18G) (Планки похибок є стандартною похибкою різниці між реслізумабом та плацебо; Різниця в методах лікування та відповідна SE походять від моделі змішаних ефектів для багаторазових вимірювань). У А)
60

плацебо = лівий рядок у кожній групі; реслізумаб = правий рядок у кожній групі. У В) плацебо = трикутники; реслізумаб = кола.

[0025] На Фіг. 19, яка включає в себе Фіг. 19А-19В, наведені (А) щорічний рівень загострення астми (клінічні загострення астми: САЕ) та (В) загальна зміна функції легень (FEV_1) у загальній категорії пацієнтів, пацієнтів, що не мають астму з пізнім початком (молодше 40 років на момент діагностування "вік < 40") та пацієнтів, що мають астму з пізнім початком (віком від 40 і старше на момент діагностування "вік \geq 40").

[0026] На Фіг. 20, яка включає в себе Фіг. 20А-20В, зображений вплив підрахунку еозинофілів на початковому рівні вище граничного значення 400/мкл, у об'єднаних 52-тижневих дослідженнях загострень, на (А) зниження відсоткового співвідношення САЕ та (В) FEV_1 . У В), 16 тижнів = лівий рядок у кожній групі; 52 тижні = правий рядок у кожній групі.

[0027] На Фіг. 21, яка включає в себе Фіг. 21А-21В, зображений вплив тяжкості захворювання (на основі препаратів фонові базисної терапії) на ефективність реслізумабу відносно (А) САЕ (клінічного загострення астми) та (В) FEV_1 . Зведені результати (за дослідженнями 2 та 3) відносних ризиків клінічного загострення астми за рівнем лікування астми на початку. Вимоги фонові терапії до реслізумабу передбачали застосування щонайменше середньої дози інгаляційних кортикостероїдів (\geq 440 мкг флутиказону або еквіваленту) \pm іншого препарату базисної терапії. Більшість пацієнтів використовували LABA. *реслізумаб порівняно з плацебо, САЕ (клінічні загострення астми), ОКС (кортикостероїди для перорального застосування), ІКС (інгаляційні кортикостероїди), LABA (бета-агоніст тривалої дії), LS (найменші квадрати).

[0028] На вищезазначених фігурах та у результатах, які наведені у подальшому в даному документі, вся статистика висновку походить від змішаної моделі повторних вимірювань (MMRM), що включає в себе лікування, візит, взаємодію з ефектом фактору лікування залежно від візиту, вікову групу, історію загострення астми за останні 12 місяців, зріст, вихідні дані, стать та пацієнта як випадковий ефект.

ДЕТАЛЬНИЙ ОПИС ІЛЮСТРАТИВНИХ ВАРІАНТІВ ЗДІЙСНЕННЯ ВИНАХОДУ

[0029] Описані способи можуть бути краще зрозумілими, посилаючись на наступний детальний опис у поєднанні з доданими фігурами, які є складовою частиною даного винаходу. Слід розуміти, що описані способи не обмежуються окремими способами, описаними і/або продемонстрованими в даному документі, та термінологія вживається в даному документі з метою опису конкретних варіантів здійснення винаходу лише як приклад та не обмежує заявлені способи.

[0030] Подібним чином, якщо не зазначено інше, будь-який опис можливого механізму або способу дії або причини покращення є лише ілюстративним, та описані способи не мають обмежуватися правильністю або неправильністю будь-якого такого запропонованого механізму або способу дії або причини покращення.

[0031] При вираженні діапазону значень, інший варіант включає в себе величину від одного конкретного значення і/або до іншого конкретного значення. Крім того, посилання на значення, наведені у діапазонах, включають в себе кожне значення в межах такого діапазону. Всі діапазони є всеохоплюючими та комбінованими. Якщо значення виражені як приблизні, вживаючи перед ними частка "приблизно," слід розуміти, що конкретне значення утворює інший варіант. Посилання на конкретне чисельне значення включає в себе щонайменше таке чисельне значення, якщо контекст явно не має на увазі інше.

[0032] Слід розуміти, що можуть також наводитися певні особливості описаних способів, які для ясності описані в даному документі в контексті окремих варіантів здійснення даного винаходу, спільно з окремим варіантом здійснення винаходу. І навпаки, також можуть окремо або у будь-якій підкомбінації наводитися різні особливості описаних способів, які для ясності описані в контексті окремого варіанту здійснення винаходу.

[0033] Слова у однині, що вживаються в даному документі, включають в себе і множину.

[0034] У даному документі вживаються наступні скорочення: АСQ (опитувальник для оцінки контролю симптомів астми); АQLQ (опитувальник з якості життя при астмі); АSU1 (індекс оцінки стану здоров'я при астмі); САЕ (клінічне загострення астми); FEV_1 (форсований об'єм видиху за 1 секунду); FVC (форсована життєва ємність); швидкість форсованого видиху ($FEF_{25\%-75\%}$); ІКС (інгаляційний кортикостероїд); LABA (бета-агоніст тривалої дії); SABA (бета-агоніст короткочасної дії); АЕ (небажане явище).

[0035] Термін "приблизно", який вживається відносно діапазонів числових значень, порогових значень або конкретних значень, має на увазі, що такі значення можуть змінюватися в межах 10 % від вказаного значення. Оскільки багато числових значень, які вживаються в цьому документі, визначені експериментально, фахівцям в даній галузі техніки слід розуміти, що такі визначення можуть і, часто будуть змінюватися в різних експериментах. Значення, які

вживаються в даному документі, не слід вважати необґрунтовано обмежувальними з огляду на таку властиву мінливість. Отже, термін "приблизно" вживається для охоплення змін \pm на 10 % або менше, змін \pm на 5 % або менше, змін \pm на 1 % або менше, змін \pm на 0,5 % або менше, або змін \pm на 0,1 % або менше від вказаного значення.

5 [0036] Термін "лікування" або подібні терміни стосуються зменшення тяжкості симптомів і/або частоти симптомів астми, усунення симптомів астми і/або основної причини зазначених симптомів, зменшення частоти або ймовірності виникнення симптомів астми і/або їхньої основної причини, та зменшення або усунення шкоди, прямо або опосередковано нанесеної астмою.

10 [0037] Термін "введення зазначеному пацієнту" та подібні терміни мають на увазі процедуру, згідно з якою респірумаб вводиться пацієнту ін'єкційним шляхом для того, щоб клітини-мішені, тканини або сегменти тіла пацієнта вступили в контакт з респірумабом.

[0038] Термін "вводиться/введений ін'єкційним шляхом", який вживається в даному документі, включає в себе внутрішньовенне (в/в) або підшкірне (п/ш) введення. У деяких варіантах здійснення винаходу, наприклад, респірумаб може вводитися зазначеному пацієнту внутрішньовенно. У інших варіантах здійснення винаходу, респірумаб може вводитися зазначеному пацієнту підшкірно.

[0039] Фраза "терапевтично ефективна доза" стосується кількості респірумабу, як описано в даному документі, ефективною для досягнення конкретного біологічного або терапевтичного результату, включаючи, але не обмежуючись ними, біологічних або терапевтичних результатів, розкритих, описаних або наведених як приклади у цьому документі. Терапевтично ефективна доза може змінюватися залежно від факторів, таких як перебіг хвороби, вік, стать, та вага пацієнта, та здатності композиції викликати бажану реакцію у пацієнта. Такі результати включають в себе, але не обмежуються цим, лікування еозинофільної астми середнього та тяжкого ступеню, як визначено за допомогою будь-яких засобів, прийнятих у даній галузі техніки.

[0040] Термін "форсований об'єм видиху за 1 секунду (FEV_1)", який вживається в даному документі, стосується максимальної кількості повітря, що можна форсовано видихнути за одну секунду.

30 [0041] Опитувальник для оцінки контролю симптомів астми (ACQ), який вживається в даному документі, стосується опитувальника, призначеного для визначення достатності контролю астми та зміни у контролі астми, яка відбувається або мимовільно, або в результаті лікування.

[0042] Форсована життєва ємність (FVC), як вживається в даному документі, стосується ємності легень, досягнутої під час видиху, зробленого якомога сильніше та повніше, починаючи з глибокого вдиху.

[0043] Швидкість форсованого видиху ($FEF_{25\%-75\%}$), як вживається в даному документі, стосується середньої швидкості форсованого видиху на середній частині (25-75 %) FVC.

40 [0044] Опитувальник з якості життя при астмі (AQLQ), який вживається в даному документі, стосується засобу визначення якості життя, обумовленим станом здоров'я при захворюванні, що оцінює як фізичний, так і емоційний вплив захворювання.

[0045] Індекс оцінки стану здоров'я при астмі (AUSI), що вживається в даному документі, стосується короткого опитувальника, що проводить інтерв'юер, та який ґрунтується на відповідях пацієнта, для оцінки частоти і тяжкості окремих симптомів астми та побічних дій лікування.

45 [0046] Клінічні загострення астми (CAE), які вживаються в даному документі, стосуються медичного втручання (або додаткової терапії окрім звичайної медичної допомоги пацієнтам і/або звернення до пункту невідкладної допомоги або госпіталізація в зв'язку з астмою), що пройшло клінічну оцінку (затверджене комітетом, незалежним від компанії Teva), обумовлене погіршенням функції легень і/або симптомів у пацієнта. Медичні втручання, які вважаються вирішальними внаслідок загострень астми, включали в себе або один з наступних варіантів, або обидва варіанти:

1) застосування системних кортикостероїдів або підвищене застосування інгаляційних кортикостероїдів у лікуванні протягом 3 або більше днів. У випадку пацієнтів, що вже проходять лікування системними або інгаляційними кортикостероїдами, доза кортикостероїдів має бути підвищеною в два або більше разів щонайменше протягом 3 або більше днів; і/або

2) невідкладна медична допомога при астмі, що включає в себе щонайменше один позаплановий візит до лікаря на небулайзерну терапію або інший вид невідкладного лікування для запобігання погіршенню симптомів астми; звернення до пункту невідкладної медичної допомоги для отримання лікування астми або з метою госпіталізації в зв'язку з астмою.

[0047] В даному документі описуються способи лікування еозинофільної астми середнього та тяжкого ступеню у пацієнта, які включають в себе:

1) виявлення пацієнта, хворого на еозинофільну астму середнього або тяжкого ступеню, де симптоми у такого пацієнта недостатньо контрольовані поточними засобами лікування і де рівні еозинофілів в крові пацієнта дорівнюють або більші, ніж приблизно 400/мкл; і

2) введення зазначеному пацієнту терапевтично ефективної дози реслізумабу.

[0048] Пацієнти, хворі на еозинофільну астму, мають підвищений рівень еозинофілів в легенях, мокротинні та крові. Термін "астма середнього та тяжкого ступеню", який вживається в даному документі, визначений вимогою до вихідної терапії щонайменше із середньою дозою інгаляційного кортикостероїду (наприклад, ICS \geq 440 мікрограмів добової дози флутиказону) з або без іншого препарату базисної терапії для лікування астми. У деяких варіантах здійснення винаходу, наприклад, астма середнього та тяжкого ступеню може вимагати вихідного лікування щонайменше середньою дозою інгаляційного кортикостероїду (наприклад, ICS \geq 440 мікрограмів добової дози флутиказону) з іншим препаратом базисної терапії для лікування астми. У інших варіантах здійснення винаходу, астма середнього та тяжкого ступеню може вимагати вихідного лікування щонайменше середньою дозою інгаляційного кортикостероїду (наприклад, ICS \geq 440 мікрограмів добової дози флутиказону) без іншого препарату базисної терапії для лікування астми. Термін "астма середнього та тяжкого ступеню", який вживається в даному документі, визначається як астма середнього та тяжкого ступеню з вмістом еозинофілів в крові щонайменше приблизно 400/мкл на вихідному рівні.

[0049] Відповідними пацієнтами, що підлягають лікуванню описаними способами, є особи, у яких симптоми астми недостатньо контрольовані поточними засобами для лікування астми. Поняття "недостатньо контрольовані", що вживається в даному документі, стосується балу за опитувальником для оцінки контролю симптомів астми (ACQ) \geq 1,5.

[0050] Поточним засобом для лікування пацієнтів, хворих на астму може бути інгаляційний кортикостероїд (ICS) з або без іншого препарату базисної терапії. У деяких варіантах здійснення винаходу, поточний засіб для лікування пацієнтів, хворих на астму може включати в себе інгаляційний кортикостероїд без іншого препарату базисної терапії. У деяких варіантах здійснення винаходу поточний засіб для лікування пацієнтів, хворих на астму може включати в себе інгаляційний кортикостероїд з іншим препаратом базисної терапії. Поточним засобом для лікування пацієнтів, хворих на астму може бути середня доза інгаляційного кортикостероїду. Наприклад, інгаляційний кортикостероїд може становити щонайменше 440 мкг флутиказону. Поточним засобом для лікування пацієнтів, хворих на астму може бути висока доза інгаляційного кортикостероїду. Приклади граничних значень високих доз інгаляційних кортикостероїдів наведені, наприклад, в Таблиці 18. У варіантах, де поточний засіб для лікування пацієнтів, хворих на астму включає в себе інгаляційний кортикостероїд з іншим базисним препаратом, який може включати в себе бета 2 агоніст адrenoцепторів тривалої дії (LABA). У деяких варіантах здійснення винаходу, поточний лікувальний засіб пацієнта хворого на астму може включати в себе флутиказон 400 мкг або більше та бета 2 агоніст адrenoцепторів тривалої дії (LABA).

[0051] Відповідні пацієнти також включають в себе пацієнтів з підвищеним рівнем еозинофілів в крові. "Підвищений рівень еозинофілів в крові" стосується рівня еозинофілів, що охоплює пацієнтів з активним еозинофільним запаленням дихальних шляхів з високою специфічністю. Наприклад, підвищений рівень еозинофілів в крові може включати в себе високий рівень еозинофілів в крові пацієнта порівняно з особою або категорією осіб, у яких астми немає. У деяких варіантах здійснення винаходу, рівень еозинофілів в крові пацієнта може дорівнювати або бути більшим ніж приблизно 400/мкл. У деяких варіантах здійснення винаходу, рівень еозинофілів в крові пацієнта може дорівнювати або бути більшим ніж приблизно 450/мкл. У деяких варіантах здійснення винаходу, рівень еозинофілів в крові пацієнта може дорівнювати або бути більшим ніж приблизно 500/мкл. У деяких варіантах здійснення винаходу, рівень еозинофілів в крові пацієнта може дорівнювати або бути більшим ніж приблизно 550/мкл. У деяких варіантах здійснення винаходу, рівень еозинофілів в крові пацієнта може дорівнювати або бути більшим ніж приблизно 600/мкл. У деяких варіантах здійснення винаходу, рівень еозинофілів в крові пацієнта може дорівнювати або бути більшим ніж приблизно 650/мкл. У деяких варіантах здійснення винаходу, рівень еозинофілів в крові пацієнта може дорівнювати або бути більшим ніж приблизно 700/мкл. У деяких варіантах здійснення винаходу, рівень еозинофілів в крові пацієнта може дорівнювати або бути більшим ніж приблизно 750/мкл. У деяких варіантах здійснення винаходу, рівень еозинофілів в крові пацієнта може дорівнювати або бути більшим ніж приблизно 800/мкл. У деяких варіантах здійснення винаходу, рівень еозинофілів в крові пацієнта може дорівнювати або бути більшим ніж приблизно 850/мкл. У

деяких варіантах здійснення винаходу, рівень еозинофілів в крові пацієнта може дорівнювати або бути більшим ніж приблизно 900/мкл. У деяких варіантах здійснення винаходу, рівень еозинофілів в крові пацієнта може дорівнювати або бути більшим ніж приблизно 950/мкл. У деяких варіантах здійснення винаходу, рівень еозинофілів в крові пацієнта може дорівнювати або бути більшим ніж приблизно 1000/мкл. У деяких варіантах здійснення винаходу, рівень еозинофілів в крові пацієнта може дорівнювати або бути більшим ніж приблизно 1500/мкл.

[0052] Назва "реслізумаб" стосується "гуманізованого" (шурячого) двовалентного моноклонального антитіла (mAb) з ізотипом каппа IgG4, зі зв'язувальною афінністю відносно специфічного епітопу на молекулі інтерлейкіну-5 людини (IL-5). Реслізумаб є нейтралізуючим антитілом, яке вважається таким, що блокує проліферацію залежних клітин IL-5 і/або вироблення еозинофілів. Реслізумаб описаний, наприклад, у, Walsh, GM (2009) "Reslizumab, a humanized anti-IL-5 mAb for the treatment of eosinophil-mediated inflammatory conditions" Current opinion in molecular therapeutics 11 (3): 329-36; США 6,056,957 (Chou); США 6,451,982 (Chou); США RE39,548 (Bodmer), кожен з яких включений до даного документу шляхом посилання.

Послідовності важких і легких ланцюгів реслізумабу є такими:

Важкий ланцюг (SEQ ID NO: 1)

Легкий ланцюг (SEQ ID NO: 2)

Heavy Chain (SEQ ID NO:1)	EVQLVESGGGLVQPGGSLRLSCAVSGLSLTNSVNWIRQAPGKGLEWV GLIWSNGD TDYNSAIKSRFTISRDTSKSTVYLQMNSLRAEDTAVYYCAR EYYGYFDYWGQGT LTVVSSASTKGPSVFPLAPCSRSTSESTAALGCLVK DYFPEPVT VSWNSGALTSGVHTFPAVLQSSGLYSLSSVTVPSSSLGTKT YTCNV D HKPSNTKVDKRVESKYGPPCPSCPAPEFLGGPSVFLFPPKPKDT LMISRTPEVTCVVVDVSQEDPEVQFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQFNS TYRVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKGLPSSIEKTISKAKGQPREPQ VYTLPPSQEEMTKNQVSLTCLVKGFYPSDIAVEWESNGQPENNYKTPP VLDS DGSFFLYSRLTVDKSRWQEGNVFSCSVMHEALHNHYTQKSLSLSL GK
Light Chain (SEQ ID NO:2)	DIQMTQSPSSLSASVGDRVTITCLASEGISSYLA WYQQKPGKAPKLLIYG ANSLQTGVPSRFSGSGSATDYTLTISSLQPEDFATYYCQSYKFPNTFGQ GTKVEVKRTVAAPSVFIFPPSDEQLKSGTASVVCLLNNFYPREAKVQWK VDNALQSGNSQESVTEQDSKSTYSLSSLTLSKADYEKHKVYACE VTHQGLSPVTKSFNRGEC

[0053] Терапевтично ефективна доза реслізумабу може бути приблизно від 0,3 мг/кг до приблизно 3 мг/кг. У деяких варіантах здійснення винаходу, терапевтично ефективна доза реслізумабу може бути приблизно 0,3 мг/кг. У деяких варіантах здійснення винаходу, терапевтично ефективна доза реслізумабу може бути приблизно 0,5 мг/кг. У деяких варіантах здійснення винаходу, терапевтично ефективна доза реслізумабу може бути приблизно 0,7 мг/кг. У деяких варіантах здійснення винаходу, терапевтично ефективна доза реслізумабу може бути приблизно 1 мг/кг. У деяких варіантах здійснення винаходу, терапевтично ефективна доза реслізумабу може бути приблизно 1,2 мг/кг. У деяких варіантах здійснення винаходу, терапевтично ефективна доза реслізумабу може бути приблизно 1,4 мг/кг. У деяких варіантах здійснення винаходу, терапевтично ефективна доза реслізумабу може бути приблизно 1,6 мг/кг. У деяких варіантах здійснення винаходу, терапевтично ефективна доза реслізумабу може бути приблизно 1,8 мг/кг. У деяких варіантах здійснення винаходу, терапевтично ефективна доза реслізумабу може бути приблизно 2,0 мг/кг. У деяких варіантах здійснення винаходу, терапевтично ефективна доза реслізумабу може бути приблизно 2,2 мг/кг. У деяких варіантах здійснення винаходу, терапевтично ефективна доза реслізумабу може бути приблизно 2,4 мг/кг. У деяких варіантах здійснення винаходу, терапевтично ефективна доза реслізумабу може бути приблизно 2,6 мг/кг. У деяких варіантах здійснення винаходу, терапевтично ефективна доза реслізумабу може бути приблизно 2,8 мг/кг. У інших варіантах здійснення винаходу, терапевтично ефективна доза реслізумабу може бути приблизно 3 мг/кг.

[0054] Численні придатні способи введення включають в себе, але не обмежуються цим, внутрішньовенне введення (в/в) або підшкірне введення (п/ш). У деяких варіантах здійснення винаходу, терапевтично ефективна доза реслізумабу може бути введена внутрішньовенно. У інших варіантах здійснення винаходу, терапевтично ефективна доза реслізумабу може бути введена підшкірно.

[0055] Придатні режими дозування включають в себе, але не обмежуються цим, прийом однієї терапевтично ефективної дози реслізумабу один раз приблизно на 4 тижні. У деяких варіантах здійснення винаходу, наприклад, терапевтично ефективна доза реслізумабу становить приблизно від 0,3 мг/кг до приблизно 3 мг/кг та вводиться внутрішньовенно або підшкірно один раз приблизно на 4 тижні. У деяких аспектах винаходу, наприклад, терапевтично ефективна доза реслізумабу становить приблизно 0,3 мг/кг та вводиться внутрішньовенно або підшкірно один раз приблизно на 4 тижні. У деяких аспектах винаходу, наприклад, терапевтично ефективна зона реслізумабу становить приблизно 3 мг/кг та вводиться внутрішньовенно або підшкірно один раз приблизно на 4 тижні.

[0056] Для оцінки ефективності описаних способів можуть застосовуватися численні критерії. Відповідні визначення ефективності включають в себе, але не обмежуються цим, частоту клінічного загострення астми (CAE), функцію легень (форсований об'єм видиху за 1 секунду (FEV₁), форсована життєва ємність (FVC), та швидкість форсованого видиху (FEF_{25%-75%})), бали опитувальника з якості життя при астмі (AQLQ), бали опитувальника для оцінки контролю симптомів астми (ACQ), час до першого CAE, бали з оцінки симптомів астми (ASUI), застосування інгалятора для екстреної терапії, підрахунок вмісту еозинофілів в крові або будь-яку їхню комбінацію. У деяких варіантах здійснення винаходу, наприклад, введення терапевтично ефективної дози реслізумабу призводить до покращення функції легень, за оцінкою покращень на основі форсованого об'єму видиху за 1 секунду, форсованої життєвої ємності, середньої швидкості форсованого видиху (FEF_{25%-75%}), або будь-якої їхньої комбінації приблизно на 5 % або більше. Наприклад, у деяких варіантах здійснення винаходу, введення терапевтично ефективної дози реслізумабу призводить приблизно до 5 % покращення функції легень. У деяких варіантах здійснення винаходу, введення терапевтично ефективної дози реслізумабу призводить приблизно до 10 % покращення функції легень. У деяких варіантах здійснення винаходу, введення терапевтично ефективної дози реслізумабу призводить приблизно до 15 % покращення функції легень. У деяких варіантах здійснення винаходу, введення терапевтично ефективної дози реслізумабу призводить приблизно до 20 % покращення функції легень. У деяких варіантах здійснення винаходу, введення терапевтично ефективної дози реслізумабу призводить приблизно до 25 % покращення функції легень. У деяких варіантах здійснення винаходу, введення терапевтично ефективної дози реслізумабу призводить приблизно до 30 % покращення функції легень. У деяких варіантах здійснення винаходу, введення терапевтично ефективної дози реслізумабу призводить приблизно до 35 % покращення функції легень. У деяких варіантах здійснення винаходу, введення терапевтично ефективної дози реслізумабу призводить приблизно до 40 % покращення функції легень. У деяких варіантах здійснення винаходу, введення терапевтично ефективної дози реслізумабу призводить приблизно до 45 % покращення функції легень. У деяких варіантах здійснення винаходу, введення терапевтично ефективної дози реслізумабу призводить приблизно до 50 % покращення функції легень.

[0057] У інших варіантах здійснення винаходу, введення терапевтично ефективної дози реслізумабу призводить приблизно до 5 % - 50 % покращення функції легень. У інших варіантах здійснення винаходу, введення терапевтично ефективної дози реслізумабу призводить приблизно до 10 % - 50 % покращення функції легень. У інших варіантах здійснення винаходу, введення терапевтично ефективної дози реслізумабу призводить приблизно до 20 % - 50 % покращення функції легень. У інших варіантах здійснення винаходу, введення терапевтично ефективної дози реслізумабу призводить приблизно до 30 % - 50 % покращення функції легень. У інших варіантах здійснення винаходу, введення терапевтично ефективної дози реслізумабу призводить приблизно до 40 % - 50 % покращення функції легень.

[0058] Введення терапевтично ефективної дози реслізумабу може призвести до зниження клінічних загострень астми, зниження застосування системних кортикостероїдів, покращення балів за опитувальником для оцінки контролю симптомів астми, покращення балів за опитувальником з якості життя при астмі, або будь-яких їхніх комбінацій. У деяких аспектах винаходу, клінічні загострення астми можуть знизитись приблизно на 50 % порівняно з пацієнтами, що не приймають реслізумаб. У інших аспектах винаходу, застосування системних кортикостероїдів може знизитись приблизно на 50 % порівняно з пацієнтами, що не приймають реслізумаб.

[0059] Описані способи можуть застосовуватися для лікування пацієнта, що має астму з пізнім початком. Отже, у деяких варіантах здійснення винаходу, способи лікування еозинофільної астми середнього та тяжкого ступеню можуть включати в себе: 1) виявлення пацієнта, хворого на еозинофілну астму середнього або тяжкого ступеню, де симптоми у такого пацієнта недостатньо контрольовані поточними засобами лікування астми та рівень

еозинофілів в його крові дорівнює або більше 400/мкл, і у нього спостерігається астма з пізнім початком; і 2) введення зазначеному пацієнту терапевтично ефективної дози реслізумабу.

[0060] Термін "астма з пізнім початком", який вживається в даному винаході стосується діагностування астми у пацієнта у віці від 40 років і старше на момент первинного діагнозу.

[illegible]

[0062] Введення терапевтично ефективної дози реслізумабу пацієнту, що має астму з пізнім початком, може призвести до зміни приблизно від 90 мл до приблизно 250 мл ΔFEV_1 порівняно з пацієнтом, який не приймає реслізумаб. Введення терапевтично ефективної дози реслізумабу пацієнту, що має астму з пізнім початком, може призвести до зміни приблизно від 125 мл до приблизно 250 мл ΔFEV_1 порівняно з пацієнтом, який не приймає реслізумаб. Введення терапевтично ефективної дози реслізумабу пацієнту, що має астму з пізнім початком, може призвести до зміни приблизно від 150 мл до приблизно 250 мл ΔFEV_1 порівняно з пацієнтом, який не приймає реслізумаб. Введення терапевтично ефективної дози реслізумабу пацієнту, що має астму з пізнім початком, може призвести до зміни приблизно від 175 мл до приблизно 250 мл ΔFEV_1 порівняно з пацієнтом, який не приймає реслізумаб. Введення терапевтично ефективної дози реслізумабу пацієнту, що має астму з пізнім початком, може призвести до зміни приблизно від 200 мл до приблизно 250 мл ΔFEV_1 порівняно з пацієнтом, який не приймає реслізумаб. Введення терапевтично ефективної дози реслізумабу пацієнту, що має астму з пізнім початком, може призвести до зміни приблизно від 90 мл до приблизно 200 мл ΔFEV_1

порівняно з пацієнтом, який не приймає реслізумаб. Введення терапевтично ефективної дози реслізумабу пацієнту, що має астму з пізнім початком, може призвести до зміни приблизно від 90 мл до приблизно 175 мл ΔFEV_1 порівняно з пацієнтом, який не приймає реслізумаб. Введення терапевтично ефективної дози реслізумабу пацієнту, що має астму з пізнім початком, може призвести до зміни приблизно від 90 мл до приблизно 150 мл ΔFEV_1 порівняно з пацієнтом, який не приймає реслізумаб. Введення терапевтично ефективної дози реслізумабу пацієнту, що має астму з пізнім початком, може призвести до зміни приблизно від 90 мл до приблизно 125 мл ΔFEV_1 порівняно з пацієнтом, який не приймає реслізумаб.

[0063] Введення терапевтично ефективної дози реслізумабу пацієнту, що має астму з пізнім початком, може призвести до зниження клінічних загострень астми порівняно з пацієнтом, який не приймає реслізумаб. У деяких аспектах винаходу, введення терапевтично ефективної дози реслізумабу пацієнту, що має астму з пізнім початком, призводить приблизно до 50 % зниження клінічних загострень астми порівняно з пацієнтом, який не приймає реслізумаб. У деяких аспектах винаходу, введення терапевтично ефективної дози реслізумабу пацієнту, що має астму з пізнім початком, призводить приблизно до більше 50 % зниження клінічних загострень астми порівняно з пацієнтом, який не приймає реслізумаб. Наприклад, введення терапевтично ефективної дози реслізумабу пацієнту, що має астму з пізнім початком, може призвести до 50 % зниження клінічних загострень астми порівняно з пацієнтом, який не приймає реслізумаб. Введення терапевтично ефективної дози реслізумабу пацієнту, що має астму з пізнім початком, може призвести до 55 % зниження клінічних загострень астми порівняно з пацієнтом, який не приймає реслізумаб. Введення терапевтично ефективної дози реслізумабу пацієнту, що має астму з пізнім початком, може призвести до 60 % зниження клінічних загострень астми порівняно з пацієнтом, який не приймає реслізумаб. Введення терапевтично ефективної дози реслізумабу пацієнту, що має астму з пізнім початком, може призвести до 65 % зниження клінічних загострень астми порівняно з пацієнтом, який не приймає реслізумаб. Введення терапевтично ефективної дози реслізумабу пацієнту, що має астму з пізнім початком, може призвести до 70 % зниження клінічних загострень астми порівняно з пацієнтом, який не приймає реслізумаб. Введення терапевтично ефективної дози реслізумабу пацієнту, що має астму з пізнім початком, може призвести до 75 % зниження клінічних загострень астми порівняно з пацієнтом, який не приймає реслізумаб. Введення терапевтично ефективної дози реслізумабу пацієнту, що має астму з пізнім початком, може призвести до 80 % зниження клінічних загострень астми порівняно з пацієнтом, який не приймає реслізумаб. У деяких варіантах здійснення винаходу, введення терапевтично ефективної дози реслізумабу пацієнту, що має астму з пізнім початком, призводить приблизно до 50 % - 80 % зниження клінічних загострень астми порівняно з пацієнтом, який не приймає реслізумаб. У деяких варіантах здійснення винаходу, введення терапевтично ефективної дози реслізумабу пацієнту, що має астму з пізнім початком, призводить приблизно до 60 % - 75 % зниження клінічних загострень астми порівняно з пацієнтом, який не приймає реслізумаб. У деяких варіантах здійснення винаходу, введення терапевтично ефективної дози реслізумабу пацієнту, що має астму з пізнім початком, призводить приблизно до 70 % - 80 % зниження клінічних загострень астми порівняно з пацієнтом, який не приймає реслізумаб.

ПРИКЛАДИ

Приклад 1: Дослідження 1 - лікування плацебо, реслізумабом 0,3 мг/кг або реслізумабом 3,0 мг/кг один раз на 4 тижні загальною кількістю - 4 дози (16 тижнів)

Мета

[0064] Дослідження проводилися з метою визначення, чи є реслізумаб, при дозуванні 0,3 мг/кг або 3,0 мг/кг, що вводився один раз на 4 тижні загальною кількістю 4 дози, ефективнішим, ніж плацебо у покращенні функції легень та контролю астми серед пацієнтів, хворих на астму, з підвищеними рівнями еозинофілів.

План дослідження

[0065] Багатоцентрове, рандомізоване, подвійне сліпе, плацебо-контрольоване дослідження в паралельних групах з фіксованим дозуванням глобальної фази 3 проводилося для порівняння ефективності та безпеки реслізумабу (RES) з плацебо (PBO) у осіб, хворих на астму середнього або тяжкого ступеню з підвищеними рівнями еозинофілів. Учасники дослідження були випадковим чином відібрані (1:1:1) для прийому плацебо, реслізумабу 0,3 мг/кг, або реслізумабу 3,0 мг/кг, що вводився один раз на 4 тижні загальною кількістю 4 дози. Після завершення 16-тижневого періоду лікування подвійним сліпим методом учасники мали можливість взяти участь у відкритому розширеному дослідженні.

Учасники

[0066] Учасники дослідження були у віці від 12 до 75 років та мали астму середнього та тяжкого ступеню, виходячи з попередньої вимоги відносно призначених лікувальних препаратів: ≥ 440 мкг флутиказону на день або еквівалент \pm інший препарат базисної терапії (наприклад, LABA). Астма повинна була бути достатньо контрольованою на основі балів за опитувальником для оцінки контролю симптомів астми (ACQ) ≥ 1.5 . Учасники повинні були мати вміст еозинофілів у крові на вихідному рівні ≥ 400 мкл. У дослідженні не було окремого форсованого об'єму видиху за 1 секунду (FEV₁) або виключення загострення астми.

Вихідні змінні

[0067] Первинною змінною ефективності була зміна від вихідної точки FEV₁.

Вторинні змінні ефективності включали в себе: бали за ACQ (незалежна частина ACQ-7 складається з 5 елементів оцінки симптомів та 1 елементу оцінки застосування засобу екстреної терапії, а також інших функцій легень (вимірювання FEV₁ проводилися в клініці; форсована життєва ємність (FVC); швидкість форсованого видиху 25-75 % (FEF₂₅₋₇₅ %); опитувальник з якості життя при астмі (AQLQ); симптоми астми (за допомогою ASUI); застосування полегшувального бета-агоніста короткочасної дії (SABA); та безпека (несприятливі явища).

Статистика

[0068] Аналізи ефективності ґрунтувалися на вибірці для повного аналізу (всі випадково вибрані пацієнти, що проходили лікування щонайменше 1 дозою досліджуваного препарату) та рандомізованої групи лікування. Проводився аналіз змінних ефективності за допомогою змішаної моделі повторних вимірювань (MMRM) з фіксованими ефектами (лікування, фактори стратифікації, стать, візит, взаємодія лікування і візиту), коваріати (зріст, початкове значення), та пацієнт як блоковий фактор для повторних вимірювань. Для кореляційного моделювання серед пацієнтів застосовувалася неструктурована коваріаційна матриця. Загальний ефект лікування від кожної дози реслізумабу порівнювали з плацебо за допомогою двостороннього тесту на рівні значущості 0,05. Для аналізу частки пацієнтів застосовувався стратифікований тест Кохрана-Мантеля-Хензеля (CMH), досягнувши щонайменше 0,5 балів відносно зменшення симптомів за ACQ.

Результати

[0069] З 1025 обстежених учасників, 315 відповідали критеріям придатності та були обрані випадковим чином. З 315 випадково обраних пацієнтів, 268 (85 %) повністю пройшли дослідження (81 %, 89 %, та 85 % в групі дослідження плацебо, реслізумабом 0,3 мг/кг, та реслізумабом 3,0 мг/кг, відповідно). Загалом, найпоширенішою причиною переривання участі у дослідженні були несприятливі явища (n=19 загалом; n=11 плацебо; n=1 реслізумаб 0,3 мг/кг; n=7 реслізумаб 3,0 мг/кг), подальше відкликання згоди (n=7 загалом; n=2 плацебо; n=1 реслізумаб 0,3 мг/кг; n=4 реслізумаб 3,0 мг/кг), недостатня ефективність (n=6 загалом; n=2 плацебо; n=3 реслізумаб 0,3 мг/кг; n=1 реслізумаб 3,0 мг/кг), та порушення протоколу (n=6 загалом; n=2 плацебо; n=3 реслізумаб 0,3 мг/кг; n=1 реслізумаб 3,0 мг/кг). Набір даних для повного аналізу та вибірка для оцінки безпеки включала в себе 311 учасників (плацебо: n=105; реслізумаб 0,3 мг/кг: n=103; реслізумаб 3,0 мг/кг: n=103). Результати ґрунтуються на наборі даних для повного аналізу, якщо не зазначено інше. Демографічні дані учасників на вихідному рівні та характеристика захворювання зведені в Таблицях 1 і 2.

Таблиця 1

	РВО (105)	Реслізумаб 0,3 мг/кг (104)	Реслізумаб 3,0 мг/кг (106)	Загалом (315)
Вік	44,2	44,5	43	43,9
12-17 n (%)	5(5)	5(5)	5(5)	15(5)
F/M (%)	59/41	57/43	58/42	58/42
Раса (%)				
білі	81	77	85	81
чорні	7	6	5	6
решта	12	17	10	13
Переважаючі етнічні групи				
Особи нелатиноамериканського походження	70	70	71	70
Особи латиноамериканського	28	28	29	28

Таблиця 1

	PBO (105)	Реслізумаб 0,3 мг/кг (104)	Реслізумаб 3,0 мг/кг (106)	Загалом (315)
походження				
Індекс маси тіла (кг/м ²)	27,7	27,6	27,4	27,6

Таблиця 2

	PBO (105)	Реслізумаб 0,3 мг/кг (104)	Реслізумаб 3,0 мг/кг (106)	Загалом (315)
Час з моменту діагностування (років)	20	20,7	20,4	20,4
Астма 12 місяців тому? ТАК (%)	56	55	55	55
ACQ	2,5	2,5	2,6	2,5
AQLQ	4,374	4,479	4,164	-
ASUI	0,674	0,675	0,657	-
Реверсивність (%)	25,2	24,2	26,2	25,3
FEV ₁ (L)	2,22	2,16	2,17	-
FEV ₁ % прогнозований	71,1	68,8	70,4	70,1
Застосування засобу екстреної терапії (впорскувань на день)	2,3	1,9	2,3	-
Вміст еозинофілів в крові × 10 ⁹ /л (діапазон)	0,6 (0,1-3,7)	0,6 (0,1-3,7)	0,6	0,6 (0-1,6)
% на LABA*	82	80	78	-

*бета-агоніст тривалої дії: спеціально не запланований

Зміна від вихідної точки FEV₁

[0070] Аналіз первинної змінної ефективності, загальна зміна від вихідної точки FEV₁ за 16 тижнів лікування (отримана за оцінкою MMRM) продемонструвала значне покращення (підвищення) FEV₁ у пацієнтів у обох групах, що приймали реслізумаб порівняно з плацебо (Таблиця 3). Загальна зміна від вихідної точки FEV₁ становила 0,126 л, 0,242 л, і 0,286 л у пацієнтів в групі, що приймала плацебо, реслізумаб 0,3 мг/кг та 3,0 мг/кг реслізумабу, відповідно. Загальний ефект лікування був кращим у пацієнтів з групи, що приймала реслізумаб 3,0 мг/кг (0,160 л, p=0,0018), ніж у пацієнтів з групи, що приймала реслізумаб 0,3 мг/кг (0,115 л, p=0,0237).

[0071] Ефект лікування відносно зміни FEV₁ від вихідної точки до тижнів 4, 8, 12, 16, та кінцевої точки у пацієнтів з групи лікування, що приймала реслізумаб 0,3 мг/кг та 3,0 мг/кг був проаналізований вторинно (Фігура 1 та Таблиця 3).

Ефект лікування FEV₁ спостерігався після прийняття першої дози реслізумабу 3,0 мг/кг на першій запланованій оцінці, яка була проведена на 4-й тиждень (0,153 л, p=0,003) та зберігався і під час оцінки, проведеної на 16-й тиждень (0,165 л, p=0,0118). Покращення стану здоров'я у пацієнтів з групи лікування, що приймала 0,3 мг/кг було більш мінливим, але в числовому вигляді більшим, ніж у пацієнтів з групи лікування, що приймала плацебо під час кожного візиту до клініки.

[0072] Значні ефекти від плацебо не були неочікуваними з огляду на те, що пацієнтам дозволялося продовжувати лікування за стандартною схемою та ймовірно під час дослідження вони були більш поступливими. Значні покращення FEV₁ спостерігалися у учасників вже через 4 тижні після лікування реслізумабом 3,0 мг/кг порівняно з плацебо (різниця між методами лікування: 153 мл, P=0,003 та підтримувалися протягом всього періоду дослідження).

Таблиця 3

Змінна (одиниця)	Статистичний показник	Плацебо (N=105)	Реслізумаб 0,3 мг/кг (N=103)	Реслізумаб 3,0 мг/кг (N=103)
FEV ₁ на вихідному рівні (літри)	Середній	2,222	2,157	2,169
	SD	0,8125	0,8506	0,7815
	SE середнього показника	0,0793	0,0838	0,0770
	Медіана	2,120	2,060	2,140
	Мін., макс.	0,600, 4,510	0,560, 4,500	0,570, 4,022
Зміна FEV ₁ (літрів) за 16 тижнів	n ^{a)}	103	101	102
	Середнє значення, визначене методом найменших квадратів	0,126	0,242	0,286
	SE середнього значення, визначеного методом найменших квадратів	0,0549	0,0556	0,0548
	Різниця у методах лікування (активне - плацебо)		0,115	0,160
	SE різниці		0,0508	0,0507
	95 % CI		(0,016, 0,215)	(0,060, 0,259)
	p-значення		0,0237	0,0018
Зміна FEV ₁ (літрів) на 16-й тиждень	n	84	92	91
	Середній	0,052	0,188	0,243
	SD	0,3944	0,5568	0,4782
	SE середнього показника	0,0430	0,0581	0,0501
	Медіана	0,000	0,105	0,170
	Мін., макс	-0,760, 1,430	-1,080, 2,670	-0,890, 1,970
	Середнє значення, визначене методом найменших квадратів	0,137	0,266	0,302
	SE середнього значення, визначеного методом найменших квадратів	0,0622	0,0624	0,0616
	Різниця у методах лікування (активне - плацебо)		0,129	0,165
	SE різниці		0,0651	0,0651
	95 % CI		(0,001, 0,257)	(0,037, 0,293)
	p-значення		0,0481	0,0118

^{a)}n означає кількість пацієнтів, які хоча б один раз брали участь у аналізі.

FEV₁=форсований об'єм видиху за 1 секунду; SD=стандартне відхилення; SE=стандартна похибка; мін.=мінімум; макс.=максимум; LS=метод найменших квадратів.; CI=довірчий інтервал.

Примітка: Кінцева точка=Тиждень 16 або дострокове припинення участі.

Зміна від вихідної точки FVC за візитом

5 [0073] Загальна зміна від вихідної точки за 16 тижнів лікування продемонструвала покращення (підвищення) у групі лікування, що приймає реслізумаб 3,0 мг/кг порівняно з плацебо (0,130 л, p=0,0174) (Таблиця 4).

10 Загальний ефект лікування відносно групи, яка приймала реслізумаб 0,3 мг/кг порівняно з плацебо становив 0,048 л (p=0,3731). Покращення FVC за візитом спостерігалось у пацієнтів з групи лікування, яка приймала реслізумаб 3,0 мг/кг до 8 тижнів після другої дози реслізумабу (0,153 л, p=0,0190), що підтримувалося впродовж всього періоду лікування тривалістю 16

тижнів. Покращення стану здоров'я пацієнтів у групі лікування, що приймала реслізумаб 0,3 мг/кг було в числовому вигляді більшим, ніж у групі, що приймала плацебо під час кожного візиту до клініки (Фігура 2).

Таблиця 4

Змінна (одиниця)	Статистичний показник	Плацебо (N=105)	Реслізумаб 0,3 мг/кг (N=103)	Реслізумаб 3,0 мг/кг (N=103)
FVC на вихідному рівні	Середній	3,288	3,289	3,199
	SD	1,0503	1,1232	1,0097
	SE середнього показника	0,1025	0,1107	0,0995
	Медіана	3,200	3,230	3,020
	Мін., макс.	0,880, 6,180	1,290, 6,010	0,660, 5,640
Загальна зміна FVC	n ^{a)}	103	101	102
	Середнє значення, визначене методом найменших квадратів	0,172	0,220	0,301
	SE середнього значення, визначеного методом найменших квадратів	0,0614	0,0623	0,0613
	Різниця у методах лікування (активне - плацебо)		0,048	0,130
	SE різниці		0,0543	0,0543
	95 % CI		(-0,058, 0,155)	(0,023, 0,237)
	p-значення		0,3731	0,0174
Зміна FVC на 16-й тиждень	n	84	92	90
	Середнє значення, визначене методом найменших квадратів	0,201	0,233	0,315
	SE середнього значення, визначеного методом найменших квадратів	0,0678	0,0681	0,0672
	Різниця у методах лікування (активне - плацебо)		0,032	0,114
	SE різниці		0,0675	0,0676
	95 % CI		(-0,101, 0,165)	(-0,019, 0,247)
	p-значення		0,6382	0,0930

^{a)}n означає кількість пацієнтів, які хоча б один раз брали участь у аналізі.

SD=стандартне відхилення; SE=стандартна похибка; мін.=мінімум; макс.=максимум; LS=метод найменших квадратів.; CI=довірчий інтервал.

5

Зміна від вихідної точки FEF_{25 % -75 %} за візитом

[0074] Загальна зміна середнього значення, визначеного методом найменших квадратів, від вихідної точки FEF_{25 % -75 %} за 16 тижнів лікування покращилася у кількісному відношенні стосовно пацієнтів з групи лікування, що приймала реслізумаб 3,0 мг/кг порівняно з плацебо (0,233 л на секунду, p=0,0552). Загальний ефект лікування учасників групи лікування, що приймала 0,3 мг/кг реслізумабу був незначним (0,030 л на секунду, p=0,8020) (Таблиця 5).

10

Різниця у методах лікування не була значною для будь-якої з груп лікування реслізумабом порівняно з плацебо під час будь-яких візитів через 4 тижні (Фігура 3).

Таблиця 5

Змінна (L/s)	Статистичний показник	Плацебо (N=105)	Реслізумаб 0,3 мг/кг (N=103)	Реслізумаб 3,0 мг/кг (N=103)
FEF _{25 %-75 %} на вихідному рівні	Середній	1,657	2,337	1,705
	SD	0,9201	8,9642	1,5396
	SE середнього показника	0,0898	0,8833	0,1517
	Медіана	1,510	1,250	1,450
	Мін., макс.	0,270, 4,370	0,210, 92,000	0,360, 14,600
Загальна зміна FEF _{25 %-75 %}	n ^{a)}	103	101	102
	Середнє значення, визначене методом найменших квадратів	-0,145	-0,114	0,089
	SE середнього значення, визначеного методом найменших квадратів	0,1342	0,1361	0,1342
	Різниця у методах лікування (активне - плацебо)		0,030	0,233
	SE різниці		0,1215	0,1212
	95 % CI		(-0,209, 0,270)	(-0,005, 0,472)
	p-значення		0,8020	0,0552
Зміна FEF _{25 %-75 %} на 16-й тиждень	n	84	92	90
	Середнє значення, визначене методом найменших квадратів	-0,147	-0,095	0,069
	SE середнього значення, визначеного методом найменших квадратів	0,1372	0,1384	0,1366
	Різниця у методах лікування (активне - плацебо)		0,052	0,216
	SE різниці		0,1276	0,1276
	95 % CI		(-0,199, 0,303)	(-0,035, 0,468)
	p-значення		0,6818	0,0908

^{a)}n означає кількість пацієнтів, які хоча б один раз брали участь у аналізі.

FEF_{25 %-75 %}=швидкість форсованого видиху від 25 % до 75 % форсованої життєвої ємності легень; SD=стандартне відхилення; SE=стандартна похибка; мін.=мінімум; макс.=максимум; LS=метод найменших квадратів.; CI=довірчий інтервал

Загальна зміна від вихідної точки у субпопуляції FEV₁ (Прогнозований FEV₁ % ≤85 %)

[0075] Жодний критерій FEV₁ на початковому рівні не був встановлений на це дослідження.

- 5 Проте, було проведено вторинний аналіз, отриманий за оцінкою MMRM, відносно первинної змінної ефективності у пацієнтів, включених у FEV₁ FAS з % прогнозованого FEV₁ ≤85 % на вихідній точці, для дослідження ефективності лікування пацієнтів з порушеною функцією легень (тобто, субпопуляції FEV₁). Загальна зміна від вихідної точки FEV₁ за аналізом субпопуляції становила 0,199 л, 0,285 л, і 0,364 л у пацієнтів з групи, яка приймала плацебо, 0,3 мг/кг реслізумабу та 3,0 мг/кг реслізумабу, відповідно. Результати показали покращення FEV₁ в числовому вигляді у обох групах лікування реслізумабом порівняно з плацебо (Таблиця 6);
- 10 проте, значне покращення спостерігалось в групі лікування реслізумабом 3,0 мг/кг (різниця у методах лікування 0,165 л, p=0,0066) (Фігура 4). Варто зазначити, що цей аналіз був проведений серед малої кількості людей, до яких дослідження не застосовувалося.

15

Таблиця 6

Змінна (одиниця)	Статистичний показник	Плацебо (N=81)	Реслізумаб 0,3 мг/кг (N=86)	Реслізумаб 3,0 мг/кг (N=82)
Загальна зміна FEV ₁ (літри)	n ^{a)}	79	84	81
	Середнє значення, визначене методом найменших квадратів	0,199	0,285	0,364
	SE середнього значення, визначеного методом найменших квадратів	0,0692	0,0661	0,0666
	Різниця у методах лікування (активне - плацебо)		0,087	0,165
	SE різниці		0,0597	0,0603
	95 % CI		(-0,031, 0,204)	(0,046, 0,284)
	p-значення		0,1479	0,0066

Зміна від вихідної точки за опитувальником для оцінки контролю при астмі [0076] Загальна зміна середнього значення за аналізом від вихідної точки за балами ACQ впродовж 16 тижнів лікування продемонструвала покращення (зниження) у пацієнтів з групи лікування, що приймала реслізумаб 0,3 мг/кг та 3,0 мг/кг порівняно з плацебо (-0,238 одиниць, p=0,0329 та -0,359 одиниць, p=0,0014, відповідно) (Таблиця 7).

Аналізували також ефект лікування з метою зміни за ACQ від вихідної точки до тижнів 4, 8, 12 та 16 в групах лікування реслізумабом 0,3 мг/кг та 3,0 мг/кг (Фігура 5). Покращення за ACQ спостерігалось після першої дози реслізумабу 3,0 мг/кг під час першої запланованої оцінки через 4 тижні (p=0,0153), що підтримувалось протягом всього періоду лікування тривалістю 16 тижнів. Покращення у пацієнтів з групи лікування реслізумабом 0,3 мг/кг було більш мінливим, але більшим в числовому відношенні, ніж у групі, що приймала плацебо, під час кожного візиту до клініки.

Покращення балів за ACQ через 16 тижнів спостерігалось відносно рівня дозування 3 мг/кг, проте не спостерігалось відносно рівня дозування 0,3 мг/кг (p=0,0129 та p=0,1327, відповідно).

[0077] В ході аналізу, в якому брали участь особи під час кожного візиту, частка учасників, що досягли мінімальної клінічно значущої різниці за балами ACQ score (0,5 одиниць) була значно більшою при прийомі будь-якої зі встановлених доз реслізумабу (51-59 %) порівняно з плацебо (37 %) на 4-й тиждень (Фігура 6). Чисельна різниця, що спостерігалась порівняно з плацебо під час подальших візитів, не була значною, враховуючи те, що результати в групі, що приймала плацебо, покращились з часом, оскільки непропорційно велика кількість учасників групи, що приймала плацебо, достроково припинили участь у дослідженні.

Таблиця 7

Змінна (одиниця)	Статистичний показник	Плацебо (N=105)	Реслізумаб 0,3 мг/кг (N=103)	Реслізумаб 3,0 мг/кг (N=103)
Бал за ACQ на початковому рівні	Середній	2,471	2,499	2,591
	SD	0,8301	0,8903	0,8861
	SE середнього показника	0,0810	0,0877	0,0873
	Медіана	2,286	2,429	2,429
	Мін., макс.	0,857, 5,286	0,429, 5,000	0,429, 5,286
Загальна зміна	n ^{a)}	103	101	101
	Середнє значення, визначене методом найменших квадратів	-0,494	-0,732	-0,853
	SE середнього значення, визначеного методом найменших квадратів	0,1231	0,1250	0,1233
	Різниця у методах лікування		-0,238	-0,359

Таблиця 7

Змінна (одиниця)	Статистичний показник	Плацебо (N=105)	Реслізумаб 0,3 мг/кг (N=103)	Реслізумаб 3,0 мг/кг (N=103)
	(активне - плацебо)			
	SE різниці		0,1108	0,1110
	95 % CI		(-0,456, -0,019)	(-0,577, -0,140)
	p-значення		0,0329	0,0014
Зміна балів у ACQ на 16-й тиждень	n ^{a)}	84	92	91
	Середнє значення, визначене методом найменших квадратів	-0,584	-0,795	-0,935
	SE середнього значення, визначеного методом найменших квадратів	0,1377	0,1381	0,1366
	Різниця у методах лікування (активне - плацебо)		-0,211	-0,351
	SE різниці		0,1399	0,1402
	95 % CI		(-0,487, 0,064)	(-0,627, -0,075)
	p-значення		0,1327	0,0129

^{a)}n означає кількість пацієнтів, які хоча б один раз брали участь у аналізі.

SD=стандартне відхилення; SE=стандартна похибка; мін.=мінімум; макс.=максимум; LS=метод найменших квадратів.; CI=довірчий інтервал.

Зміна від вихідної точки до 16-го тижня за опитувальником з якості життя при астмі

[0078] У AQLQ оцінюється ефект реслізумабу на критерії якості життя, в тому числі загальну діяльність, симптоми астми, емоційну функцію та реакцію на стимули навколишнього середовища. Результати за AQLQ оцінювались лише один раз під час дослідження на 16-й тиждень або на момент дострокового припинення участі у дослідженні, якщо такий результат відповідав кінцевому критерію оцінки ефективності: тобто, останнє оцінювання після початкового рівня у разі застосування останньої дози препарату за дослідженням від 3 до 5. Різниця у методах лікування спостерігалася за загальними результатами відповідно до AQLQ у групі лікування реслізумабом 3,0 мг/кг (0,359 одиниць, p=0,0241); порівняно з плацебо (Фігура 7 та Таблиця 8).

Результати за AQLQ відносно підділянок симптомів астми та емоційної функції також покращились (підвищились) у групі лікування реслізумабом 0,3 мг/кг та 3,0 мг/кг порівняно з плацебо. Частка пацієнтів досягла щонайменше 0,5 балів покращення від вихідної точки до тижні 16 за AQLQ (Фігура 7B).

Таблиця 8

Змінна (одиниця)	Статистичний показник	Плацебо (N=105)	Реслізумаб 0,3 мг/кг (N=103)	Реслізумаб 3,0 мг/кг (N=103)
Загальний бал за AQLQ на початковому рівні	n	105	102	103
	Середній	4,374	4,479	4,164
	SD	1,2047	1,2266	1,2233
	SE середнього показника	0,1176	0,1215	0,1205
	Медіана	4,531	4,578	4,250
	Мін., макс.	1,375, 6,563	1,438, 6,875	1,156, 6,531
Загальний бал за AQLQ на 16-й тиждень	n ^{a)}	101	96	99
	Середнє значення, визначене методом найменших квадратів	0,779	1,057	1,138

Таблиця 8

Змінна (одиниця)	Статистичний показник	Плацебо (N=105)	Реслізумаб 0,3 мг/кг (N=103)	Реслізумаб 3,0 мг/кг (N=103)
	SE середнього значення, визначеного методом найменших квадратів	0,1817	0,1881	0,1829
	Різниця в методах лікування (активне- плацебо)		0,278	0,359
	SE різниці		0,1591	0,1582
	95 % CI		(-0,036, 0,591)	(0,047, 0,670)
	p-значення		0,0822	0,0241

^{a)}n означає кількість пацієнтів, які хоча б один раз брали участь у аналізі.

SD=стандартне відхилення; SE=стандартна похибка; мін.=мінімум; макс.=максимум; LS=метод найменших квадратів.; CI=довірчий інтервал.

Зміна від вихідної точки згідно з індексу оцінки стану здоров'я при астмі за візитом

- 5 [0079] Загальна зміна середнього значення, визначеного методом найменших квадратів від вихідної точки за ASUI (діапазон балів від 0 [найгірші можливі симптоми] до 1 [симптоми відсутні]) за 16 тижнів лікування покращилася (підвищилася) порівняно з плацебо в групах лікування реслізумабом 0,3 мг/кг (0,051 одиниць, $p=0,0094$) та 3,0 мг/кг (0,047 одиниць, $p=0,0160$) (Таблиця 9) (Фігура 8). Це вказує на те, що у пацієнтів з груп лікування реслізумабом були менш часті та менш тяжкі симптоми астми, ніж у пацієнтів, які отримували плацебо, незважаючи на те, що загальна різниця не досягла мінімальної значущої різниці (MID) ASUI, яка останнім часом була визначена на рівні 0,09 (Bime et al 2012).

10 [0080] Зниження симптомів астми спостерігалось під час першої оцінки через 4 тижні ($p\leq 0,05$) після першої дози реслізумабу 0,3 мг/кг та 3,0 мг/кг, що підтримувалося протягом періоду лікування тривалістю 16 тижнів (Фігура 8).

Таблиця 9

Змінна (одиниця)	Статистичний показник	Плацебо (N=105)	Реслізумаб 0,3 мг/кг (N=103)	Реслізумаб 3,0 мг/кг (N=103)
Бал за ASUI на початковому рівні	Середній	0,674	0,675	0,657
	SD	0,1897	0,2061	0,1913
	SE середнього показника	0,0185	0,0203	0,0188
	Медіана	0,692	0,694	0,686
	Мін., макс.	0,088, 1,000	0,128, 1,000	0,101, 0,982
Загальна зміна результатів за ASUI	^{a)}	103	101	101
	Середнє значення, визначене методом найменших квадратів	0,082	0,132	0,129
	SE середнього значення, визначеного методом найменших квадратів	0,0218	0,0221	0,0218
	Різниця в методах лікування (активне плацебо)		0,051	0,047
	SE різниці		0,0193	0,0193
	95 % CI		(0,012, 0,089)	(0,009, 0,085)
	p-значення		0,0094	0,0160
Зміна результатів за ASUI на 16 тижнів	^{a)}	84	93	91

Таблиця 9

Змінна (одиниця)	Статистичний показник	Плацебо (N=105)	Реслізумаб 0,3 мг/кг (N=103)	Реслізумаб 3,0 мг/кг (N=103)
	Середнє значення, визначене методом найменших квадратів	0,94	0,134	0,134
	SE середнього значення, визначеного методом найменших квадратів	0,0250	0,0250	0,0247
	Різниця в методах лікування (активне плацебо)		0,040	0,040
	SE різниці		0,0257	0,0258
	95 % CI		(-0,010, 0,091)	(-0,011, 0,091)
	p-значення		0,1177	0,1215

^{a)}n означає кількість пацієнтів, які хоча б один раз брали участь у аналізі.

SD=стандартне відхилення; SE=стандартна похибка; мін.=мінімум; макс.=максимум; LS=метод найменших квадратів.; CI=довірчий інтервал.

Зміна від вихідної точки при застосуванні бета-агоніста короткочасної дії (SABA) під час візиту

- 5 [0081] Під час кожного запланованого візиту, пацієнтів просили згадати загальну кількість впорскувань SABA, які вони здійснили протягом 3 днів до кожного запланованого візиту до клініки. Спостерігалось зменшення щоденного застосування SABA (кількості впорскувань на день) в групах лікування реслізумабом 0,3 мг/кг та 3,0 мг/кг порівняно з групою, яка приймала плацебо протягом 16 тижнів лікування (1,0 впорскування на день, $p=0,0119$ та 0,9 впорскування на день, $p=0,0151$, відповідно) (Таблиця 10, Фігура 9). Порівняно з пацієнтами, які отримували плацебо, зменшення застосування SABA для надання екстреної допомоги спостерігалось серед пацієнтів, які отримували реслізумаб до першої оцінки на 4-й тиждень та тривало до 16-го тижня.

Таблиця 10

Змінна (одиниця)	Статистичний показник	Плацебо (N=105)	Реслізумаб 0,3 мг/кг (N=103)	Реслізумаб 3,0 мг/кг (N=103)
Середнє щоденне застосування SABA на початковому рівні	n	104	103	103
	Середній	2,3	1,9	2,3
	SD	2,20	2,45	2,58
	SE середнього показника	0,22	0,24	0,25
	Медіана	2,0	1,3	1,7
	Мін., макс.	0,0, 12,0	0,0, 15,0	0,0, 13,7
Загальна зміна середнього щоденного застосування SABA (#впорскувань на день)	n ^{a)}	102	101	102
	Середнє значення, визначене методом найменших квадратів	-0,3	-1,0	-0,9
	SE середнього значення, визначеного методом найменших квадратів	0,28	0,28	0,27
	Різниця в методах лікування		-0,648	-0,624

Таблиця 10

Змінна (одиниця)	Статистичний показник	Плацебо (N=105)	Реслізумаб 0,3 мг/кг (N=103)	Реслізумаб 3,0 мг/кг (N=103)
	(активне - плацебо)			
	SE різниці		0,2559	0,2551
	95 % CI		(-1,152, -0,144)	(-1,126, -0,121)
	p-значення		0,0119	0,0151
Зміна середнього щоденного застосування SABA (#впроскувань на день) на 16-й тиждень	n ^{a)}	83	93	91
	Середнє значення, визначене методом найменших квадратів	-0,3	-0,9	-1,0
	SE середнього значення, визначеного методом найменших квадратів	0,31	0,31	0,30
	Різниця в методах лікування (активне - плацебо)		-0,648	-0,708
	SE різниці		0,3200	0,3201
	95 % CI		(-1,278, -0,017)	(-1,339, -0,077)
	p-значення		0,0442	0,0280

^{a)}n означає кількість пацієнтів, які хоча б один раз брали участь у аналізі.

SD=стандартне відхилення; SE=стандартна похибка; мін.=мінімум; макс.=максимум; LS=метод найменших квадратів.; CI=довірчий інтервал.

Зміна вмісту еозинофілів в крові від вихідної точки

- 5 [0082] Загальна зміна вмісту еозинофілів в крові від вихідної точки ($10^9/\text{л}$) за 16 тижнів лікування продемонструвала різницю в методах лікування (зниження вмісту еозинофілів в крові) в групах лікування реслізумабом 0,3 мг/кг ($p=0,0000$) та 3,0 мг/кг ($p=0,0000$) порівняно з плацебо, що була більшою в групі, яка приймала 3,0 мг/кг (Таблиця 11, Фігура 10).

Таблиця 11

Змінна (одиниця)	Статистичний показник	Плацебо (N=105)	Реслізумаб 0,3 мг/кг (N=103)	Реслізумаб 3,0 мг/кг (N=103)
Вміст еозинофілів в крові на вихідній точці ($10^9/\text{л}$)	Середній	0,601	0,644	0,595
	SD	0,4331	0,4926	0,3931
	SE середнього показника	0,0423	0,0485	0,0387
	Медіана	0,504	0,500	0,500
	Мін., макс.	0,100, 3,700	0,100, 3,700	0,100, 2,300
Загальна зміна вмісту еозинофілів ($10^9/\text{л}$)	n ^{a)}	103	101	102
	Середнє значення, визначене методом найменших квадратів	-0,035	-0,358	-0,529
	SE середнього значення,	0,0271	0,0277	0,0270

Таблиця 11

Змінна (одиниця)	Статистичний показник	Плацебо (N=105)	Реслізумаб 0,3 мг/кг (N=103)	Реслізумаб 3,0 мг/кг (N=103)
	визначеного методом найменших квадратів			
	Різниця в методах лікування (активне плацебо)		-0,323	-0,494
	SE різниці		0,0243	0,0242
	95 % CI		(-0,370, -0,275)	(-0,542, -0,447)
	p-значення		0,0000	0,0000
Зміна вмісту еозинофілів в крові на 16-й тиждень ($10^9/\text{л}$)	n ^{a)}	81	90	87
	Середнє значення, визначене методом найменших квадратів	-0,078	-0,398	-0,538
	SE середнього значення, визначеного методом найменших квадратів	0,0310	0,0313	0,0308
	Різниця в методах лікування (активне - плацебо)		-0,320	-0,460
	SE різниці		0,0320	0,0322
	95 % CI		(-0,383, -0,257)	(-0,523, -0,396)
	p-значення		0,0000	0,0000

^{a)}n означає кількість пацієнтів, які хоча б один раз брали участь у аналізі.

SD=стандартне відхилення; SE=стандартна похибка; мін.=мінімум; макс.=максимум; LS=метод найменших квадратів.; CI=довірчий інтервал.

[0083] Різниця в методах лікування також спостерігалася в обох групах лікування реслізумабом 0,3 мг/кг та 3,0 мг/кг порівняно з плацебо під час кожного незалежного візиту (тижні 4, 8, 12 та 16) ($p=0,0000$, всі порівняння). Оскільки переважна більшість пацієнтів, що отримували лікування, або вирішили продовжувати брати участь у відкритому розширеному Дослідженні C38072/3085 після завершення лікування на 16-му тижні (86 %), або не змогли проходити подальше спостереження з інших причин, дані відносно вмісту еозинофілів в крові під час подальшого контрольного візиту через 90 днів (6, 9 та 8 пацієнтів в групі плацебо, групах лікування реслізумабом 0,3 мг/кг та 3 мг/кг, відповідно), були дуже обмеженими. Середня зміна вмісту еозинофілів в крові від вихідної точки до подальшого контрольного візиту становила - $0,197 \times 10^9/\text{л}$, $0,119 \times 10^9/\text{л}$, та $0,133 \times 10^9/\text{л}$ серед пацієнтів у групі, що приймала плацебо, реслізумаб 0,3 мг/кг та 3,0 мг/кг відповідно. Ці обмежені дані свідчать про те, що вміст еозинофілів в крові в обох групах лікування реслізумабом повернувся до вихідної точки до подальшого контрольного візиту (тобто, приблизно через 4 місяці після прийому останньої дози реслізумабу).

Біомаркери

[0084] Катіонний білок еозинофілів (ECP), нейротоксин еозинофілів (EDN), та пероксидаза еозинофілів (EP), які присутні в сироватці та плазмі, характеризувалися як потенційні біомаркери. ECP та EDN, показники еозинофільного запалення, можуть допомогти лікарям-клініцистам встановити діагноз, призначити лікування та здійснювати спостереження за пацієнтами, хворими на астму (Kim 2013). Концентрації ECP та EDN в сироватці наведені в Таблиці 12. Аналіз EP не проводився в зв'язку з недоступністю надійного, стійкого методу.

[0085] Всі доступні дані з ECP та EDN були включені для оцінки, а відсутні або недійсні результати при аналізі біомаркерів не враховувались. Аналіз біомаркерів включав в себе лише пацієнтів у FAS, яким було здійснено забір крові для визначення біомаркерів.

[0086] Дванадцять вимірів біомаркерів, отриманих від 5 пацієнтів (422102, плацебо; 004112 та 181102, 0,3 мг/кг реслізумабу; 019136 та 504113, 3,0 мг/кг реслізумабу) було виключено в зв'язку з відсутніми даними відносно запланованого візиту після обстеження.

[0087] Рівні ECP та EDN в сироватці були подібними у пацієнтів в 3 групах дослідження на вихідній точці. Від вихідної точки до 16-го тижня, обидва рівні біомаркерів залишалися такими

самими у пацієнтів з групи, яка приймала плацебо, незначно знизилися у пацієнтів, які приймали 0,3 мг/кг реслізумабу, та найбільше знизилися у пацієнтів, які приймали 3,0 мг/кг реслізумабу (Таблиця 12).

- 5 Зниження рівнів ЕСР в сироватці у відсотковому співвідношенні від вихідної точки до 16-го тижня становило 8,5 %, 52,0 % та 74,1 % в групі, яка приймала плацебо, 0,3 мг/кг реслізумабу, та 3,0 мг/кг реслізумабу, відповідно. Зниження рівнів EDN в сироватці у відсотковому співвідношенні від вихідної точки до 16-го тижня становило 6,3 %, 51,4 %, та 73,9 % в групі, яка приймала плацебо, 0,3 мг/кг реслізумабу та 3,0 мг/кг реслізумабу, відповідно. Середні зміни від вихідної точки рівнів ЕСР та EDN в сироватці, графічно наведені на Фігурі 11А та Фігурі 11В, відповідно.

Таблиця 12

Аналіз	Часова точка	Статистичний показник	Плацебо (N=105)	Реслізумаб 0,3 мг/кг (N=103)	Реслізумаб 3,0 мг/кг (N=103)
ЕСР в сироватці (нг/мл)	Вихідна точка	n ^{a)}	103	100	100
		Середній	88,2	92,7	94,6
		SD	98,09	93,27	114,87
		SE середнього показника	9,67	9,33	11,49
		Медіана	58,7	64,4	61,6
		Мін., макс.	4,0, 675,1	4,0, 728,3	4,1, 694,3
	Тиждень 16	n	93	94	94
		Середній	80,7	44,5	24,5
		SD	68,42	50,28	18,70
		SE середнього показника	7,09	5,19	1,93
		Медіана	60,7	27,3	17,3
		Мін., макс.	8,2, 351,6	1,5, 308,4	2,3, 110,5
EDN в сироватці (нг/мл)	Вихідна точка	n ^{a)}	103	100	100
		Середній	89,3	93,9	97,9
		SD	59,71	60,17	82,82
		SE середнього показника	5,88	6,02	8,28
		Медіана	73,2	81,9	74,6
		Мін., макс.	22,2, 455,4	26,7, 434,9	22,8, 593,5
	Тиждень 16	n	93	94	94
		Середній	83,7	45,6	25,6
		SD	48,31	32,32	12,87
		SE середнього показника	5,01	3,33	1,33
		Медіана	72,3	36,2	21,9
		Мін., макс.	22,2, 288,5	11,4, 205,7	7,5, 78,4

^{a)}n означає кількість пацієнтів, які хоча б один раз брали участь у аналізі.

SD=стандартне відхилення; SE=стандартна похибка; мін.=мінімум; макс.=максимум.

Несприятливі явища

- 15 [0088] Найпоширенішими несприятливими явищами були астма, головний біль, назофарингіт, інфекція верхніх дихальних шляхів, та синусит (Таблиця 13).

Серйозні несприятливі явища включали в себе: гострий інфаркт міокарду (n=1; плацебо); пневмонію (n=1; реслізумаб 3,0 мг/кг), які виникали через 11 днів після прийому першої дози реслізумабу, вибуття пацієнта зі спостереження (протягом подальшого спостереження через 90 днів у того самого пацієнта: дорожньо-транспортна пригода; перелом ребра; загострення

астми); синусит (n=1; реслізумаб 3,0 мг/кг); та астма (n=2; реслізумаб 3,0 мг/кг). Летальні випадки під час дослідження не траплялись.

Таблиця 13

Несприятливе явище n (%)	Плацебо (N=105)	Реслізумаб 0,3 мг/кг (N=103)	Реслізумаб 3,0 мг/кг (N=103)
≥ 1 будь-яке несприятливе явище	66 (63)	59 (57)	61 (59)
≥ 1 несприятливе явище, пов'язане з лікуванням	8 (8)	6 (6)	12 (12)
≥ 1 серйозне несприятливе явище	1 (< 1)	0	4 (4)
≥ 1 несприятливе явище в зв'язку з вибуттям зі спостереження	10 (10)	1 (< 1)	6 (6)
Несприятливі явища у >2 % учасників будь-якої групи, що приймала реслізумаб (переважний термін)			
Астма	20 (19)	6 (6)	16 (16)
Головний біль	6 (6)	8 (8)	11 (11)
Назофарингіт	4 (4)	6 (6)	6 (6)
Інфекція верхніх дихальних шляхів	3 (3)	3 (3)	5 (5)
Синусит	3 (3)	3 (3)	4 (4)
Бронхіт	5 (5)	5 (5)	2 (2)
Алергічний риніт	4 (4)	4 (4)	1 (< 1)
Фарингіт	3 (3)	3 (3)	1 (< 1)
Задишка	1 (< 1)	1 (< 1)	4 (4)
Гострий синусит	2(2)	3 (3)	1 (< 1)
Нудота	0	3 (3)	2 (2)
Бльовання	0	3 (3)	0
Порушення кістково-м'язової системи та сполучної тканини ¹	4 (4)	3 (3)	7 (7)
Розлади нервової системи ²	11(10)	10 (10)	16 (16)

¹3 мг/групу - набуті додаткові випадки (< 1 % кожний) артралгії, тугорухливості суглобів, болю в грудях при захворюваннях кістково-м'язового апарату, міалгії та тендоніту.

²В першу чергу виникав додатковий головний біль: РВО, реслізумаб 0,3 та 3 мг/кг - 6, 8 % та 11 % відповідно.

- 5 [0089] Частота несприятливих явищ по-суті фіксувалася в класі системи органів, за винятком несприятливих явищ, пов'язаних з лікуванням (за оцінкою дослідника): несприятливі явища через незначну надмірність у лікуванні, які спостерігалися в групі лікування реслізумабом 3 мг/кг (12 %) порівняно з плацебо (8 %), зазвичай стосувалися виникнення поодиноких несприятливих явищ (поширеність < 1 %) в численних класах системи органів без очевидної моделі. Всі серйозні несприятливі явища в зв'язку з прийомом дози реслізумабу 3 мг/кг не є пов'язаними між собою. Той самий пацієнт: 1 кожний - пневмонія; дорожньо-транспортна пригода/перелом ребра; загострення астми - непов'язані між собою; 1 синусит - непов'язані між собою; 2 загострення астми - непов'язані між собою. Небажані явища через вибуття зі спостереження в групі лікування реслізумабом включали в себе астму (4), міальгію (1) та пневмонію (1). Висновок: Особливих проблем безпеки немає. Важливі результати з безпеки за кодом 3081 відповідають відомим показникам безпеки реслізумабу.

Висновок

- 20 [0090] У осіб з підвищеним рівнем еозинофілів 4-місячні дози реслізумабу добре переносилися та сприяли покращенню функції легень та контролю астми, про що повідомляли пацієнти, на додаток до стандартного лікування. Первинна ефективність була досягнута як в групі лікування реслізумабом 0,3 мг/кг, так і в групі лікування реслізумабом 3 мг/кг. Проте, покращення загалом були більшими в групі, яка приймала дозу 3 мг/кг, та відповідали статистично значущій різниці відносно всіх клінічно важливих показників. Початок дії

реслізумабу відбувався протягом одного місяця, поширюючись на функцію обох легень та вживаючи заходи, спрямовані на покращення стану здоров'я пацієнтів. Доза 3 мг/кг здійснила значніший ефект на зниження еозинофілів в крові, ніж доза 0,3 мг/кг.

Приклад 2: Дослідження 2 і 3 - лікування плацебо або реслізумабом 3,0 мг/кг один раз на 4 тижні, у загальній кількості 13 доз (52 тижні)

Досліджувані препарати

[0091] Досліджувані препарати надавалися як стерильні розчини для інфузій. Реслізумаб був представлений в дозі 100 міліграмів (10 мілілітрів) на пляшку, приготовлений на рівні 10 міліграмів на мілілітр у 20-мілімолярному ацетаті натрію, 7 % сахарози, та буфері pH 5,5. Плацебо було представлено на рівні 10 мілілітрів на пляшку, приготоване у 20-мілімолярному ацетаті натрію, 7 % сахарози, та буферу pH 5,5. Обидва досліджувані препарати додавали та перемішували стерильним фізіологічним розчином, а потім вводили через систему внутрішньовенного вливання, оснащену стерильним, непірогенним інфузійним фільтром з низьким зв'язуванням білків, одноразового використання (діаметром від 0,20 до 1 мікрметра). Перед застосуванням, реслізумаб і плацебо зберігалися в холодильнику при регульованій температурі (від 2 °C до 8 °C).

Критерії включення та виключення і пацієнти

[0092] Було проведено два повторних подвійних сліпих, плацебо-контрольованих досліджень в паралельних групах (дослідження 2 та 3).

[0093] Пацієнти, які брали участь у будь-якому з досліджень, мали відповідати таким критеріям:

- пацієнти чоловічої або жіночої статі у віці від 12 до 75 років з попереднім діагнозом астми;
- наявність щонайменше одного загострення астми з необхідністю перорального, внутрішньом'язового або внутрішньовенного застосування кортикостероїду протягом ≥ 3 днів за останні 12 місяців до обстеження;
- поточний рівень еозинофілів в крові ≥ 400 на мікролітр (при обстеженні);
- реверсивність дихальних шляхів ≥ 12 % відносно введення бета-агоністів (реверсивність дихальних шляхів була продемонстрована при припиненні терапії із застосуванням бета-агоніста тривалої дії (LABA) на ≥ 12 годин та бета-агоніста короткочасної дії (SABA) на ≥ 6 годин до визначення форсованого об'єму видиху за 1 секунду (FEV_1), а потім повторного визначення FEV_1 після отримання терапії SABA (до чотирьох впорскувань). Якщо FEV_1 у пацієнта покращився на ≥ 12 % в період між двома аналізами, вважалось, що у пацієнта реверсивність дихальних шляхів. Протягом періоду обстеження допускався лише один повторний аналіз);
- бал за опитувальником для оцінки контролю симптомів астми (ACQ) $\geq 1,5$ при обстеженні та на вихідному рівні (до першої дози досліджуваного препарату);
- дозволялось застосування інгаляційного флутиказону дозуванням ≥ 440 мікрограмів, або еквіваленту, щоденне тривале пероральне застосування кортикостероїдів (≤ 10 міліграмів преднізону на день або еквівалент). Якщо на моменту початку участі в дослідженні пацієнт приймав стабільну дозу (наприклад ≥ 2 тижні лікування шляхом перорального застосування кортикостероїду), пацієнт мусив і на далі приймати цю дозу впродовж дослідження;
- режим лікування астми у пацієнта на початковому рівні (в тому числі, але не обмежуючись цим, інгаляційними кортикостероїдами, кортикостероїдами для перорального застосування [до максимальної дози 10 міліграмів преднізону щодня або еквівалента], антагоністами лейкотриєнових рецепторів, інгібіторами 5-ліпоксигенази або кромоглікатом натрію) мав бути стабільним протягом 30 днів до обстеження та вихідної точки, та під час дослідження він мав проходити без змін дозування.);
- всі пацієнти жіночої статі мали пройти процедуру добровільної хірургічної стерилізації, після їхньої менопаузи мало минути два роки, або вони повинні були мати негативний результат тесту на вагітність на основі визначення хоріонічного гонадотропіну людини-бета (β -HCG) при обстеженні (сироватка) та на вихідній точці (сеча);
- пацієнти жіночої статі з репродуктивним потенціалом (які не пройшли процедуру добровільної хірургічної стерилізації або 2 роки після менопаузи ще не минуло) мали використовувати прийнятий з медичної точки зору спосіб контрацепції та погодитися на тривале застосування такого способу протягом періоду дослідження та ще 30 днів після завершення такого дослідження (прийнятні способи контрацепції включали в себе бар'єрний метод за допомогою сперміцидного засобу, стриманості, застосування внутрішньоматкового протизаплідного засобу (IUD), та стероїдних контрацептивів (пероральних, трансдермальних, імплантованих, або ін'єкційних). Стерилізація партнера не була прийнятною для включення у дослідження);

- надання письмової поінформованої згоди (пацієнти у віці від 12 до 17 років надавали спеціальну згоду на участь для неповнолітніх);

- прийнятний стан здоров'я (за винятком діагнозу астми), на думку дослідника та згідно з медичним анамнезом, медичним оглядом, показаннями електрокардіограми (при обстеженні), та біохімічним аналізом сироватки, загальним аналізом крові та сечі;

- готовність та здатність зрозуміти та дотримуватися обмежень, вимог та процедур в ході дослідження, визначених центром дослідження, та залишатися у такому центрі дослідження певний період часу протягом дослідження, та готовність повернутися до такого центру на подальше спостереження, визначене протоколом; і

- пацієнти, які зазнали загострення астми протягом періоду обстеження, вважалися такими, що не пройшли обстеження та не були випадково відібрані на лікувальне дослідження (пацієнти могли пройти повторне обстеження лише один раз).

[0094] Пацієнти, які відповідали будь-яким з наступних критеріїв, були виключені з досліджень: будь-яке клінічно значуще супутнє захворювання, яке могло б перешкоджати виконанню плану або процедур дослідження, або поставити під загрозу безпеку; відомий гіпереозинофільний синдром; інше обтяжливе супутнє захворювання легень (наприклад, хронічна обструктивна хвороба легень, фіброз легень або рак легень) (Пацієнти із захворюваннями легень з симптомами астми та еозинофілії в крові (наприклад, синдром Чарга-Строса або алергічний бронхолегеневий аспергільоз) були виключені); курці (тобто, особи, які курили протягом останніх 6 місяців до обстеження); застосування на даний момент системних імунодепресивних, імуномодуючих або інших біологічних агентів (включаючи, але не обмежуючись ними, моноклональні антитіла проти імуноглобуліну Е, метотрексат, циклоспорин, інтерферон- α , або моноклональні антитіла, що пригнічують фактор некрозу пухлини [anti-TNF]) протягом 6 місяців до обстеження; попереднє застосування моноклонального антитіла проти інтерлейкіна-5 людини (наприклад, реслізумабу, меполізумабу, або бенралізумабу); Будь-які недостатньо контрольовані, обтяжуючі медичні фактори (тобто риніт, гастроєзофагеальна рефлюксна хвороба, або неконтрольований цукровий діабет); участь у дослідженні будь-якого препарату або засобу протягом 30 днів до обстеження, або будь-якому біологічному дослідженні протягом 6 місяців до обстеження; пацієнти жіночої статі, які були вагітними, годували дитину, або, маючи репродуктивний потенціал, не застосовували прийнятний з медичної точки зору ефективний спосіб контролю народжуваності (наприклад, бар'єрного методу за допомогою сперміцидного засобу, стриманості, IUD, або стероїдних контрацептивів [пероральних, трансдермальних, імплантованих, або ін'єкційних]); Змішана інфекція або хвороба, що перешкоджає проведенню оцінки активної астми; наявність в анамнезі супутнього імунодефіциту (вірус імунодефіциту людини [ВІЛ], синдром набутого імунодефіциту [СНІД], або вроджений імунодефіцит); підозра на наркоманію або алкоголізм, як зазначено у посібнику з діагностики та статистичному обліку психічних розладів, Четверта редакція, переглянута (DSM-IV-TR); активна паразитарна інфекція протягом 6 місяців до обстеження; Прийом будь-якої живої атенуваної вакцини протягом 12 тижнів до обстеження; наявність в анамнезі алергічних реакцій або гіперчутливості відносно будь-якого компоненту досліджуваного препарату; інфекція протягом 4 тижнів до обстеження або протягом періоду обстеження, що вимагає госпіталізації на ≥ 24 години, або лікування внутрішньовенними або пероральними антибіотиками; наявність в анамнезі впливу водних паразитів протягом 6 тижнів до обстеження або протягом періоду обстеження, або наявність в анамнезі захворювання, що супроводжується діареєю невідомої етіології протягом 3 місяців до початку обстеження або протягом періоду обстеження; та необхідність лікування з метою усунення загострення астми протягом 4 місяців обстеження або протягом періоду обстеження.

Лікування

[0095] Пацієнти були поділені за регулярним пероральним застосуванням кортикостероїдів на момент початку дослідження ("так" чи "ні") та за країною ("США" чи "решта світу"), та рандомізовані у співвідношенні 1:1 на отримання внутрішньовенної інфузії реслізумабу 3 мг/кг або плацебо, кожні 4 тижні (13 доз; остання доза на 48-й тиждень). Рандомізація проводилася із застосуванням технології інтерактивної відповіді з комп'ютеризованою центральною рандомізацією. Досліджувані препарати (які описуються вище) надавав спонсор. Пацієнти мали продовжувати своє стандартне лікування від астми, включаючи, але не обмежуючись цим, застосування бета-агоністів тривалої дії (LABA), інгаляційних кортикостероїдів (ICS), OCS (≤ 10 мг преднізону або еквіваленту на день), модифікаторів лейкотриєнів, та кромоглікату натрію, при постійних дозах. Лікування мало бути стабільним впродовж 30 днів до обстеження.

Прикінцеві положення та оцінки

[0096] Ефективність, безпека та імуногенність лікування реслізумабом підлітків і дорослих пацієнтів з еозинофільної астмою, симптоми яких недостатньо контрольовані при використанні інгаляційних кортикостероїдів, були оцінені. Первинна ефективність визначалася річною частотою клінічних загострень астми (CAE), при яких явища були оцінені незалежним комітетом з розгляду. CAE були визначені, як погіршення астми в результаті використання системних кортикостероїдів пацієнтами, які вже не проходять лікування, або двократне збільшення дози, або ICS, або системних кортикостероїдів протягом ≥ 3 -х днів, і/або потреба в лікуванні надзвичайного клінічного стану, пов'язана з загостренням астми (відвідування кімнати невідкладної допомоги, госпіталізація чи позапланове відвідування кабінету лікаря для лікування небулайзером або для іншого термінового лікування). Згідно з протоколом визначення загострень було визначено, що вони повинні бути пов'язані з ≥ 1 з наступного: зменшення FEV_1 з ≥ 20 % від вихідної точки; зниження пікової швидкості видиху на ≥ 30 % від вихідної точки протягом 2-х днів поспіль; або погіршення ознак або симптомів за оцінкою лікаря. Пацієнти, які відчувають загострення, могли продовжувати брати участь в дослідженні після отримання відповідної медичної терапії, якщо інше рішення не буде прийняте головним дослідником.

[0097] Вторинні визначення ефективності включали функції легень (обсяг форсованого видиху за 1 секунду (FEV_1), загальний бал в опитувальнику якості життя при астмі (AQLQ), бал опитувальника контролю над астмою (ACQ-7), бал індексу корисності симптомів астми (ASUI), час першого CAE, використання бета-агоністів короткої дії (SABA), кількість еозинофілів в крові, форсованої життєвої ємності легень (FVC) і форсованої швидкості видиху ($FEF_{25\%-75\%}$). Використання SABA було оснований на відкликанні лікування пацієнта, яке застосовувалося за 3 дні до початку кожного візиту. Кількість еозинофілів в крові вимірювалася, використовуючи стандартний повний аналіз крові з диференціальним аналізом крові: результати диференціала були відредаговані після початку лікування, щоб гарантувати цілісність подвійного сліпого дослідження. Додаткові вторинні кінцеві точки включали безпеку (на основі оцінки побічних ефектів, лабораторних випробувань, життєво важливих ознак, електрокардіографії, медоглядів і супутнього застосування лікарських засобів) та імуногенність.

[0098] Пребронходілататорна спірометрія, результати ASUI і ACQ, використання SABA, підрахунок еозинофілів в крові, а також параметри безпеки оцінювали кожні 4 тижні. Результат AQLQ був оцінений в вихідній точці та в тижнях номер 16, 32 і 52/дострокове припинення. Антитіла анти-реслізумабу були виміряні в тижнях номер 16, 32 і 52/дострокове припинення, а також, коли будь-який з пацієнтів відчуває серйозні загострення, несприятливі явища, які призводять до припинення або клінічного загострення астми.

Статистичний аналіз

[0099] Ефективність кінцевих точок була оцінена в популяції, яка підлягає лікуванню (всі рандомізовані пацієнти), і кінцеві точки безпеки були оцінені в популяції безпеки (всі пацієнти, які отримують ≥ 1 дози досліджуваного препарату). Частоту загострення (первинна кінцева точка) аналізували з використанням негативної біноміальної регресійної моделі, зокрема, групи лікування і факторів стратифікації рандомізації як модельних факторів, і логарифма періоду наступного спостереження без урахування підсумкової тривалості загострень в період лікування як змінного зміщення. Відносні ризики в порівнянні з плацебо і 95 % довірчих інтервалів (CI) були оцінені з моделі. Імовірність на основі тестів Хі-квадрат (двосторонні, $\alpha=0,05$), були використані для перевірки відмінностей між групами. Аналіз для вторинних змінних ефективності був вказаним для періоду в 16 тижнів для аналізу FEV_1 і для загального ефекту на 16-му тижні на функцію легень, результатів астми, про які повідомив пацієнт, використання SABA, число еозинофілів в крові, час до першого CAE і CAE, що потребує використання системних кортикостероїдів. Помилка типу I була контрольованою тільки при цих попередньо заданих вторинних тимчасових точках. Аналіз коваріаційної моделі був використаний для порівняння найменших квадратів середньої різниці від вихідної точки до кінцевої точки завершення лікування для зазначених вище результатів. Стратифікований тест Кохрана-Мантеля-Хензеля був використаний для аналізу частки пацієнтів, які досягли покращення в $\geq 0,5$ пунктів від вихідної точки до загального бала AQLQ і скорочення $\geq 0,5$ пунктів бала ACQ. Ці зміни являють собою мінімальні клінічно значущі відмінності. Об'єднані дані були використані для виконання аналізів в підгрупі (таблиці 19) для CAE і FEV_1 аналізу.

Базова демографія і базові характеристики логічних станів хвороби в рандомізованій популяції пацієнтів

[0100] В цілому, 489 пацієнтів були рандомізовані для прийому реслізумабу ($n=245$) або плацебо ($n=244$) в дослідженні 2, і 464 були рандомізовані для прийому реслізумабу ($n=232$) або плацебо ($n=232$) в дослідженні 3 (категорії населення, які почали проходити лікування). Всі, крім

одного пацієнта, в групі плацебо в дослідженні 2 отримали призначене дослідженням лікування; цей пацієнт був виключений з аналізу безпеки.

[0101] Базові демографічні характеристики та базові характеристики логічних станів хвороби в рандомізованих групах пацієнтів для дослідження 2 і 3 наведені в таблиці 14 нижче.

5 [0102] В кожному випробуванні базові демографічні характеристики були добре збалансовані між групами, які приймали реслізумаб і плацебо. Вихідні характеристики також в цілому добре збалансовані у всіх дослідженнях, за виключенням численних відмінностей в расах, використанні пероральних кортикостероїдів і FEV₁.

10 Вихідні кількість еозинофілів була подібною в обох дослідженнях (660 і 649 клітин/мкл для дослідження 2 і 3, відповідно). У дослідженні 2 85 % всіх рандомізованих пацієнтів (плацебо 84 %, 85 % реслізумаб) отримали всі 13 доз досліджуваного препарату; в дослідженні 3 83 % пацієнтів (плацебо 83 %, 82 % реслізумаб) отримали всі планові дози. Більшість пацієнтів в обох дослідженнях отримували LABA (86 % дослідження 2; 82 % дослідження 3).

Таблиця 14

Параметр	Дослідження 2		Дослідження 3	
	Плацебо (n=244)	Реслізумаб (n=245)	Плацебо (n=232)	Реслізумаб (n=232)
Середній вік (діапазон) - років	49 (12-75)	48 (12-76)	48 (12-73)	48 (12-74)
Підгрупа - кількість (%)				
Чоловіки - кількість (%)	83 (34)	103 (42)	82 (35)	88 (38)
Раса - кількість (%)				
Білі	182 (75)	173 (71)	169 (73)	168 (72)
Чорні	20 (8)	14 (6)	4 (2)	6 (3)
Азіати	33 (14)	50 (20)	21 (9)	16 (7)
Інші	9 (4)	8 (3)	38 (16)	42 (18)
Кілограм на квадратний метр	28,0±6,2	27,7±6,3	27,0±5,1	27,0±5,3
Час з моменту постановки діагнозу - років	18,8±14,2	19,7±15,2	18,7±13,3	18,2±14,4
Всі (середні показники) використання ICS при реєстрації - мікрограми†	847,7±442,13	824,1±380,28	756,9±274,23	856,0±588,40
Використання пероральних кортикостероїдів‡				
Використання при реєстрації - кількість (%)	46(19)	46(19)	27(12)	27(12)
Використання LABA при реєстрації (%)	207 (85)	214(87)	192 (83)	190 (82)
FEV ₁				
Пребронходиляція - літри	1,93±0,80	1,89±0,73	2,00±0,67	2,13±0,78
Відсоток передбачених значення пребронходиляції	65,0±19,8	63,6±18,6	68,0±18,9	70,4±21,0
Реверсивність - %	26,3±18,1	26,1±15,5	28,7±23,8	28,1±16,1
FVC - літри	3,02±1,13	2,96±0,96	3,00±0,91	3,19±1,05
Загальний бал AQLQ§	4,16±1,09	4,30±1,12	4,22±1,08	4,35±1,02
Бал ACQ¶	2,76±0,88	2,66±0,85	2,61±0,79	2,57±0,89
Бал ASU**	0,61±0,20	0,63±0,19	0,65±0,19	0,66±0,20
Використання SABA за останні 3 дні				
Кількість (%)	188 (77)	170 (69)	181 (78)	182 (78)
Впорскувань у день	2,7±3,2	2,4±2,8	2,7±2,4	2,9±2,8
Середня кількість еозинофілів в крові, SD - клітин на мікролітр	624±590	696±768	688±682	610±412
CAE за останні 12 місяців - кількість/пацієнти ††	2,1±2,3	1,9±1,6	2,0±1,8	1,9±1,6

*Значення плюс-мінус представлені як середні показники \pm стандартне відхилення.

†Флютиказон пропіонат або під час скринінг візиту. ‡Еквівалент преднізону. §Загальні бали в опитувальнику якості життя при астмі знаходяться в діапазоні від 1 до 7 балів, де вищі показники вказують на кращу якість життя; зміна в 0,5 бала представляє мінімальну клінічно важливу відмінність. В опитувальнику контролю астми бали знаходяться в діапазоні від 0 до 6, де вищі показники вказують на гірший контроль; зміна в 0,5 бала представляє мінімальну клінічно важливу відмінність (Ід.).

**Сумарні бали індексу корисності симптомів астми знаходяться в діапазоні від 0 до 1, де більш низькі показники вказують на гірші симптоми; зміна в 0,09 бала представляє мінімальну клінічно важливу відмінність. ††CAE були визначені як погіршення астми, що потребують використання системних кортикостероїдів (якщо вже не отримують лікування) або дворазового збільшення дози інгаляційних або системних кортикостероїдів протягом ≥ 3 -х днів, і/або необхідності невідкладної допомоги, пов'язаної з астмою (відвідування кімнати невідкладної допомоги, госпіталізація чи позапланове відвідування кабінету лікаря для лікування небулайзером або для іншого термінового лікування).

Ефективність

[0103] Реслізумаб був пов'язаний з 50 % (дослідження 2, відносні ризики CAE 0,90 порівняно з 1,80; CI 0,37-0,67) і 59 % (дослідження 3, 0,86 порівняно з 2,11, CI 0,28-0,59) зменшення в рівні розглянутих клінічних загострень астми в порівнянні з плацебо протягом 52 тижнів (обидва $P < 0,0001$; первинні кінцеві точки) (таблиця 15). Зниження CAE явища визначається шляхом використання системних кортикостероїдів протягом ≥ 3 -х днів (більшість підгрупи в обох дослідженнях) узгоджується з результатом первинної ефективності (дослідження 2, зменшення на 55 % [0,72 (CI 0,53-0,99) порівняно з 1,60 (CI 1,20-2,15)]; дослідження 3, 61 % зниження [0,65 (CI 0,40-1,05) порівняно з 1,66 (CI 1,00-2,74)]. Не було відзначено суттєвої різниці між групами з точки зору пацієнтів, які потребують госпіталізації або лікування у відділенні невідкладної допомоги.

[0104] Час до першого загострення був значно більшим після лікування реслізумабом в порівнянні з плацебо (Фіг. 12). Імовірність того, що загострення не відбуватиметься на 52 тижні, склала 44 % (CI 38, 51) з плацебо і 61 % (CI 55, 67) з реслізумабом, і 52 % (CI 45,0, 58), і 73 % (CI 66,8, 78,6), в дослідженнях, 2 і 3, відповідно.

[0105] Узагальнений субаналіз показав, що фонові (плацебо) темпи загострення астми вплинули на тяжкість захворювання, що ґрунтується на фоновому лікуванні (1,63, 1,84 і 2,04 явищ на одного пацієнта на рік для ICS, ICS плюс LABA і OCS-залежних категорії, відповідно); пацієнти, які отримують реслізумаб, досягнули кращого показника відносних ризиків загострень в порівнянні з плацебо, незалежно від лікування, яке вони отримували у вихідній точці (Фіг. 12C; таблиця 16).

[0106] В обох дослідженнях покращення FEV₁ було очевидним для реслізумабу порівняно з плацебо по першій оцінці лікуванні в 4 тиждень зі змістовними покращеннями, які спостерігаються в 16 і 52 тижні (таблиця 15; Фіг. 13). Результати досліджень 2 і 3 підтверджують, що покращення функції легень спостерігали у дослідженні 1 на 16 тиждень. Крім того, дослідження 2 і 3 показують, що покращення функції легень підтримуються і через 52 тижні.

[0107] Обробка реслізумабом також призвела до помітного покращення порівняно з плацебо в загальному балі AQLQ, балі ACQ і балі ASUI (таблиця 15). Покращення також були помітні уже в першій оцінці лікування (4 тиждень для ACQ і ASUI; 16 тиждень для AQLQ), і загальний ефект порівняно з плацебо був продемонстрований протягом періодів 16 і 52 тижневого лікування (таблиця 15; Фіг. 13; Фіг. 14; Фіг. 15). Частка пацієнтів з покращенням в $\geq 0,5$ бала від вихідної точки до кінця лікування з загальним балом AQLQ була вищою в групах реслізумабу порівняно з групами плацебо (дослідження 2: 74 % порівняно з 65 %, $p=0,03$; дослідження 3: 73 % порівняно з 62 %, $p=0,02$). Аналогічним чином, частка пацієнтів, яка досягнула скорочення $\geq 0,5$ бала від вихідної точки до кінця лікування в балах ACQ була значно вищою в групах реслізумабу (дослідження 2: 76 % порівняно з 63 %, $p \leq 0,002$; дослідження 3: 77 % порівняно з 61 %, $P < 0,002$). Зміна у застосуванні SABA істотно не відрізнялася між групами (таблиця 15; Фіг. 13).

[0108] Реслізумаб був пов'язаний зі зниженням числа еозинофілів в крові в порівнянні з плацебо (таблиця 15), що стало очевидним при першому оцінюванні під час лікування на 4-му тижні і підтримувалося протягом всього періоду досліджень (Фіг. 16).

[0109] Узагальнений субаналіз показав тенденцію до зростанням покращення FEV₁ зі зростанням тяжкості захворювання, оснований на фоновій терапії, який був найбільш очевидним на 52 тиждень (0.081л, 0.113л і 0.151л для ICS, ICS/LABA і OCS-залежних пацієнтів, відповідно). (Фіг. 17; таблиця 16).

5

Таблиця 15

Первинна кінцева точка	Дослідження 2			Дослідження 3		
	Плацебо	Реслі-зумаб	Відносні ризики (95 % CI)*	Плацебо	Реслі-зумаб	Відносні ризики (95 % CI)*
Кількість пацієнтів з щонайменше 1 СAE-n(%)	132 (54,1 %)	92 (37,6 %)		105 (45,3 %)	59 (25,4 %)	
Оцінений рівень СAE						
Всі епізоди	1,80	0,90	0,50 (0,37, 0,67)***	2,11	0,86	0,41 (0,28, 0,59)***
Епізоди, при яких необхідні були кортикостероїди ≥ 3 днів	1,60	0,72	0,45 (0,33, 0,62)***	1,66	0,65	0,39 (0,26, 0,58)***
Епізоди, при яких необхідна була госпіталізація чи ER лікування	0,21	0,14	0,66 (0,32, 1,36)	0,05	0,03	0,69 (0,29, 1,65)
Вторинні кінцеві точки	Плацебо	Реслі-зумаб	Δ (95 % CI)§	Плацебо	Реслі-зумаб	Δ (95 % CI)§
Зміна в FEV ₁ - літри						
Тиждень 16	0,110	0,248	0,137 (0,08, 0,198)***	0,094	0,187	0,093 (0,003, 0,155)**
Тиждень 52	0,109	0,235	0,126(0,06, 0,188)***	0,111	0,201	0,090 (0,003, 0,153)**
Зміна в балах AQLQ						
Тиждень 16 ^{примітка}						
Тиждень 52	0,79	1,09	0,30 (0,14, 0,47)***	0,89	1,12	0,23 (0,07, 0,40)**
Зміна в балах ACQ						
Тиждень 16	-0,68	-0,94	-0,27 (- 0,40, - 0,13)***	-0,66	-0,86	-0,20 (-0,33, -0,07)**
Тиждень 52	-0,76	-1,02	-0,26 (- 0,39,- 0,12)***	-0,80	-1,04	-0,24 (-0,37, -0,11)***
Зміна в балах ASUI						
Тиждень 16	0,11	0,17	0,06 (0,03, 0,08)***	0,08	0,12	0,04 (0,01, 0,06)**
Тиждень 52	0,13	0,19	0,06 (0,04, 0,08)***	0,11	0,15	0,04 (0,01, 0,06)**
Зміна у використанні SABA- впорскувань на день						
Тиждень 16	-0,36	-0,64	-0,28 (- 0,60, 0,05)	-0,44	-0,50	-0,06 (-0,41, 0,29)
Тиждень 52	-0,42	-0,58	-0,15 (- 0,47, 0,16)	-0,55	-0,73	-0,18 (-0,50, 0,14)
Зміна кількості еозинофілів в крові - клітин на мікролітр						
Тиждень 16	-118	-584	-466 (-514, -418)***	-76	-555	-479 (-519, - 439)***
Тиждень 52	-127	-582	-455 (-491, -419)***	-76	-565	-489 (-525, - 453)***

*p \leq 0,05, **p \leq 0,01, ***p \leq 0,001. **Відносні ризики представляють рівень оціненої кількості СAE між групами реслізумабу та плацебо. ‡Показані величини є середні зміни, отримані методом найменших квадратів протягом зазначеного періоду від вихідної точки, за винятком тижня 16 AQLQ, який представляє зміну в тижні 16. Тиждень 16 був першим часовим проміжком, коли була оцінена AQLQ. §Різниця між групами є абсолютним зниженням показників групи реслізумабу порівняно з групою плацебо.

Таблиця 16

	Аналіз підкатегорій (об'єднані результати дослідження 2 та дослідження 3)				
Оцінені рівні САЕ	Плацебо (n)		Реслізумаб		Відносні ризики (95 % CI)†
	n	Результат	n	Результат	
BCI пацієнти	476	1,8118	477	0,8359	0,4613 (0,37, 0,58)***
LABA TAK	383	1,84	397	0,83	0,45 (0,35, 0,58)
LABA HI	93	1,63	80	0,84	0,51 (0,29, 0,89)
OCS-залежні TAK	73	2,04	404	0,69	0,32 (0,18, 0,55)
FEV ₁ ‡					Δ (95 % CI)§
Загальна зміна в FEV ₁ BCI пацієнти (л)					
Тиждень 16	468	0,109	473	0,226	0,117 (0,073, 0,160)***
Тиждень 52		0,115		0,224	0,110 (0,066, 0,154)***
LABA HI пацієнти					
Тиждень 16	92	0,148	78	0,241	0,093 (-0,001, 0,188)
Тиждень 52		0,140		0,221	0,081 (-0,020, 0,182)
LABA TAK пацієнти					
Тиждень 16	376	0,109	395	0,230	0,120 (0,071, 0,169)
Тиждень 52		0,114		0,227	0,113 (0,063, 0,162)
OCS TAK пацієнти					
Тиждень 16	70	0,246	72	0,375	0,129 (-0,005, 0,263)
Тиждень 52		0,255		0,406	0,151 (0,016, 0,286)

*p ≤ 0,05, **p ≤ 0,01, ***p ≤ 0,001 p-величини були розраховані тільки для всієї категорії: вони не була розраховані для аналізу підгруп †Відносні ризики представляють рівень оціненої кількості САЕ між групами реслізумабу та плацебо. ‡Показані величини є середні зміни, отримані методом найменших квадратів з вихідної точки. § Різниця між групами є абсолютним зниженням показників групи реслізумабу порівняно з групою плацебо.

Таблиця 17

Дослідження	Δ FEV ₁ : Реслізумаб 3 мг/кг - плацебо (літрів)			
	Загальна зміна		Зміна до часової точки	
	16 тижнів	52 тижні	16 тижнів	52 тижні
Дослідження 2	0,137 (p < ,0001)	0,126 (p < ,0001)	0,072 (p=0,0483)	0,145 (p=0,0004)
Дослідження 3	0,093 (p=0,0037)	0,090 (p=0,0057)	0,101 (p=0,0109)	0,123 (p=0,0016)
Дослідження 1*	0,160 (p=0,0018)	-	0,165 (p=0,018)	-

Повна зміна розглядає всі часові точки до 16 або 52 тижнів

Вплив тяжкості захворювання (базуючись на препаратах базисної фонові терапії) на ефективність реслізумабу

[0110] Як показано на Фіг. 21A і 21B, пацієнти, які почали лікування реслізумабом з високою дозою інгаляційних кортикостероїдів (ті пацієнти, яким потрібне більше дозування стероїду для здійснення контролю перед терапією реслізумабом) отримали більшу користь від терапії реслізумабом ніж ті, які отримувати середню дозу інгаляційних кортикостероїдів. "ICS", "середня доза ICS" і "висока доза ICS", як зазначено на Фіг. 21A і 21B, всі шість ICSs охоплено в таблиці 18. Визначення середньої і високої дози ICS представлені в таблиці 18.

Граничні значення ICS для аналізу в підгрупах

	Загальна денна доза (мкг)		
	Низька/середня ICS	Висока ICS (GINA/NAEPP)	Висока ^e (ATS/ERS контроль над тяжкими випадками астми)
Флутиказон ^a	≤ 500	>500	≥ 1000
Мометазон ^b	≤ 440	>440	≥ 800
Будезонід ^c	≤ 800	>800	≥ 1600
Циклезонід	≤ 320	>320	≥ 320
Беклометазон ^d	≤ 400	>400	≥ 1000
Триамцинолон	≤ 2000	>2000	≥ 2000

ICS (інгальційні кортикостероїди); ATS/ERS (Американського торакальне товариство/Європейське респіраторне товариство); GINA/NAEPP (Глобальна ініціатива з астми/Національна освітня програма профілактики астми)

^aНезважаючи на те, що флутиказон HFA MDI має граничне значення 440 мкг, а флутиказон DPI має граничне значення 500 мкг, ми вибрали більш високе граничне значення 500 мкг для запобігання підрахунку середніх доз у високій групі.

^bМометазон мав граничні значення 400 мкг в NAEPP і 440 мкг в GINA. Асманекс дозують по 110 мкг або 220 мкг, таким чином, граничне значення 440 мкг є більш доречним.

^cВідносно будезоніду відзначаємо: низька доза симбікорту становить 80 мкг, 2 впорскування на добу BID=320 мкг, а висока доза становить 160 мкг, 2 впорскування на добу BID=640 мкг, але 800 - це граничне значення як для GINA, так і для NAEPP, тому це так і залишили в таблиці.

^dЗастосування беклометазону CFC ймовірно було припинено. Беклометазон HFA був 480 мкг в NAEPP і 400 мкг в GINA. Ізіхейлер і Кленіл зазвичай по 200 мкг на дозу, а висока початкова доза Квар становить 160 мкг BID, тому граничне значення 400 мкг здається розумним.

^eОстання таблиця з міжнародними інструкціями ERS/ATS відносно визначення, оцінки та лікування тяжкої астми 2014 (Chung, K.F., et al. "International ERS/ATS guidelines on definition, evaluation and treatment of severe asthma." Eur Respir J (2014) 43:343-373; таблиця 4 - наводиться нижче).

Визначення високої добової дози різних інгальційних кортикостероїдів відносно віку пацієнта

Інгальційний кортикостероїд	Гранично допустима денна доза в мкг, що вважається високою	
	Вік 6-12 років	Вік >12 років
Беклометазону дипропіонат	≥ 800 (DPI або CFC MDI) ≥ 320 (HFA MDI)	≥ 2000 (DPI або CFC MDI) ≥ 1000 (HFA MDI)
Будесонід	≥ 800 (MDI або DPI)	≥ 1600 (MDI або DPI)
Циклезонід	≥ 160 (HFA MDI)	≥ 320 (HFA MDI)
Флутиказону пропіонат	≥ 500 (HFA MDI або DPI)	≥ 1000 (HFA MDI або DPI)
Мометазону фураат	≥ 500 (DPI)	≥ 800 (DPI)
Триамцинолону ацетонід	≥ 1200	≥ 2000

Примітки: 1) Призначення високих доз рекомендовано виробниками, де це можливо. 2) Оскільки хлорфторвуглецеві (CFC) препарати вилучаються з ринку, то медичні застосування препаратів гідрофторалкану (HFA) повинні бути ретельно розглянуті лікарем-клініцистом для еквівалентно правильного дозування. DPI: інгальатор сухого порошку; MDI: дозований інгальатор

Профіль безпеки

- 5 [0111] Найчастішими побічними ефектами (>5 %) в обох дослідженнях були астма, назофарингіт, інфекції верхніх дихальних шляхів, синусит, грип і головний біль. Слід зазначити, що загострення астми представляли особливий інтерес, і були представлені як небажані явища відповідно до протоколу. Частота серйозних побічних ефектів у групі плацебо порівняно з

групою реслізумабу в дослідженнях 2 і 3 були 14 % проти 10 % і 10 % проти 8 %, відповідно. Найпоширенішим серйозним побічним ефектом було загострення астми. Припинення частоти небажаних явищ для досліджень 2 і 3 для групи плацебо порівняно з групою реслізумабу було 3 % і 2 % і 4 % в порівняно з 3 %, відповідно. Інфекції були врівноважені між пацієнтами, які

5

отримували плацебо або реслізумаб, і про жодні глистові інвазії не повідомлялося. [0112] Два пацієнти в групі реслізумабу в дослідженні 3 мали анафілактичні реакції, що відповідає стандартній терапії на місці дослідження. Жодні серйозні інфузійні реакції не спостерігалися. Злоякісні новоутворення рідко спостерігалися в групі плацебо (дослідження 2: рак товстої кишки (n=1) і рак сечового міхура (n=1); дослідження 3: немає), а в групах реслізумабу (дослідження 2: рак легень (n=2) і рак передміхурової залози (n=1); дослідження 3: плазмочитома (n=1)). Один пацієнт з групи плацебо в дослідженні 2 помер від отруєння різними лікарськими препаратами.

10

Таблиця 19

	Дослідження 2		Дослідження 3	
Небажані явища - кількість (%)	Плацебо (n=243)	Реслізумаб (n=245)	Плацебо (n=244)	Реслізумаб (n=245)
Всі профілі небажаних явищ	206 (85)	197 (80)	201 (87)	177 (76)
Астма	127 (52)	97 (40)	119 (51)	67 (29)
Інфекція верхніх дихальних шляхів	32 (13)	39 (16)	16 (7)	8(3)
Назофарингіт	33 (14)	28 (11)	56 (24)	45 (19)
Синусит	29 (12)	21 (9)	10 (4)	9 (4)
Головний біль	30 (12)	19 (8)	17 (7)	33 (14)
Грип	23 (9)	18 (7)	7 (3)	6 (3)
Нудота	10 (4)	12 (5)	3 (1)	2 (< 1)
Бронхіт	24 (10)	13 (5)	14 (6)	2 (< 1)
	Дослідження 2		Дослідження 3	
Небажане явище - кількість (%)	Плацебо (n=243)	Реслізумаб (n=245)	Небажане явище - кількість (%)	Плацебо (n=243)
Інфекції сечовивідних шляхів	11 (5)	13 (5)	1 (< 1)	0
Алергічний риніт	6 (2)	13 (5)	10 (4)	6 (3)
Біль в ротоглотці	8 (3)	13 (5)	3 (1)	5 (2)
Біль в спині	13 (5)	13 (5)	8 (3)	12 (5)
Фарингіт	13 (5)	10 (4)	8 (3)	7 (3)
Кашель	13 (5)	11 (4)	7 (3)	3 (1)
Задишка	12 (5)	10 (4)	5 (2)	2 (< 1)
Інфекції дихальних шляхів	5 (2)	6 (2)	8 (3)	9 (4)
Запаморочення	13(5)	5 (2)	4 (2)	6 (3)
Серйозні небажані явища	34 (14)	24 (10)	23 (10)	18 (8)
Астма	13 (5)	11 (4)	6 (3)	3 (1)
Пневмонія	0	2 (< 1)	6 (3)	2 (< 1)
Дорожні аварії	0	0	3 (1)	1 (< 1)
Небажані явища, які призводять до припинення лікування	8 (3)	4 (2)	9 (4)	8 (3)
Летальні випадки	1 (< 1)	0	0	0

*У комплект безпеки включені всі рандомізовані пацієнти, які отримали хоча б одну дозу будь-якого досліджуваного препарату. Небажані явища, які спостерігалися в ≥ 5 % пацієнтів в будь-якій групі протягом періоду дослідження лікування, перераховані як серйозні небажані явища, які спостерігалися в ≥ 1 % пацієнтів в будь-якій групі. Захворюваність основана на кількості пацієнтів, які відчувають принаймні одне небажане явище.

[0113] Небажані явища, що представляють особливий інтерес наведені нижче.

- Гіперчутливість/анафілаксії є досить ризикованими: охоплення < 1 %. У дослідженні 3 про 2 явища повідомлено, як про серйозні, що призводять до д/с.

- Злоякісні захворювання: у дослідженні 2 спостерігали 1 випадок раку простати і 2 раку легень. Коротка латентність, як правило, порушує пов'язаності. У дослідженні 3 спостерігався 1 випадок плазмоцитомы.

- Інфекція: жодних особливих проблем, про глистяні інвазії не повідомляли.

- Адміністрація місця виникнення небажаних явищ: за аналогією з плацебо.

- Інфузійні реакції: ніяких серйозних випадків не трапилося. CRF дослідника стосовно зв'язку з внутрішньовенним вливанням - очікується.

Імуногенність

[0114] Частота позитивної відповіді антитіл проти ліків в групах реслізумабу для дослідження 2 і дослідження-склала 2 % і 5 % в вихідній точці (до введення реслізумабу), ≥ 1 позитивної відповіді протягом періоду лікування, що спостерігається в 3 % і 7 %, відповідно. Більшість позитивних відповідей ADA були низького титру і перехідними (найбільш єдиними були спостереження, які вирішені). Профіль безпеки антитіл проти ліків (ADA) у пацієнтів позитивною реакцією не відрізнявся від того, який спостерігався в загальній групі.

Висновки

[0115] Ці два дослідження послідовно показали, що реслізумаб значно покращив стан пацієнтів з неконтрольованою астмою і рівнем еозинофілів крові ≥ 400 мкл. Ці результати були досягнуті, незважаючи на продовження використання попередніх методів лікування. У первинному аналізі реслізумаб значно знизив річний рівень клінічних загострень на 50-59 % порівняно з плацебо. Час до початку клінічного загострення астми також було збільшено при використанні реслізумабу порівняно з плацебо.

[0116] Обидва дослідження 2 і 3 досягнули як первинні, так і вторинні ключові кінцеві точки для середнього зниження річного рівня САЕ і покращення функції легень (FEV_1). Профіль безпеки реслізумабу підтримує сприятливий профіль пониженого ризику у пацієнтів від помірної до тяжкої еозинофільної астми, чиї симптоми недостатньо контролюються ICS \pm чи іншими контролерами.

[0117] Загальні небажані явища відповідають тим, які очікуються у групі зі ступенями астми від помірної до тяжкої, і, в цілому, схожі на плацебо. Тяжкі ступені та припинення лікування при небажаних явищах в цілому аналогічні профілю плацебо. Лабораторні аналізи, ЕКГ, основні показники стану організму і медичний огляд в цілому схожий на плацебо в дослідженні 1 (ці дані знаходяться на розгляді для дослідження 2 і 3). Небажані явища, що представляють особливий інтерес, включають: гіперчутливість/анафілаксія залишається встановленим ризиком - з частотою виникнення < 1 %; злоякісні новоутворення для програми дещо частіше зустрічається у групі реслізумабу, ніж у плацебо (різного походження/загальнопоширені; статистично не відрізняється від усіх видів раку в спостереженні, епідеміології і в базах даних кінцевих результатах (SEER) датованих червнем 2014 року); інфекційний профіль схожий на той, що спостерігався в групі плацебо, жодних конкретних занепокоєнь; ділянка введення/профіль інфузійних реакцій профілю аналогічний групі плацебо в дослідженні 1 (повний аналіз 2 і 3 даних знаходиться на розгляді).

Приклад 3: Дослідження 4 - характеризує ефективність реслізумабу (3,0 мг/кг) на контроль астми заходи відносно базового рівня еозинофілів в крові

Мета

[0118] Метою дослідження 4 була охарактеризована ефективність реслізумабу (3,0 мг/кг на місяць) відносно заходів контролю астми відносно вихідної точки еозинофілів крові у пацієнтів від помірних до тяжких ступенів астми. Первинна кінцева точка була зміною в FEV_1 від вихідної точки до тижня 16. Вторинні кінцеві точки включали: ACQ-7, використання рятувального інгалятора (SABA), FVC і заходи безпеки.

Критерії включення/виключення

[0119] Дослідження було проведено на дорослих у віці від 18 до 65 років з неконтрольованою астмою від помірного до важкого ступеня (ACQ бала $\geq 1,5$; принаймні, ICS (≥ 440 мкг флутиказону або еквівалент) \pm інший контролер (наприклад, LABA), а також реверсивність в дихальних шляхах (≥ 12 % до бета-агоніста)). Не було поставлено вимогу для підвищених рівнів EOS в крові. Не було конкретних винятків відносно FEV_1 або загострення астми.

План дослідження та базові демографічні дані

[0120] Дослідження було 3 фазою, подвійного сліпого, 16-тижневого, рандомізованого, плацебо-контрольованого дослідження, в якому пацієнти отримували 3,0 мг/кг реслізумабу або плацебо кожні 4 тижні протягом 16 тижнів. Вихідні демографічні дані пацієнтів наведені в таблиці 20. Вихідні характеристики астми наведені в таблиці 21.

5

Таблиця 20

Характеристики	Плацебо (n=98)	Реслізумаб 3,0 мг/кг (n=398)	Всього (N=496)
Вік, середнє значення, у	45,1	44,9	44,9
Чоловіки, %	45	34	36
Жінки, %	55	66	64
Раса, %			
Білі	74	65	67
Африканського походження	21	28	27
Азіати	2	3	2
Етнічність, %			
Неіспанська,	92	89	90
Нелатино-американська			
Іспанська	8	11	10
ІМТ, середнє значення, кг/м ²	31,6	32,3	32,2

Таблиця 21

Характеристики*	Плацебо (n=98)	Реслізумаб 3,0 мг/кг (n=398)	Всього (N=496)
Років з часу встановлення діагнозу, середнє значення	25,8	26,2	26,1
Загострення протягом попередніх 12 місяців, %	38	42	41
Бал ACQ, середнє значення	2,6	2,6	2,6
Реверсивність дихальних шляхів, %	24,2	26,0	25,6
FEV ₁ , середнє значення, л	2,2	2,1	2,1
FEV ₁ , очікуваний %	66,5	66,8	66,7
Застосування екстреної терапії: Середня кількість інгаляцій/попередні 3 дні	2,0	1,9	1,9
Кров'яний EOS, середнє значення (діапазон), ×10 ⁹ клітин/л	0,3 (0-1,3)	0,3 (0-1,6)	0,3 (0-1,6)
Оброблені LABA, %	82	77	78

ACQ=опитувальник контролю над астмою; EOS, еозинофіл; FEV₁=обсяг форсованого видиху за 1 секунду; LABA=бета-агоніст тривалої дії.

Результати

[0121] Результати дослідження 4 наведені в таблиці 22 і на Фіг. 18. В первинному аналізі ефективності (лінійній регресії) не вдалося показати значну взаємодію між вихідною точкою еозинофілів в крові і зміною в FEV₁ в 16 тижні (p=0,2407; ФІГ.18В). Загальна зміна FEV₁ і категоричний аналіз на основі різних граничних значень еозинофілів крові були заздалегідь заданими. Після 16 тижнів терапії спостерігалось невелике, без значного покращення контролю астми в загальній групі. Пацієнти з вихідною точкою еозинофілів < 400/мкл, як група, показали невеликі покращення після додавання реслізумабу, що не буде вважатися клінічно значущим. На противагу цьому, значні ефекти від лікування, як правило, спостерігається у пацієнтів з числом еозинофілів крові ≥ 400/мкл; низькі кількості пацієнтів в групі плацебо, що відповідають цьому граничному критерію інтерпретації (таблиця 22 і Фіг. 18).

Таблиця 22

	Загальна категорія		Вихідна точка еозинофілів ($< 400 \times 10^9/\text{л}$)		Вихідна точка еозинофілів ($\geq 400 \times 10^9/\text{л}$)	
Змінна ефективності Рандомізо-ваних пацієнтів	Плацебо N=97	3 мг/кг N=395	Плацебо	3 мг/кг	Плацебо	3 мг/кг
FEV ₁ (л) Середній показник вихідної точки (SE) Діапазон LS середня зміна від вихідної точки (SE)	(n=97) 2,172 (0,0643) (0,620-3,800) 0,175 (0,0377)	(n=394) 2,098 (0,0350) (0,470- 4,940) 0,251 (0,0200)	(n=76) 2,182 (0,0746) (0,620-3,800) 0,215 (0,0484)	(n=316) 2,068 (0,0372) (0,470- 4,940) 0,247 (0,0255)	(n=19) 2,153 (0,1392) (1,060-3,550) 0,002 (0,1216)	(n=77) 2,224 (0,0928) (0,660- 4,130) 0,272 (0,0557)
Зміна лікувального ефекту (SE) 95 % CI, P-значення	0,076 (0,0417) [-0,006, 0,158 (0,0697)]		0,033 (0,0539) [-0,073, 0,139 (0,5422)]		0,270 (0,1320) [0,008, 0,532 (0,0436)]	
FVC (л) Середній показник вихідної точки (SE) Діапазон LS середня зміна від вихідної точки (SE)	(n=97) 3,209 (0,0924) (1,320-6,170) 0,190 (0,0438)	(n=394) 3,041 (0,0481) (0,560- 5,920) 0,253 (0,0232)	(n=76) 3,217 (0,1095) (1,320-6,170) 0,256 (0,0537)	(n=316) 2,973 (0,0513) (0,560- 5,770) 0,248 (0,0283)	(n=19) 3,206 (0,1757) (1,810-4,780) 0,055 (0,1449)	(n=77) 3,321 (0,1234) (1,250- 5,920) 0,230 (0,0681)
Зміна лікувального ефекту (SE) 95 % CI, P-значення	0,064 (0,0438) [-0,031, 0,159 (0,1895)]		-0,009 (0,0598) [-0,126, 0,109 (0,8853)]		0,175 (0,1571) [-0,137, 0,487 (0,2675)]	
ACQ Середній показник вихідної точки (SE) Діапазон LS середня зміна від вихідної точки (SE)	(n=97) 2,574 (0,0698) (1,286-4,857) -0,614 (0,0689)	(n=394) 2,559 (0,0353) (1,286- 5,286) -0,737 (0,0364)	(n=76) 2,564 (0,0778) (1,286-4,857) -0,714 (0,0954)	(n=316) 2,574 (0,0390) (1,286- 5,286) -0,836 (0,0499)	(n=19) 2,677 (0,1692) (1,571-4,143) -0,368 (0,2407)	(n=77) 2,501 (0,0839) (1,571- 4,143) -0,858 (0,1105)
Зміна лікувального ефекту (SE) 95 % CI, P-значення	-0,123 (0,0762) [-0,273, 0,027 (0,1072)]		-0,122 (0,1065) [-0,332, 0,087 (0,2511)]		-0,490 (0,2616) [-1,010, 0,030 (0,0643)]	
Застосування SABA (впорскувань/день) Середній показник вихідної точки (SE) Діапазон LS середня зміна від вихідної точки (SE)	(n=96) 2,0 (0,19) (0,0-8,7) -0,2 (0,15)	(n=392) 1,9 (0,09) (0,0-8,0) -0,3 (0,08)	(n=76) 2,0 (0,21) (0,0-8,7) -0,4 (0,21)	(n=315) 1,9 (0,10) (0,0-8,0) -0,2 (0,11)	(n=18) 2,2 (0,44) 0,0-6,7 -0,1 (0,43)	(n=76) 1,9 (0,21) 0,0-8,0 0,8 (0,19)
Зміна лікувального ефекту (SE) 95 % CI, P-значення	-0,054 (0,1661) [-0,380, 0,273 (0,7468)]		0,216 (0,2300) [-0,236, 0,668 (0,3484)]		-0,708 (0,4587) [-1,619, 0,204, (0,1264)]	

Небажані явища

[0122] Небажані явища наведені в таблиці 23. Серйозні небажані явища при лікуванні респірумабом: 16 явищ (4 %), що охоплюють множинні SOC без очевидної моделі. Представляє інтерес: анафілаксія (х 2) (1 пов'язана (нижче); 1 імунотерапія); і рак товстої кишки (не пов'язані). Припинення лікування в зв'язку з небажаними явищами: перекриті множинні SOC без очевидної моделі.

Таблиця 23

Небажане явище, n (%)	Плацебо	Реслізумаб
	n=97	(3 мг/кг) n=395
≥ 1 небажане явище, БУДЬ-ЯКЕ	72 (74)	218 (55)
≥ 1 небажане явище, пов'язане з лікуванням	16 (16)	28 (7)
≥ 1 серйозне небажане явище	4 (4)	16 (4)
≥ 1 припинення лікування через небажане явище	12 (12)	29 (7)

[0123] Небажане явище, яке зустрічалось найчастіше, з переважною умовою по частоті виникнення ≥ 2 % для реслізумабу наведено в таблиці 24.

5

Таблиця 24

n (%)	Плацебо	Реслізумаб (3 мг/кг)
Астма	19 (20)	50 (13)
ГРВІ	11 (11)	42 (11)
Синусит	7 (7)	22 (6)
Бронхіт	6 (6)	14 (4)
Назофарингіт	5 (5)	13 (3)
Головний біль	4 (4)	13 (3)
ІСШ	0	10 (3)
Гострий синусит	3 (3)	6 (2)
Грип	3 (3)	8 (2)
Біль у спині	3 (3)	6 (2)
Алергічний риніт	3 (3)	9 (2)
Кашель	1 (1)	6 (2)

Висновок

[0124] Взаємодія між лікувальним і початковим числом EOS в крові не була статистично значущою на основі простої лінійної регресії. Лікувальні ефекти реслізумабу були незначними в загальній категорії (невибраний для базового EOS). Результати лікування були незначними у пацієнтів з вихідним EOS ≤ 400 мкл, як у групі. Найсуттєвіші покращення функції легень і контролю астми відбулися у пацієнтів з вихідним EOS ≥ 400/мкл (невелика кількість пацієнтів (n=13 в 16-му тижні) з EOS ≥ 400 мкл в групі плацебо обмежує інтерпретацію; 30 % припинення участі в групі плацебо з вихідним EOS ≥ 400 мкл і 10 % для групи реслізумабу з вихідним EOS ≥ 400/мкл). Чотири місячні дози реслізумабу добре переносилися пацієнтами з помірною та тяжкою формою астми.

10

15

Приклад 4. Порівняння реслізумабу і меполізумабу

[0125] Порівняння включення та планування по використанню реслізумабу і меполізумабу наведені в таблиці 25.

20

Таблиця 25

Критерії включення реслізумабу Астма середнього та тяжкого ступеня	Критерії включення меполізумабу Неконтрольована астма тяжкого ступеня, яка важко піддається лікуванню
Пацієнти з астмою віком 12-75	Пацієнти з астмою віком ≥ 12
Фізіологія • Реверсивний до SABA (12 %) під час перевірки • Немає верхньої межі FEV ₁	Фізіологія • Реверсивний до SABA, AHR, PEF або FEV ₁ варіабельності • Докази стійкої обструкції (FEV ₁ % передбачений < 80 % для віку у 18 років чи старших, < 90 % для віку від 12 до 17 років або пропорція FEV ₁ /FVC < 0.8)
Рівень еозинофілів в крові ≥ 400 мкл	EOS >300 в попередні 12 місяців або 150 при

Таблиця 25

	V1
Принаймні середні дози ICS (>440 мкг флутиказону чи еквівалент) ± інший контролер	Висока доза ICS + інший контролер
≥ 1 загострення астми за попередні 12 місяців	≥ 2 загострень астми за попередні 12 місяців
Неадекватно контрольований (ACQ ≥ 1.5)	Немає виражених інклюзій для поточного контролю
OCS-залежна астма дозволена	OCS-залежна астма дозволена
В/в дозування базується на вазі - 3 мг/кг	Фіксована доза в/в 75 мг або підшкірно 100 мг • мінімальна вага - 45 кілограмів (кг)
Планування по використанню реслізумабу	Планування по використанню меполізумабу
реслізумаб 3,0 мг/кг в/в або плацебо кожні 4 тижні по	меполізумаб 75 мг в/в, 100 мг підшкірно або плацебо
13 доз	кожні 4 тижні по 8
• ЕОТ 52 тижні	доз
	• ЕОТ 32 тижні

[0126] Порівняння первинної ефективності визначень САЕ в дослідженнях реслізумабу і меполізумабу наведені в таблиці 26.

Таблиця 26

Реслізумаб	Меполізумаб
Медичне втручання	
1. Використання системних або зростання у використанні інгаляційних кортикостероїдів, і/або 2. Невідкладне лікування, пов'язане з астмою, в тому числі, щонайменше, одне з наступного: • Позапланове відвідування кабінету лікаря для лікування небулайзером або для іншого термінового лікування, щоб запобігти погіршенню симптомів астми • відвідування кімнати невідкладної допомоги для лікування астми • госпіталізація пов'язана з астмою	Використання системних кортикостероїдів і/або госпіталізація або відвідування кімнати невідкладної допомоги
ПЛЮС докази погіршення стану при астмі	
• зменшення FEV ₁ на 20 % або більше з вихідної точки • зменшення пікової швидкості видиху (PEFR) на 30 % чи більше з вихідної точки протягом 2 днів підряд • погіршенню симптомів чи інші клінічні ознаки відповідно до лікарської оцінки явища Жирний шрифт - незалежно оцінені	Відповідно до електронного щоденника: • понижений піковий потік • зростання потреби в невідкладній допомозі • збільшена частота нічних пробуджень через астму • симптомів астми

5

[0127] Порівняння первинної і ключової вторинної ефективності в дослідженнях реслізумабу і меполізумабу наведені в таблиці 27.

Таблиця 27

	CAE основний	CAE, який потребує сис. кортико.	Зміна FEV ₁ з вихідної точки в часовій точці (мл)*		
			16 тиждень	32 тиждень	52 тиждень
Дослідження 3082 реслізумаб 3 мг/кг	50 % p < 0,0001	55 % p < 0,0001	72 p=0.0483	56 ns	145 p=0.0004
Дослідження 3083 реслізумаб 3 мг/кг	60 % p < 0,0001	61 % p < 0,0001	101 p=0.0109	76 ns	123 p=0.0016
Дослідження 115588 МЕРО 100 мг п/ш		53 % p < 0,001		98	
МЕРО 75 мг в/в		47 % p < 0,001	-	100	-
DREAM МЕРО 75 мг в/в		48 % p < 0,0001	-	-	61 ns
Дослідження 3081 реслізумаб 3 мг/кг			165 p=0.018		

* МЕРО безсимптомний відносно загальних покращень FEV: "в" часовій точці порівняно вище.

МЕРО 100 мг підшкірно (дослідження 115588) та 75 мг (DREAM) проявляє ефект зменшення CAE, що вимагають госпіталізації і відвідування кімнати невідкладної допомоги. Лікарняний та ER субаналіз реслізумабу в опрацюванні.

Резюме

[0128] Стійкі покращення у FEV₁ вже на 4-му тижні, що підтримувалися до 16-го тижня, спостерігали при лікуванні реслізумабом у хворих на астму з підвищеним рівнем еозинофілів >400/мкл (еозинофільна астма), які пройшли попереднє лікування ICS/LABA або ICS ± інший контролер (наприклад, LTRA). Реслізумаб також однозначно покращив FEF_{25 % -75 %} і, зокрема, форсовану життєву ємність легень (FVC), вказуючи на покращення обструкції малих дихальних шляхів (FEF_{25 % -75 %}) і зниження надмірного розширення (загальне покращення FVC), можливо, за рахунок покращення в ремоделюванні, що було найпомітнішим при дозі в 3 мг/кг. Крім того, дослідження 2 і 3 показали, що функція легень покращувалася з точки зору FEV₁, і цей стан підтримувався протягом 52 тижнів.

[0129] Диференціальні ефекти у хворих з >400 еозинофілів проти < 400 еозинофілів, які показані в дослідженні 4 по ряду показників функції легень та контролю астми, дають підстави припускати, що ці ефекти є унікальними для категорії пацієнтів еозинофільних астматиків. Заходи контролю (ACQ, екстрене застосування) і функції легень, включаючи FVC і FEF_{25 % -75 %}, на які однозначно вплинув реслізумаб у хворих на астму з підвищеним рівнем еозинофілів >400/мкл (еозинофільна астма).

[0130] Результати дослідження 1 продемонстрували істотний і значущий вплив на FEV₁ вже на 4-му тижні, який підтримувався на 16-му тижні у хворих на астму з підвищеним рівнем еозинофілів >400/мкл. Це відкриття особливе тим, що воно було помічене в пацієнтів при застосуванні ICS/LABA (приблизно 80 %) або ICS з або без контролера (-ів) (наприклад, LTRA - приблизно 16 % або LAMA - приблизно 4 %). Крім того, розкриті дослідження показали, що реслізумаб однозначно покращує FEF_{25 % -75 %} і, зокрема, FVC, вказуючи на покращення обструкції малих дихальних шляхів (FEF_{25 % -75 %}) і зниження надмірного розширення (загальне покращення FVC), можливо, за рахунок покращення в ремоделюванні, що було найпомітнішим при дозі в 3 мг/кг. [0131] Багато клінічних досліджень інших агентів показали зменшення величини реакції у більш тяжких/ослаблених пацієнтів з відсутністю відповіді у пацієнтів на цю тяжкість (наприклад, LTRA). На противагу цьому, як показано в дослідженні 1, покращення в FEV₁ помітні з 3 мг/кг IV реслізумабу у хворих з еозинофільною астмою функції легень були стабільні навіть у пацієнтів з ослабленою функцією легень; це було підтверджено результатами, отриманими з дозою у 3 мг/кг у хворих з вихідною FEV₁ < 85 %.

[0132] Як видно з дослідження 1, реслізумаб продемонстрував значні покращення в порівнянні з вихідною точкою в інших контрольних заходах, включаючи опитувальник контролю

над астмою (ACQ) і якості життя (AQLQ, який представляє унікальний результат в цій категорії тяжких пацієнтів.

Приклад 5 - Лікування пацієнтів з еозинофільною астмою з пізнім початком

Цілі

5 [0133] Астма з пізнім початком з підвищеним рівнем еозинофілів в крові є окремим і тяжким в лікуванні фенотипом астми. Ціллю прикладу 5 було визначити, чи дійсно лікування реслізумабом зменшує загострення і покращує функцію легень у пацієнтів (пцв) з неадекватно контрольованою астмою з пізнім початком на основі режиму з застосуванням інгаляційних кортикостероїдів (ICS) з підвищеними еозинофілами в крові.

10 Методи

[0134] Дані були зібрані з двох 52-тижневих плацебо-контрольованих досліджень на основі реслізумабу IV 3 мг/кг (кожні 4 тижні) у пацієнтів (12-75 років) з недостатньо контрольованою астмою ($ACQ7 \geq 1,5$ і ≥ 1 загострень астми в 12 місяців) і скринінг еозинофілів в крові налічує ≥ 400 мкл. Всі явища були незалежно оцінені. Щорічний темп загострень астми (визначається як явища, які погіршуються та потребують додаткове лікування кортикостероїдами і/або невідкладного лікування астми) (Фіг. 19A) і загальна зміна функції легень (FEV_1) (Фіг. 19B) були розділені за віком, у якому почалася астма (< 40 або ≥ 40 років).

Результати

20 [0135] В цілому, 476 і 477 пацієнтів були рандомізовані на плацебо і реслізумаб відповідно. 273 пацієнти з пізнім початком астми (вік ≥ 40 років на момент постановки діагнозу); вихідні характеристики для даної групи включали середній вік 58,2 років, 59 % жінок, середній індекс маси тіла: 27,9, ACQ6 бали: 2,5, і FEV_1 : 1,84 л (67 % прогнозовано). Результати оцінки ефективності відносно лікування і віку початку показані на Фіг. 19.

Висновок

25 [0136] Реслізумаб помітно знизив прояви загострень астми і покращив функцію легень у пацієнтів з пізнім початком астми і підвищеними еозинофілами в крові.

Приклад 6 - Вплив вихідних еозинофілів підраховує вище, ніж 400/мкл

Методи

30 [0137] Вторинний аналіз об'єднаних даних з досліджень 3082 і 3083. Співвідношення CAE і лікувального ефекту FEV_1 (реслізумаб-плацебо) були розділені на більш ексклюзивну категорію еозинофілів (≥ 400 , ≥ 500 , ≥ 600 , ≥ 700 , ≥ 800)

Результати

35 [0138] Як показано на Фіг. 20A, жодного подальшого ефекту зі збільшення вихідної точки еозинофілів в крові за 400/мкл не спостерігалася під час CAE. Помірне підвищення в FEV_1 покращенні зі збільшенням вихідної точки еозинофілів в крові за 400/мкл (~30-50 мл), спостерігалася, в той же час, як показано на Фіг. 20B.

40 [0139] Фахівцям в цій галузі техніки буде очевидно, що численні зміни та модифікації можуть бути зроблені для переважних варіантів здійснення даного винаходу, і що такі зміни і модифікації можуть бути зроблені без відходу від суті винаходу. Отже, передбачається, що додана формула винаходу охоплює всі такі еквівалентні варіанти, які потрапляють в межі істинної сутності та обсягу цього винаходу.

[0140] Розкриття кожного патенту, патентної заявки і публікації, цитованої або описаної в цьому документі, включені в даний опис як посилання у всій його повноті.

ВАРІАНТИ ЗДІЙСНЕННЯ ВІНАХОДУ

45 [0141] Нижче наведено список варіантів здійснення винаходу призначений для доповнення, а не виключення або заміни попередніх описів.

Варіант здійснення 1. Спосіб лікування еозинофільної астми від помірного до тяжкого ступеня в пацієнта включає:

50 ідентифікацію пацієнта, що має еозинофільну астму від середнього до тяжкого ступеня, у якого симптоми пацієнта неадекватно контрольовані при поточній терапії астми і рівень еозинофілів в крові пацієнта дорівнює або більший ніж 400/мкл; і введення зазначеному пацієнту терапевтично ефективної дози реслізумабу.

Варіант здійснення 2. Спосіб за варіантом здійснення 1, який відрізняється тим, що рівень еозинофілів в крові пацієнта дорівнює або більший ніж 500/мкл, 600/мкл, 700/мкл, або 800/мкл.

55 Варіант здійснення 3. Спосіб за варіантом здійснення 1 або 2, який відрізняється тим, що терапевтично ефективна доза реслізумабу становить від приблизно 0,3 мг/кг до приблизно 3 мг/кг.

Варіант здійснення 4. Спосіб за варіантом здійснення 3, який відрізняється тим, що терапевтично ефективну дозу реслізумабу вводять внутрішньовенно або підшкірно.

Варіант здійснення 5. Спосіб за одним з попередніх варіантів здійснення, який відрізняється тим, що терапевтично ефективну дозу реслізумабу вводять один раз кожні 4 тижні.

Варіант здійснення 6. Спосіб за одним з попередніх варіантів здійснення, який відрізняється тим, що поточна терапія астми включає інгаляційні кортикостероїди.

5 Варіант здійснення 7. Спосіб за одним з попередніх варіантів здійснення, який відрізняється тим, що поточна терапія астми включає середню дозу інгаляційних кортикостероїдів.

Варіант здійснення 8. Спосіб за варіантом здійснення 7, який відрізняється тим, що інгаляційні кортикостероїди, щонайменше, еквівалентні приблизно 440мкл флутиказону.

10 Варіант здійснення 9. Спосіб за варіантом здійснення 6, який відрізняється тим, що інгаляційні кортикостероїди містять високу дозу інгаляційних кортикостероїдів.

Варіант здійснення 10. Спосіб за одним з варіантів здійснення 6-9, який відрізняється тим, що поточна терапія астми включає агоністи бета-2 адренорецепторів тривалої дії.

15 Варіант здійснення 11. Спосіб за одним з попередніх варіантів здійснення, який відрізняється тим, що введення терапевтично ефективної дози реслізумабу призводить до покращення функції легень за оцінкою обсягу форсованого видиху за 1 секунду, форсованої життєвої ємності, форсованої швидкості видиху або будь-якої з їх комбінацій.

Варіант здійснення 12. Спосіб за варіантом здійснення 11, який відрізняється тим, що покращення функції легень дорівнює або є кращим приблизно на 5 % в порівнянні з пацієнтом, що не приймає реслізумаб.

20 Варіант здійснення 13. Спосіб за допомогою одного з попередніх варіантів здійснення, який відрізняється тим, що введення терапевтично ефективної дози реслізумабу призводить до зменшення клінічних загострень астми, зниження використання системних кортикостероїдів, покращення бала опитувальника контролю астми, покращення бала опитувальника якості життя при астмі або будь-якої їх комбінації.

25 Варіант здійснення 14. Спосіб за варіантом здійснення 13, який відрізняється тим, що клінічні загострення астми зменшується приблизно на 50 % в порівнянні з пацієнтом, що не приймає реслізумаб.

30 Варіант здійснення 15. Спосіб за варіантом здійснення 13, який відрізняється тим, що використання системних кортикостероїдів знижується приблизно на 50 % в порівнянні з пацієнтом, що не приймає реслізумаб.

Варіант здійснення 16. Спосіб за допомогою одного з попередніх варіантів здійснення, який відрізняється тим, що пацієнт має пізній початок астми.

35 Варіант здійснення 17. Спосіб за варіантом здійснення 16, який відрізняється тим, що введення терапевтично ефективної дози реслізумабу призводить до більшої, ніж приблизно 90 мл зміни обсягу форсованого видиху за 1 секунду в порівнянні з пацієнтом, що не приймає реслізумаб.

40 Варіант здійснення 18. Спосіб за варіантами здійснення 16 або 17, який відрізняється тим, що введення терапевтично ефективної дози реслізумабу призводить до зниження приблизно на 50 % клінічних загострень астми в порівнянні з пацієнтом, що не приймає реслізумаб.

ФОРМУЛА ВИНАХОДУ

1. Спосіб лікування еозинофільної астми у пацієнта, який включає: внутрішньовенне введення 3 мг/кг реслізумабу пацієнту один раз кожні 4 тижні разом із агоністом бета-2 адренорецептора тривалої дії (LABA) і інгаляційним кортикостероїдом, причому інгаляційний кортикостероїд містить >500 мкг флутиказону, >440 мкг мометазону, >800 мкг будезоніду, >320 мкг циклезоніду, >400 мкг беклометазону або >2000 мкг триамцинолону, при цьому протягом 12 місяців до введення у пацієнта було щонайменше одне загострення астми з необхідністю перорального, внутрішньом'язового або внутрішньовенного застосування кортикостероїду протягом більше ніж 50 або рівно 3 днів та

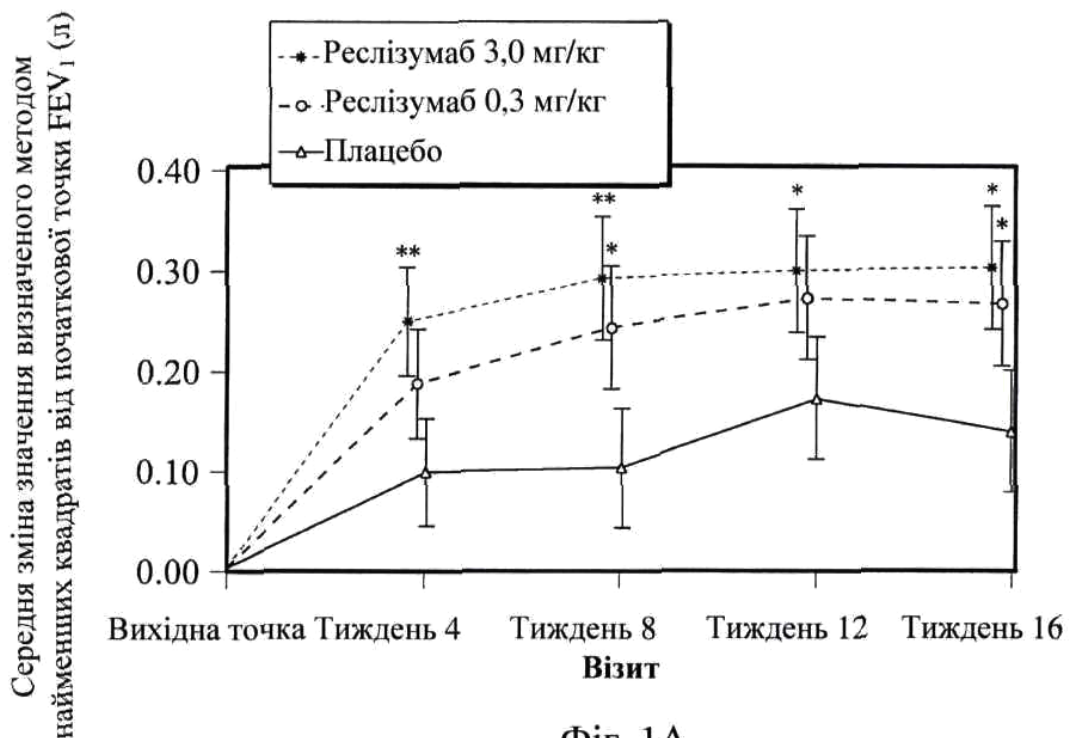
перед введенням симптоми пацієнта неадекватно контрольовані при поточній терапії астми і рівень еозинофілів в крові пацієнта дорівнює або більший ніж 400/мкл.

2. Спосіб за п. 1, який **відрізняється** тим, що рівень еозинофілів в крові пацієнта дорівнює або більший ніж 500/мкл, 600/мкл, 700/мкл або 800/мкл.

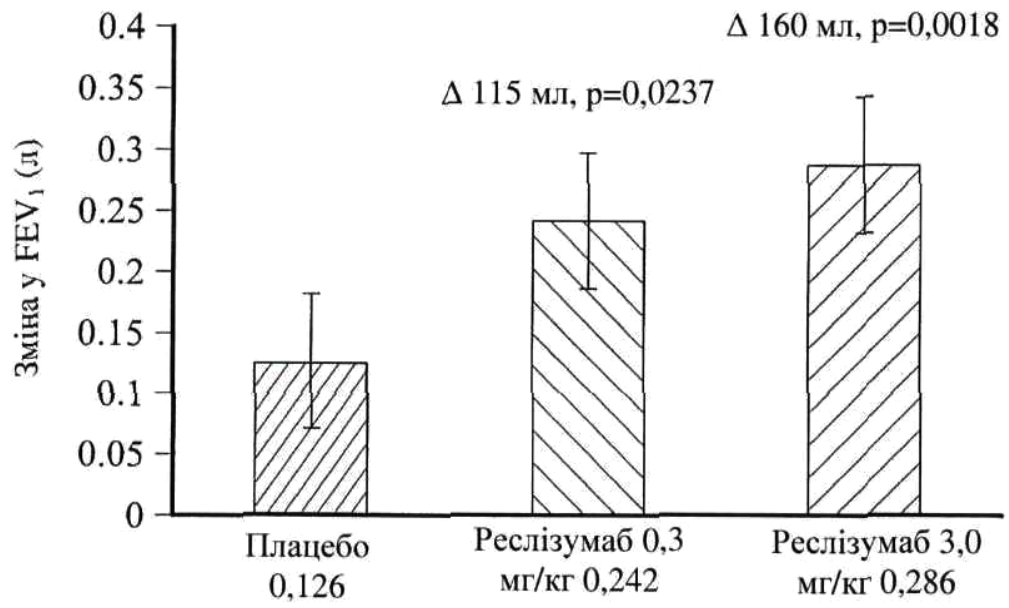
55 3. Спосіб за п. 1 або 2, який **відрізняється** тим, що поточна терапія астми включає інгаляційний кортикостероїд.

4. Спосіб за п. 3, який **відрізняється** тим, що інгаляційний кортикостероїд містить >500 мкг флутиказону, >440 мкг мометазону, >800 мкг будезоніду, >320 мкг циклезоніду, >400 мкг беклометазону або >2000 мкг триамцинолону.

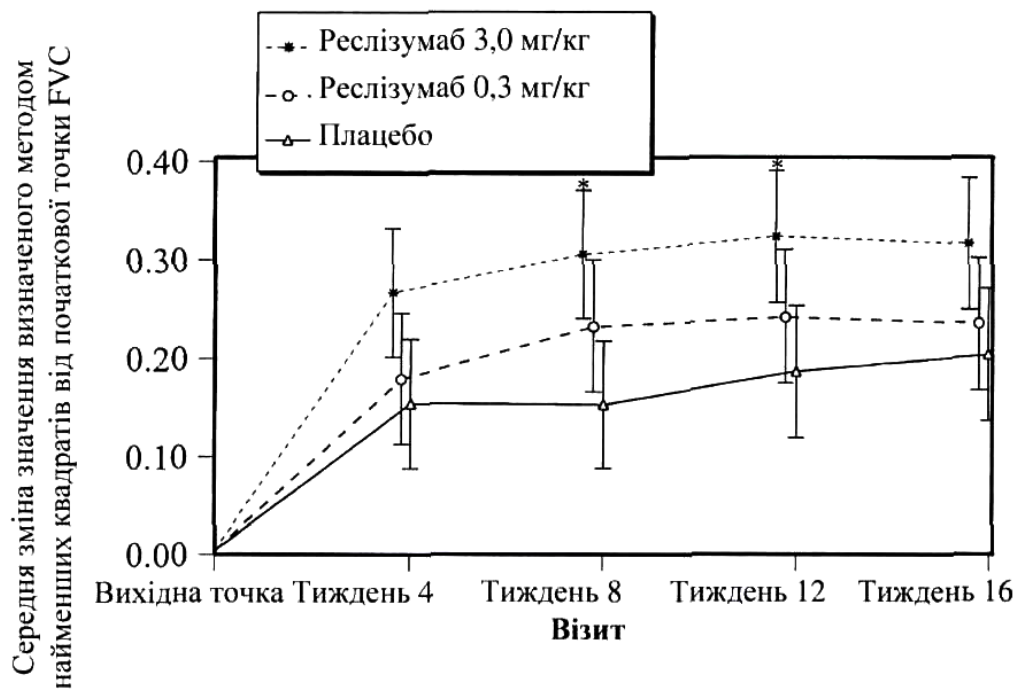
5. Спосіб за п. 4, який **відрізняється** тим, що інгаляційний кортикостероїд містить 500 мкг флутиказону.
6. Спосіб за п. 3, який **відрізняється** тим, що інгаляційний кортикостероїд містить ≥ 1000 мкг флутиказону, > 800 мкг мометазону, ≥ 1600 мкг будезоніду, ≥ 320 мкг циклезоніду, ≥ 1000 мкг беклометазону або ≥ 2000 мкг триамцинолону.
7. Спосіб за будь-яким з пп. 4-6, який **відрізняється** тим, поточна терапія астми також включає агоніст бета-2 адренорецептора тривалої дії.
8. Спосіб за будь-яким з попередніх пунктів, який **відрізняється** тим, введення терапевтично ефективної дози реслізумабу приводить до покращення функції легень за оцінкою обсягу форсованого видиху за 1 секунду (FEV_1), форсованої життєвої ємності, форсованої швидкості видиху або будь-якої їхньої комбінації.
9. Спосіб за п. 8, який **відрізняється** тим, що покращення функції легень включає значне покращення ефекту лікування FEV_1 .
10. Спосіб за п. 8, який **відрізняється** тим, що покращення функції легень дорівнює або є кращим приблизно на 5 % у порівнянні з пацієнтом, який не приймає реслізумаб.
11. Спосіб за будь-яким з попередніх пунктів, який **відрізняється** тим, що введення терапевтично ефективної дози реслізумабу приводить до зменшення клінічних загострень астми, зниження застосування системних кортикостероїдів, покращення бала опитувальника контролю астми, покращення бала опитувальника якості життя при астмі або будь-якої їхньої комбінації.
12. Спосіб за п. 11, який **відрізняється** тим, що клінічні загострення астми зменшуються приблизно на 50 % у порівнянні з пацієнтом, який не приймає реслізумаб.
13. Спосіб за п. 11, який **відрізняється** тим, що застосування системних кортикостероїдів знижується приблизно на 50 % у порівнянні з пацієнтом, який не приймає реслізумаб.
14. Спосіб за будь-яким з попередніх пунктів, який **відрізняється** тим, що пацієнт має пізній початок астми.
15. Спосіб за п. 14, який **відрізняється** тим, що введення терапевтично ефективної дози реслізумабу приводить до більшої ніж приблизно 90 мл зміни FEV_1 у порівнянні з пацієнтом, який не приймає реслізумаб.
16. Спосіб за п. 14 або 15, який **відрізняється** тим, що введення терапевтично ефективної дози реслізумабу приводить до зниження приблизно на 50 % клінічних загострень астми у порівнянні з пацієнтом, який не приймає реслізумаб.



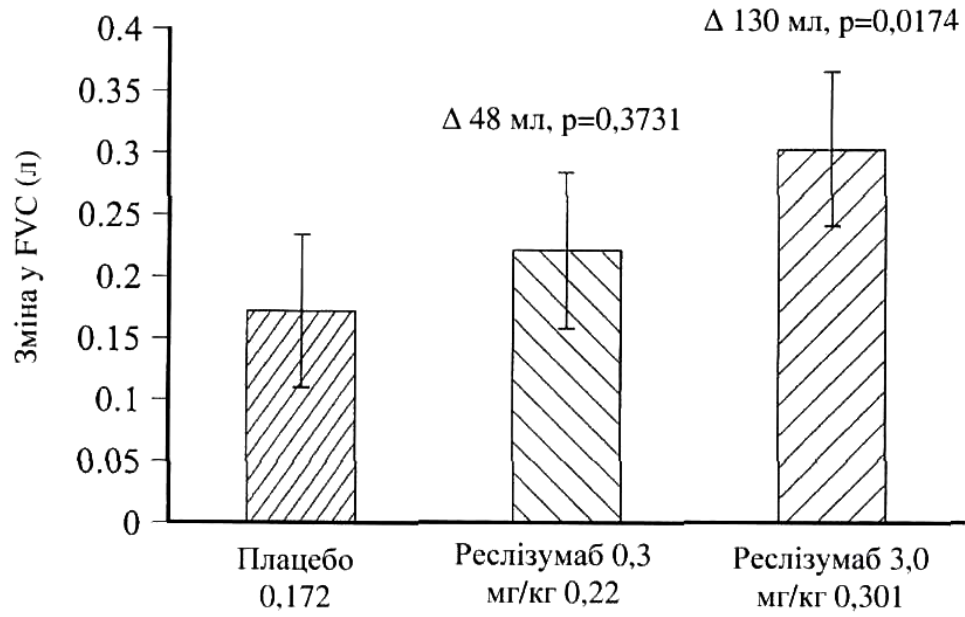
Фіг. 1А



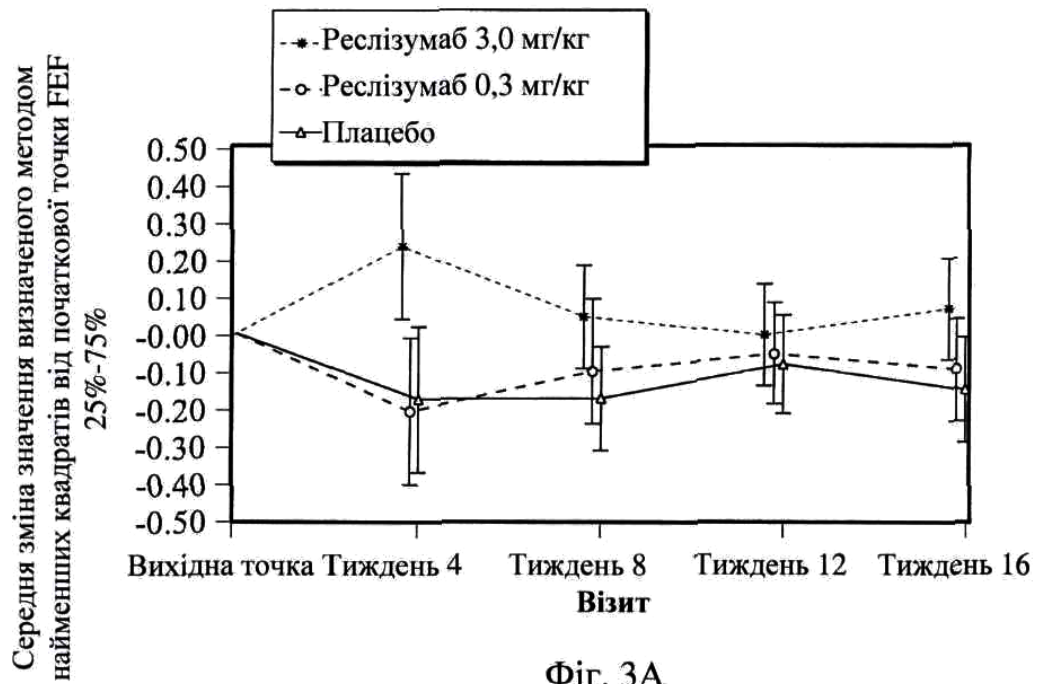
Фіг. 1В



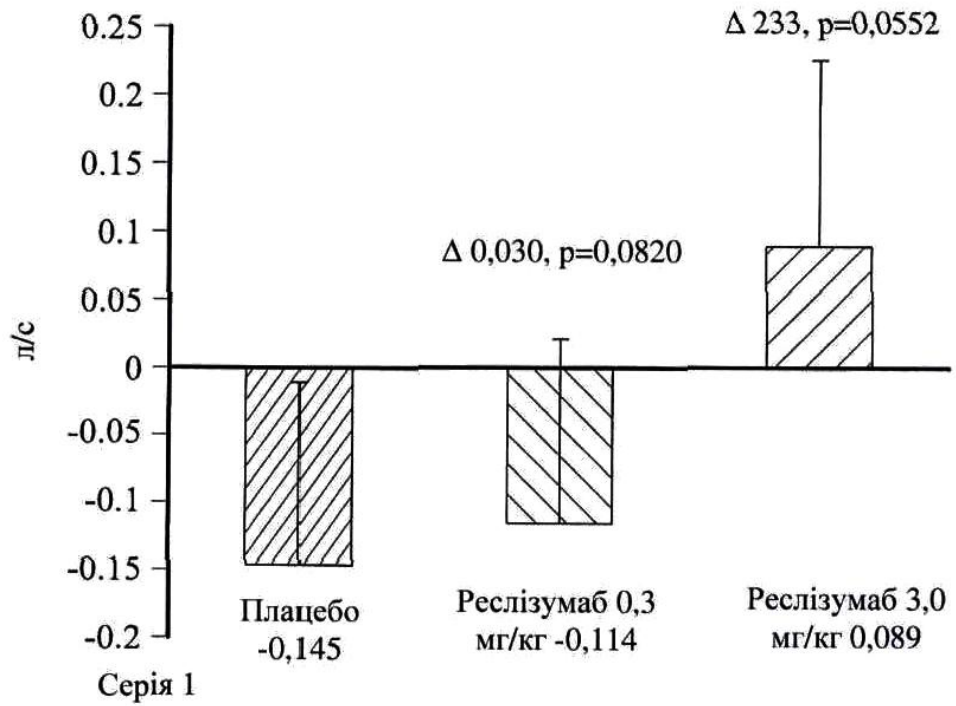
Фіг. 2А



Фіг. 2В

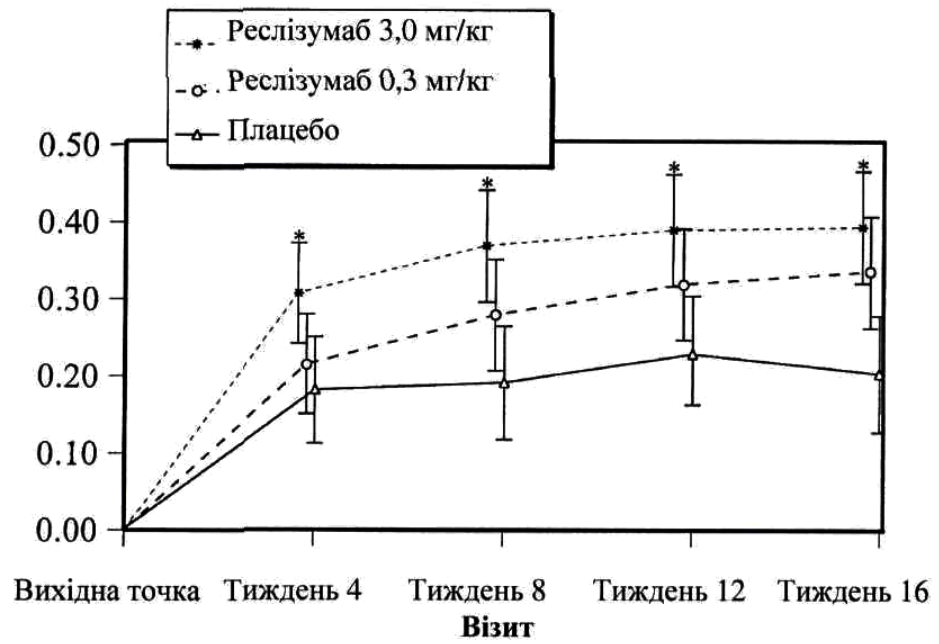


Фіг. 3А



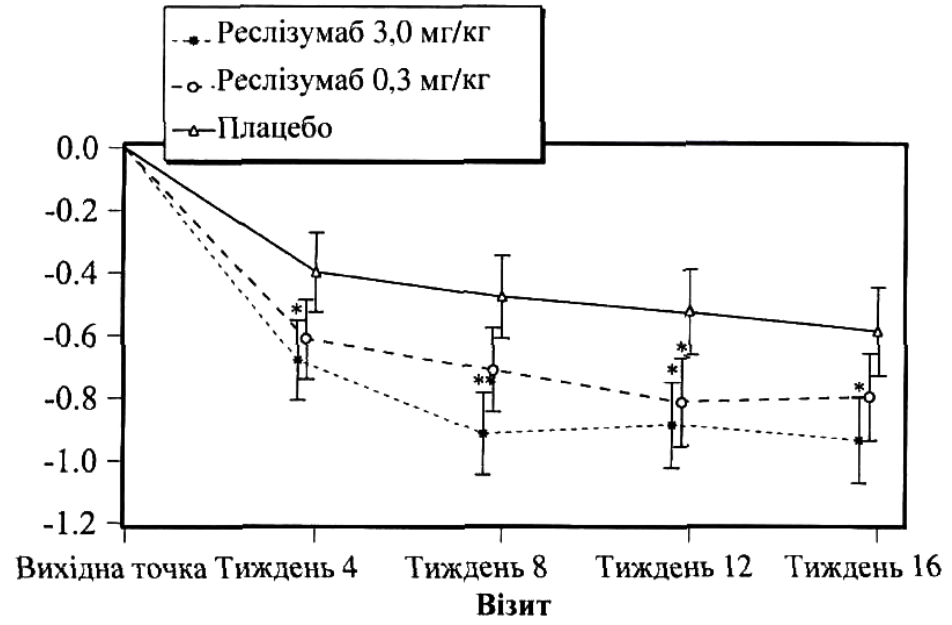
Фіг. 3В

Середня зміна значення визначеного методом найменших квадратів від початкової точки FEV₁

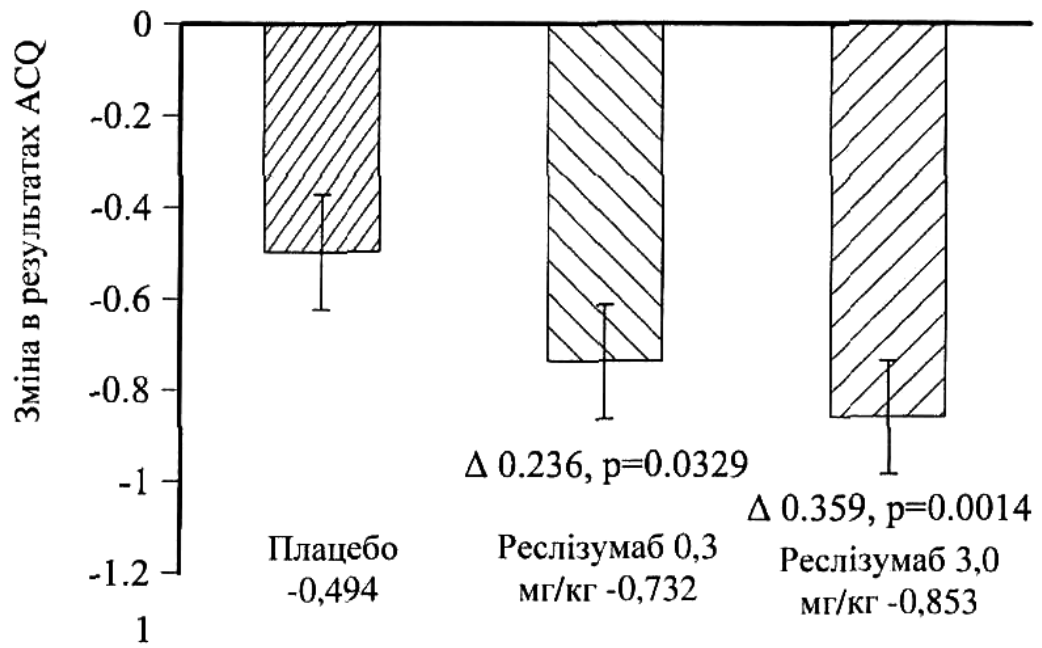


Фіг. 4

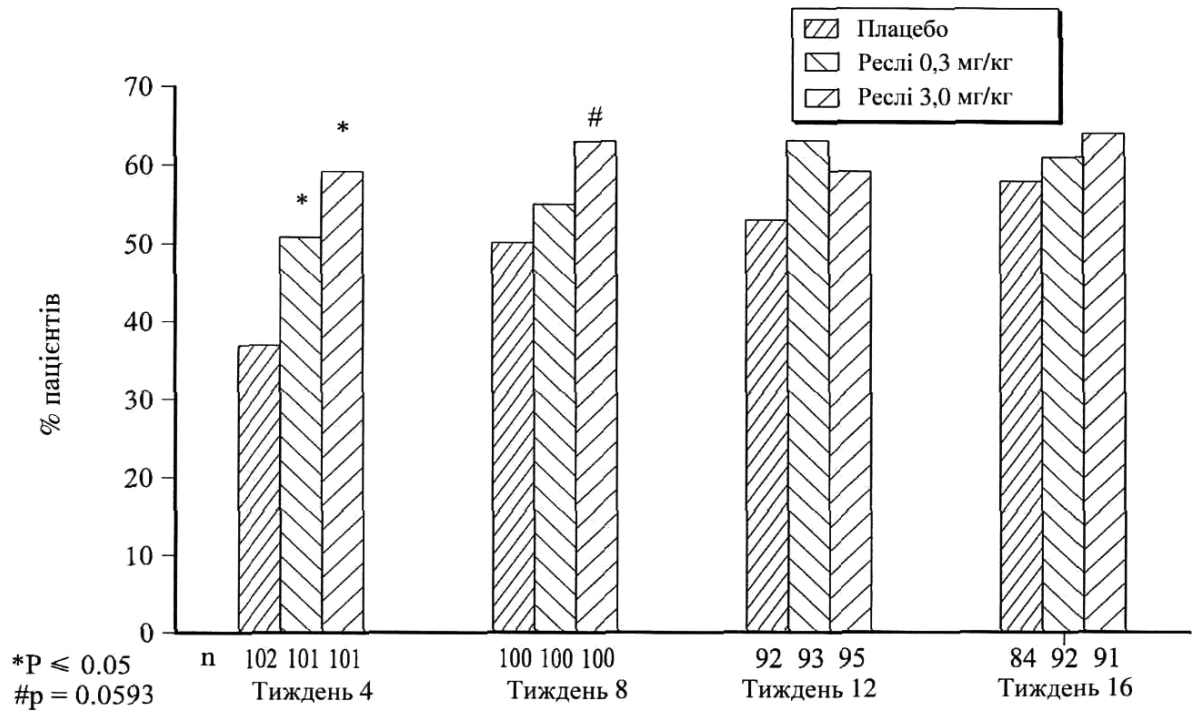
Середня зміна значення визначеного методом найменших квадратів від вихідної точки ASCQ



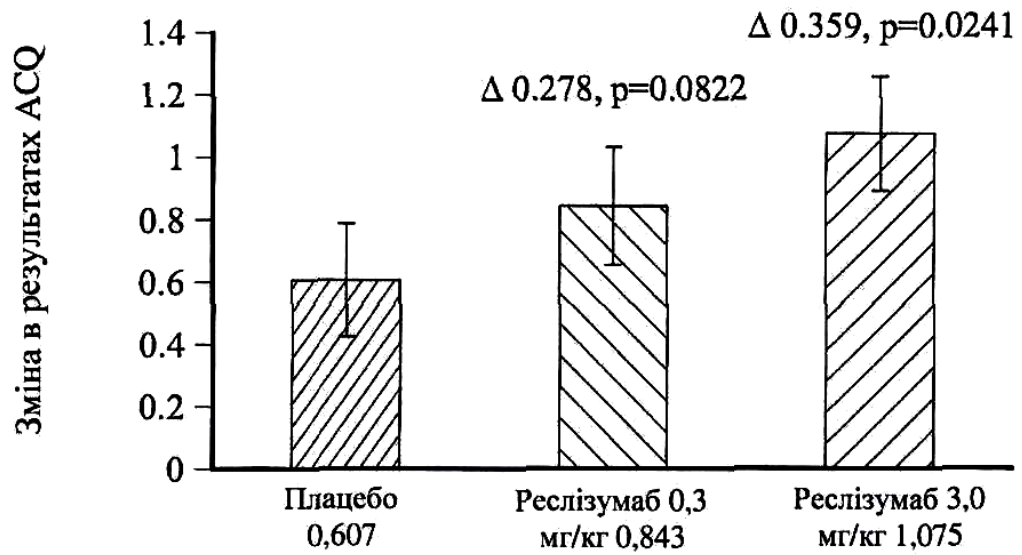
Фіг. 5А



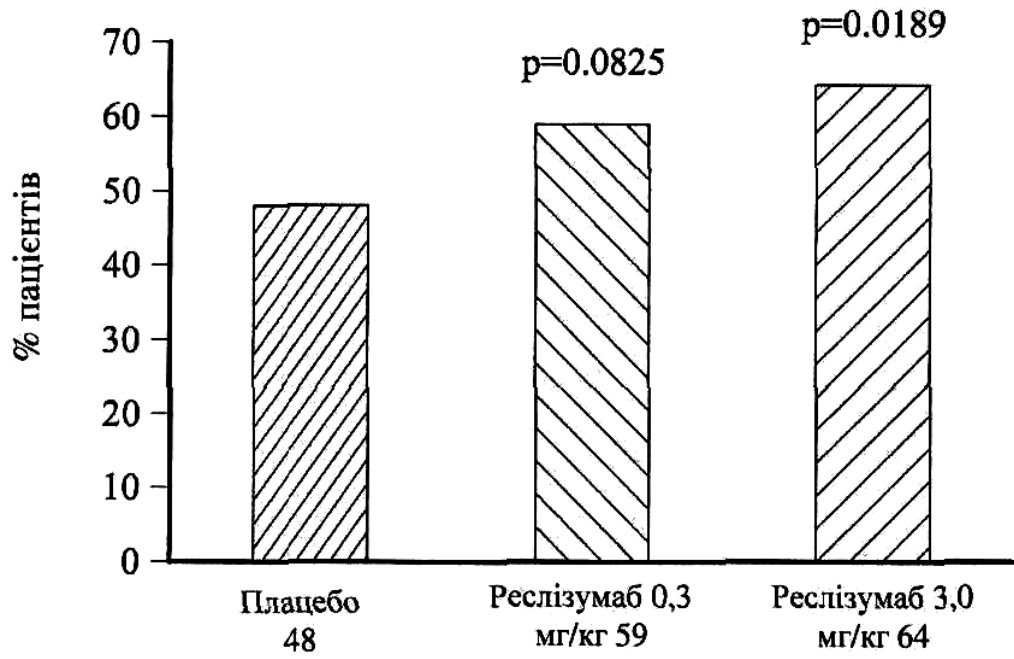
Фіг. 5В



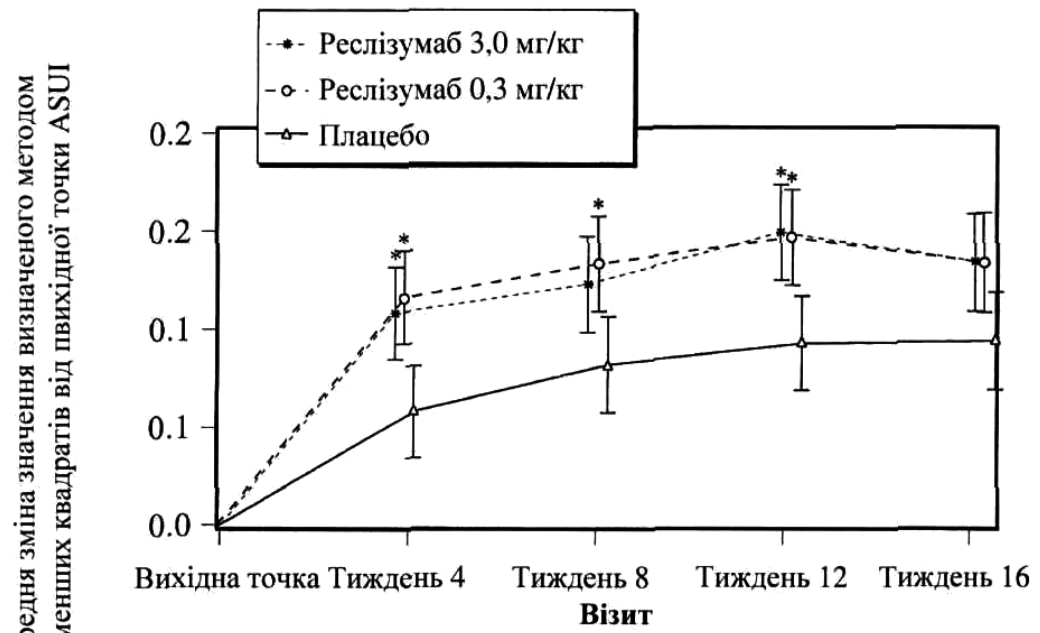
Фіг. 6



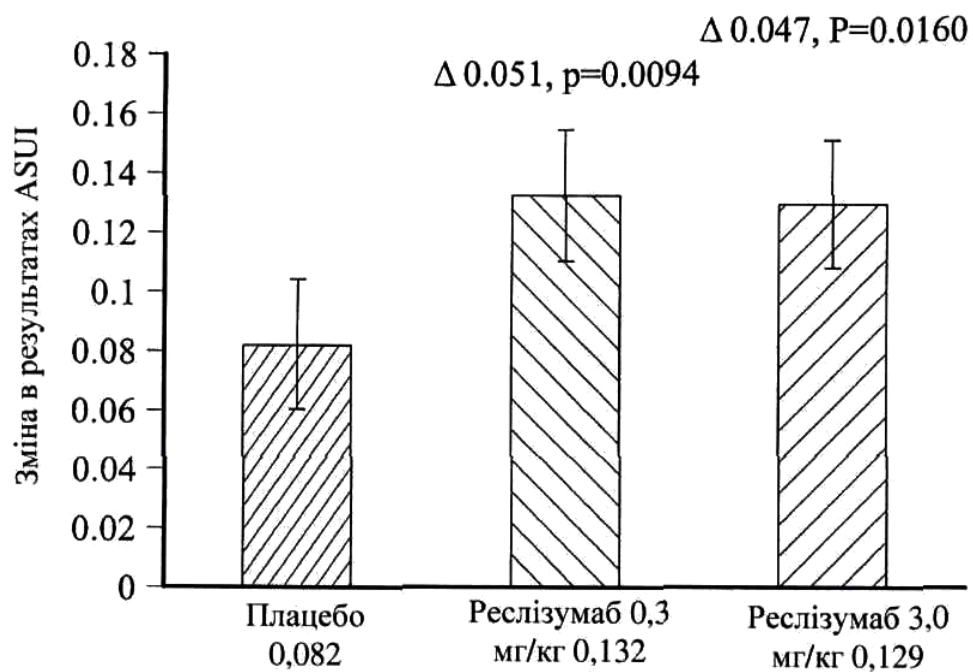
Фіг. 7А



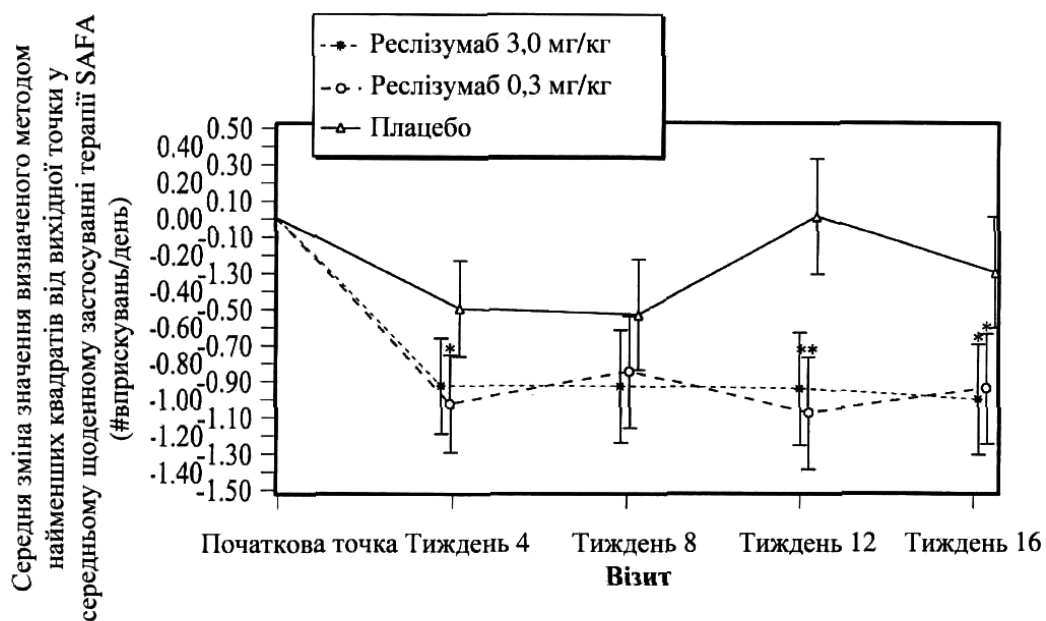
Фіг. 7В



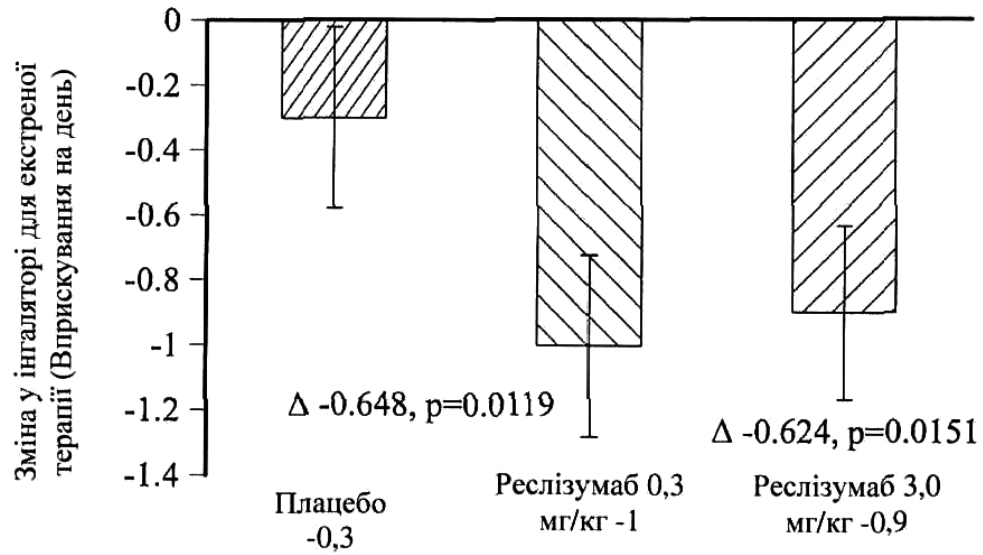
Фіг. 8А



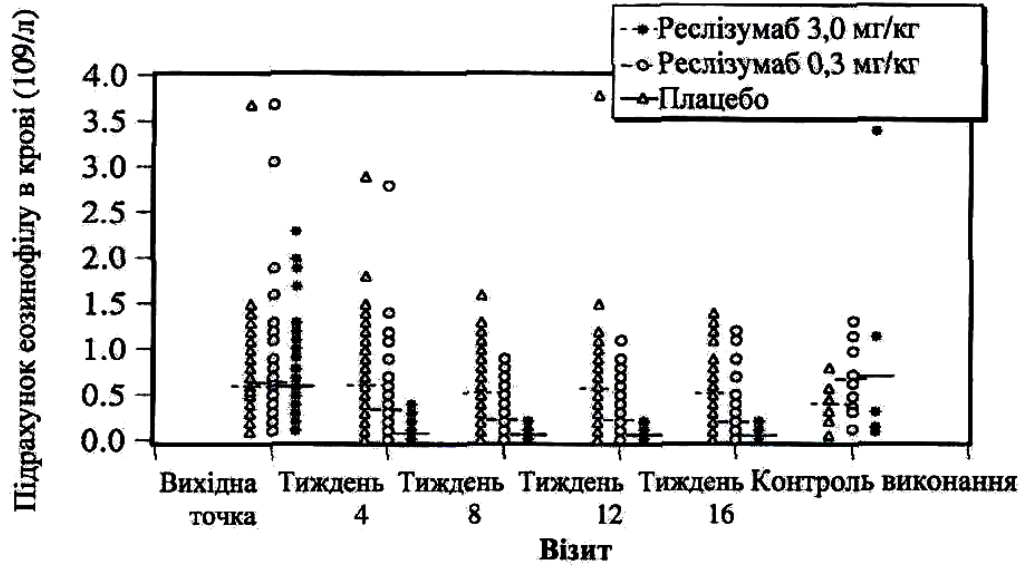
Фіг. 8В



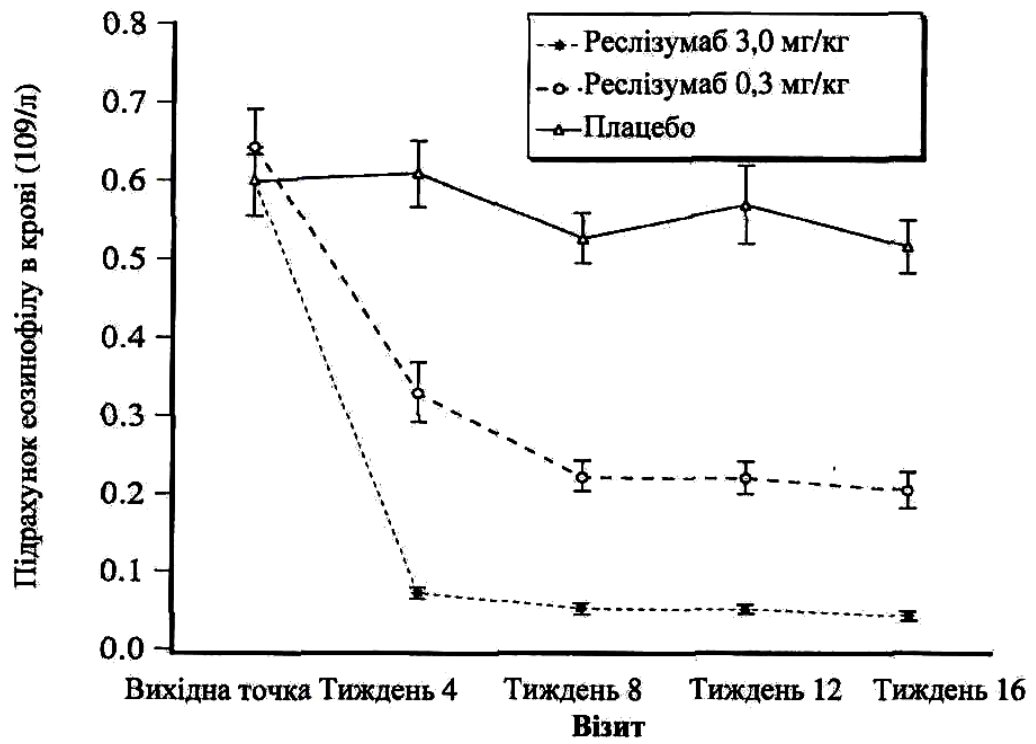
Фіг. 9А



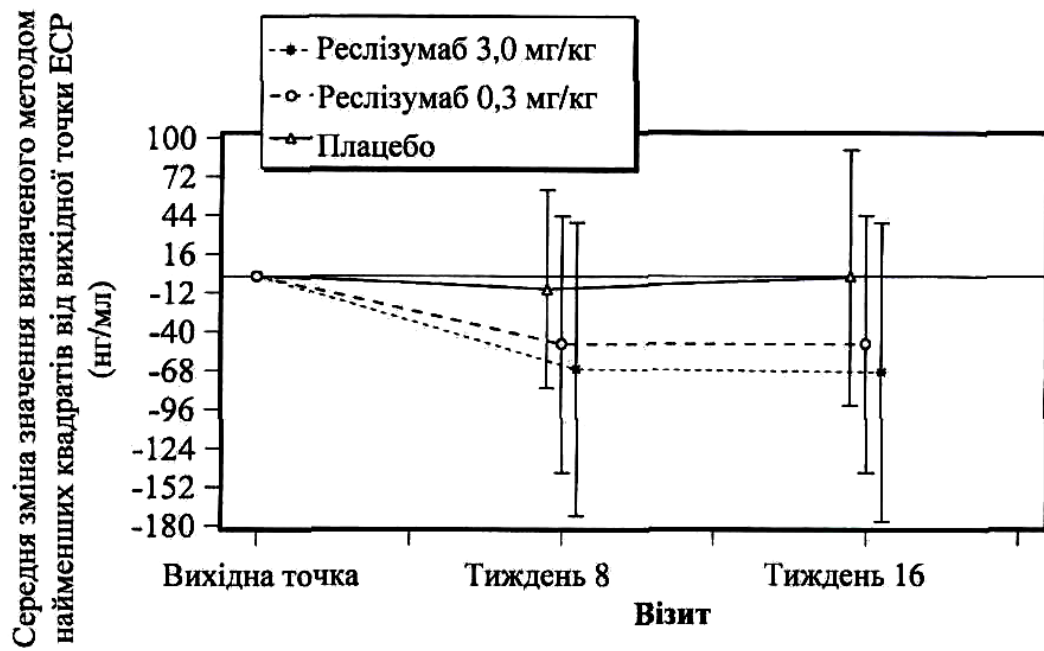
Фіг. 9В



Фіг. 10А

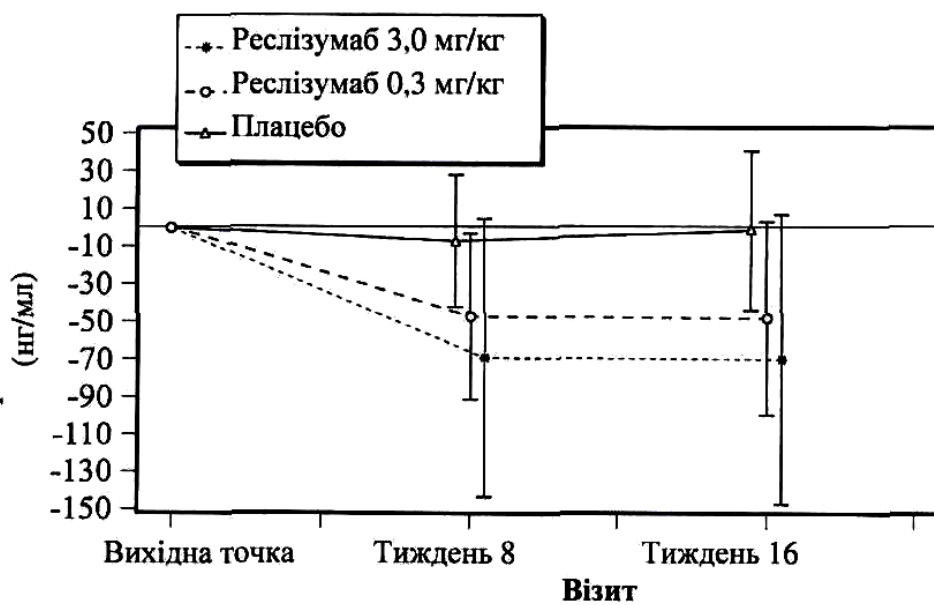


Фіг. 10В

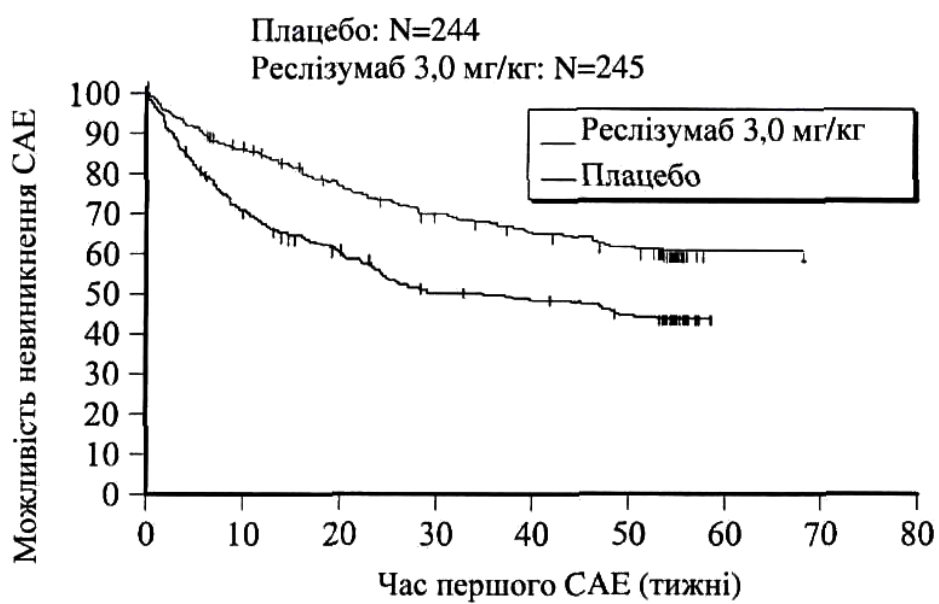


Фіг. 11А

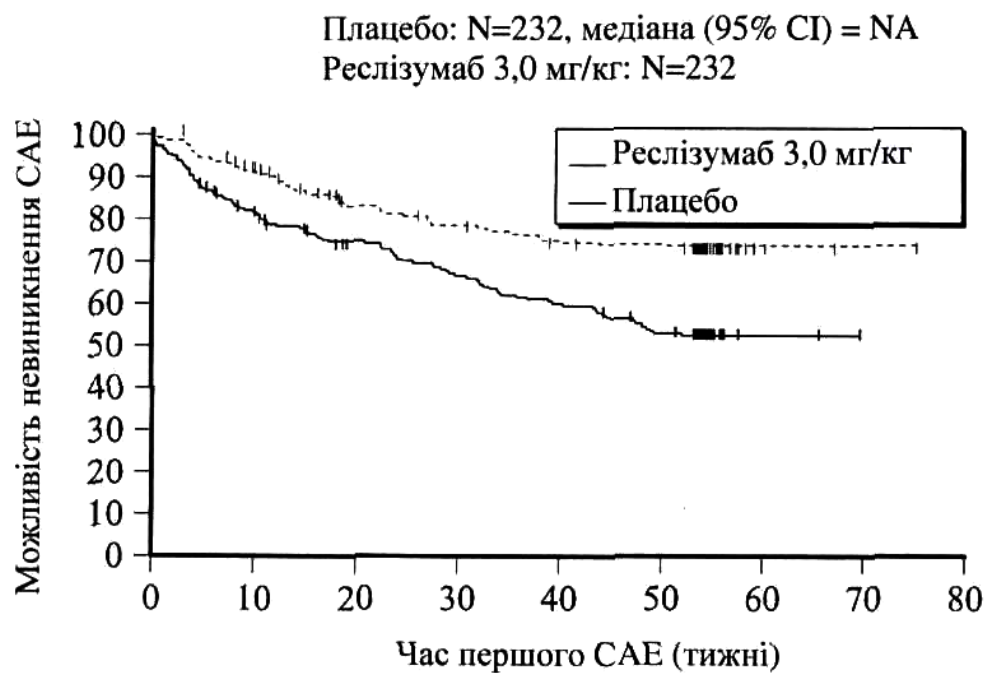
Середня зміна значення визначеного методом найменших квадратів від вихідної точки EDN (нг/мл)



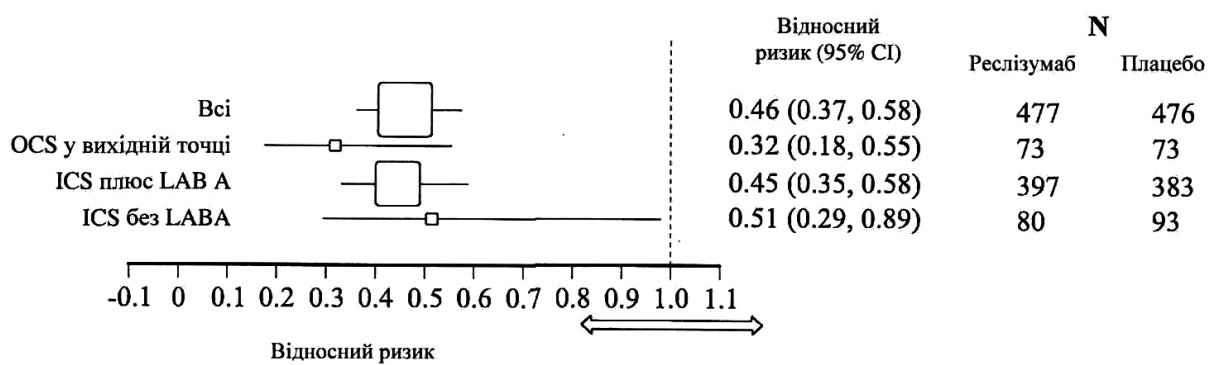
Фіг. 11В



Фіг. 12А

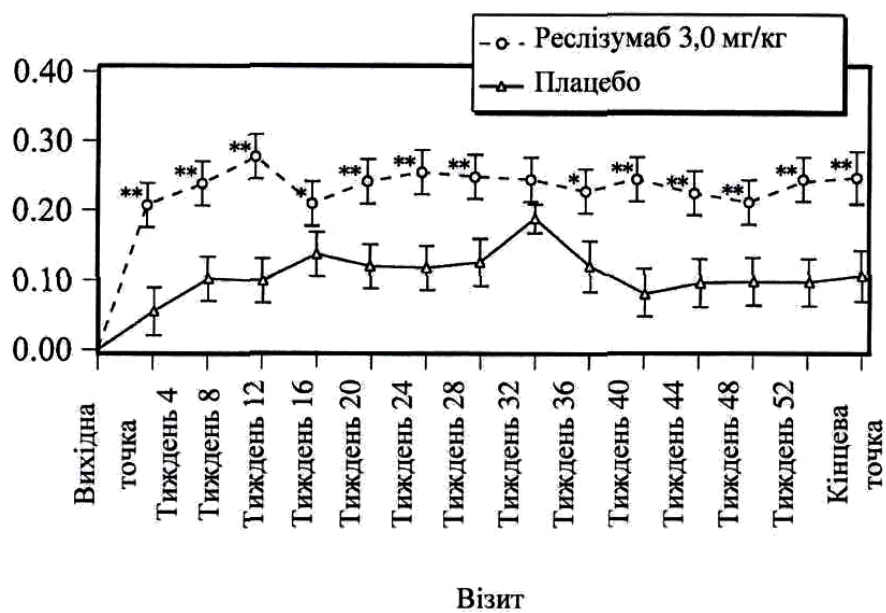


Фіг. 12В



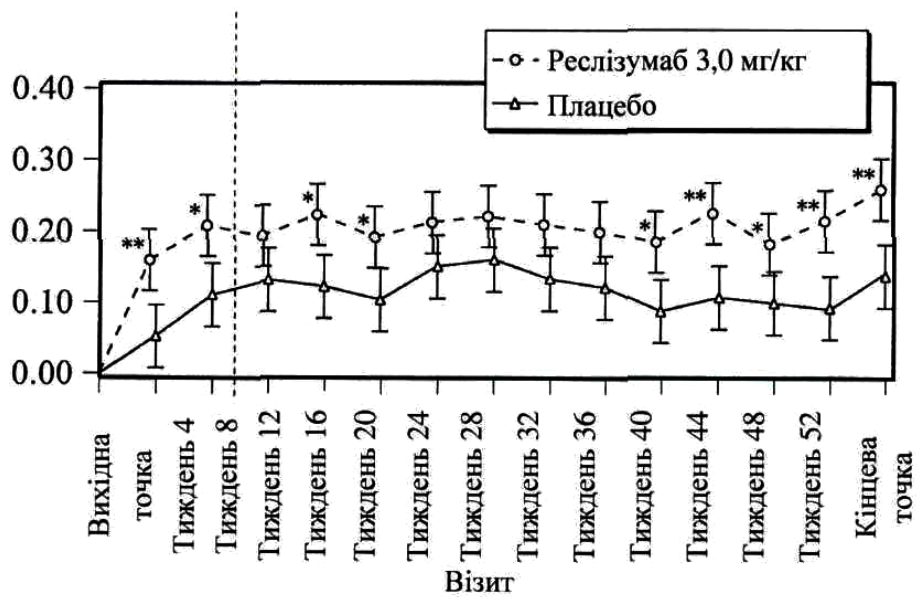
Фіг. 12С

Середня зміна значення визначеного
методом найменших квадратів від вихідної
точки FEV₁ (л)



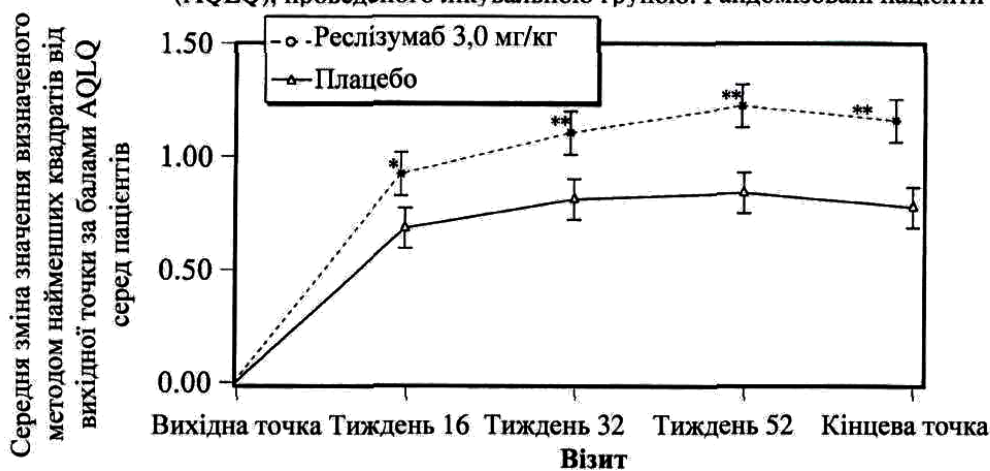
Фіг. 13А

Середня зміна значення визначеного
методом найменших квадратів від вихідної
точки FEV₁ (л)



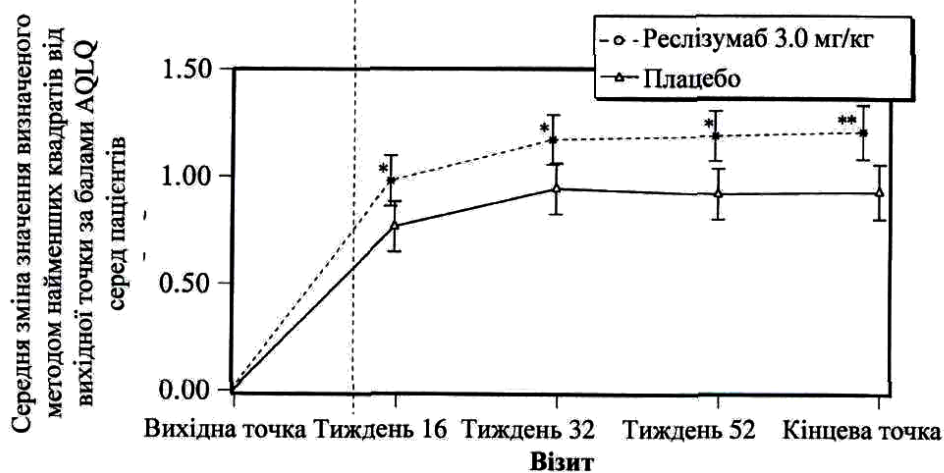
Фіг. 13В

Метод найменших квадратів означає \pm SE зміни від вихідної точки до тижнів 16, 32, 52, та кінцева точка в опитуванні відносно якості життя з астмою (AQLQ), проведеного лікувальною групою. Рандомізовані пацієнти



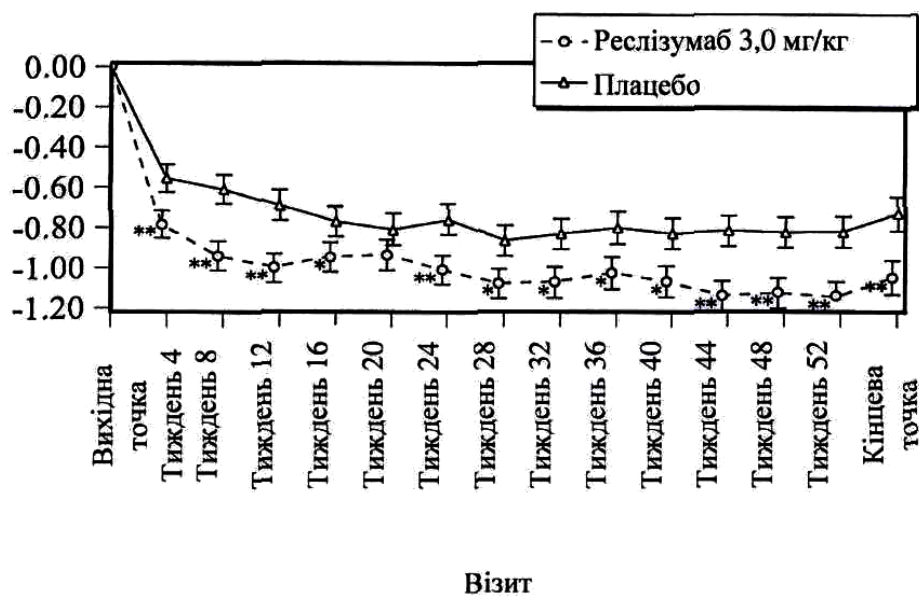
Фіг. 13C

Метод найменших квадратів означає \pm SE зміни від вихідної точки до тижнів 16, 32, 52, та кінцева точка в опитуванні відносно якості життя з астмою (AQLQ), проведеного лікувальною групою. Рандомізовані пацієнти



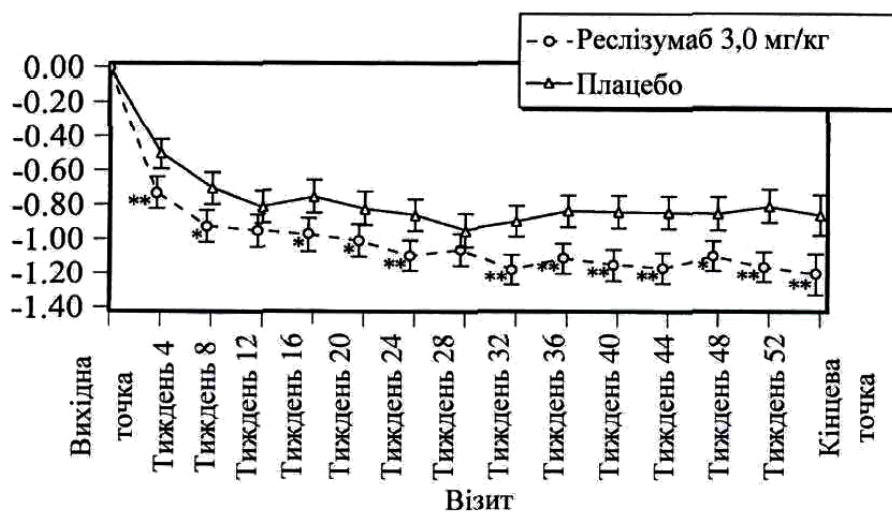
Фіг. 13D

Середня зміна значення визначеного методом найменших квадратів від вихідної точки ASCQ



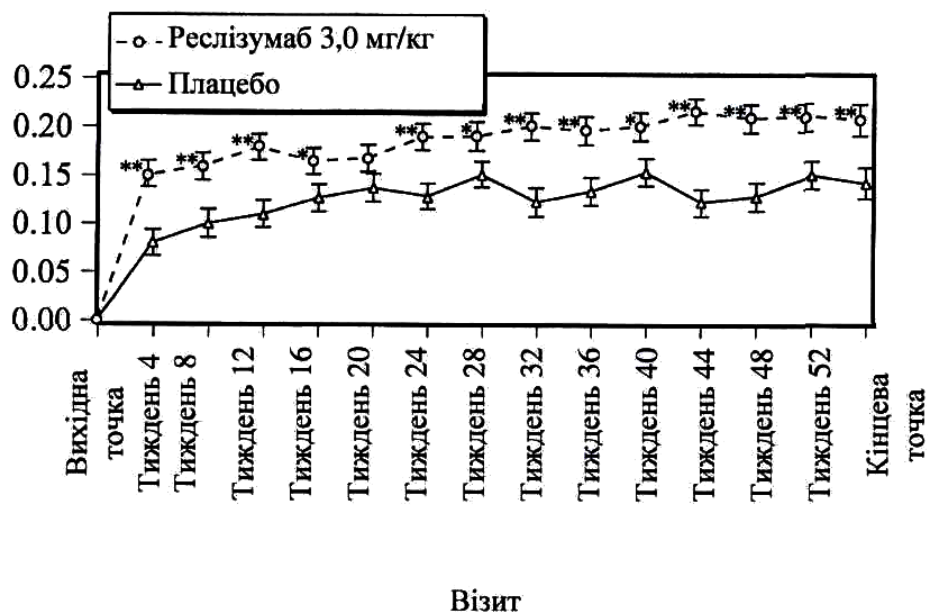
Фіг. 14А

Середня зміна значення визначеного методом найменших квадратів від вихідної точки ASCQ



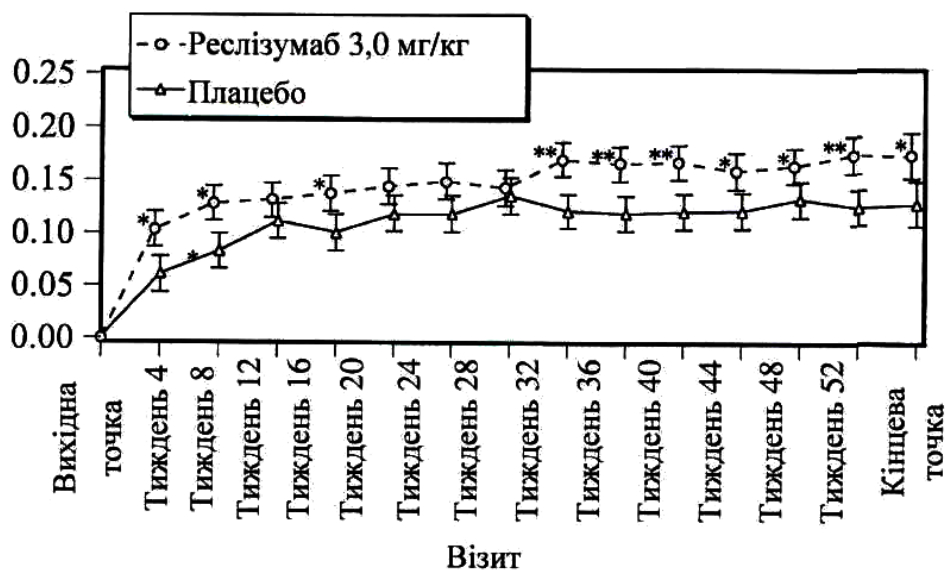
Фіг. 14В

Середня зміна значення визначеного методом
найменших квадратів від вихідної точки

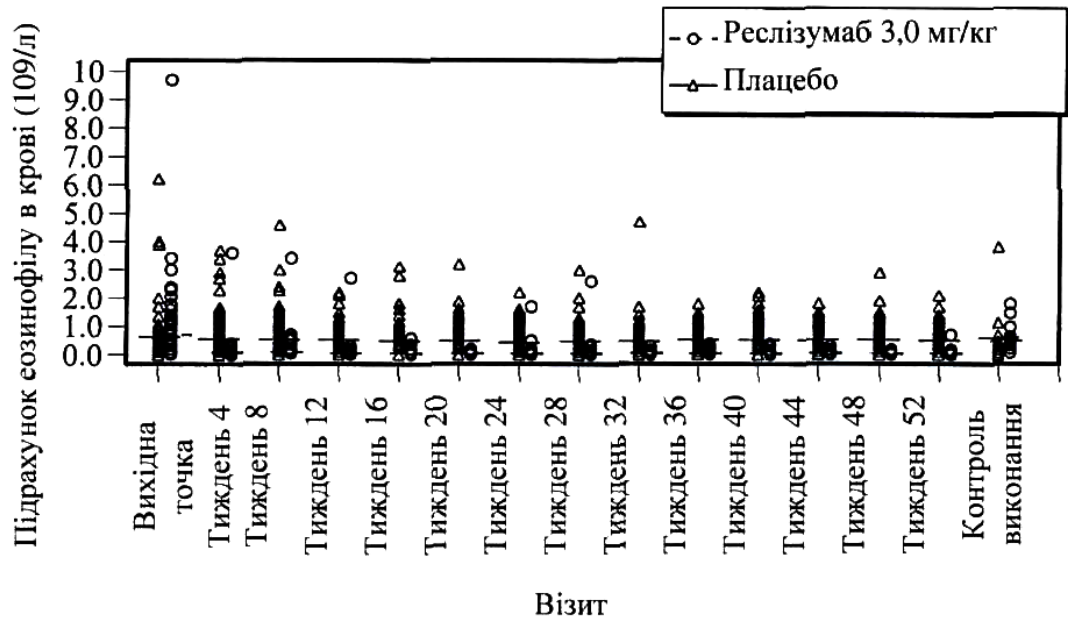


Фіг. 15A

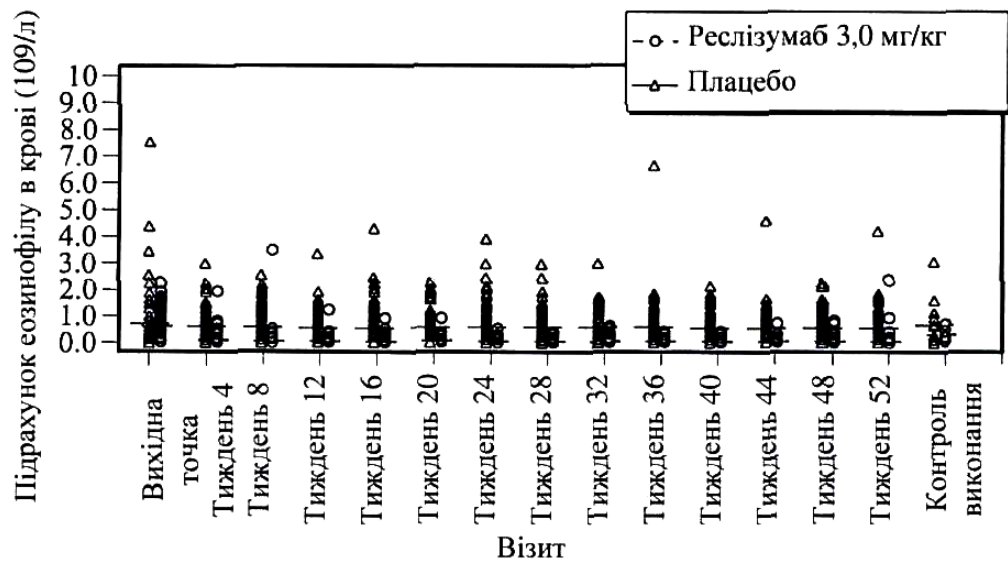
Середня зміна значення визначеного методом
найменших квадратів від вихідної точки



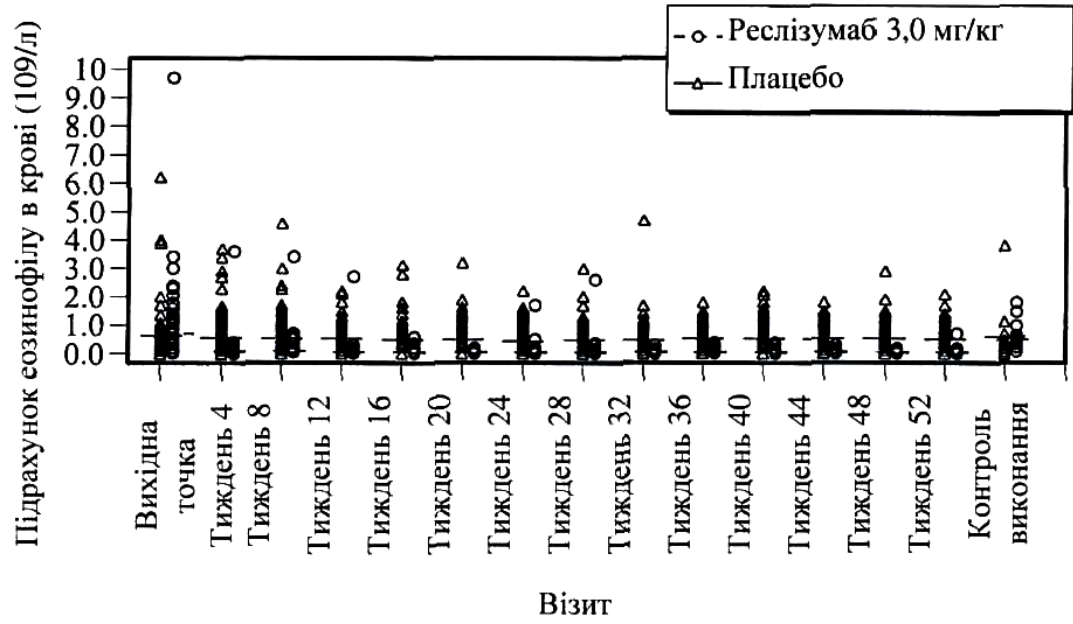
Фіг. 15B



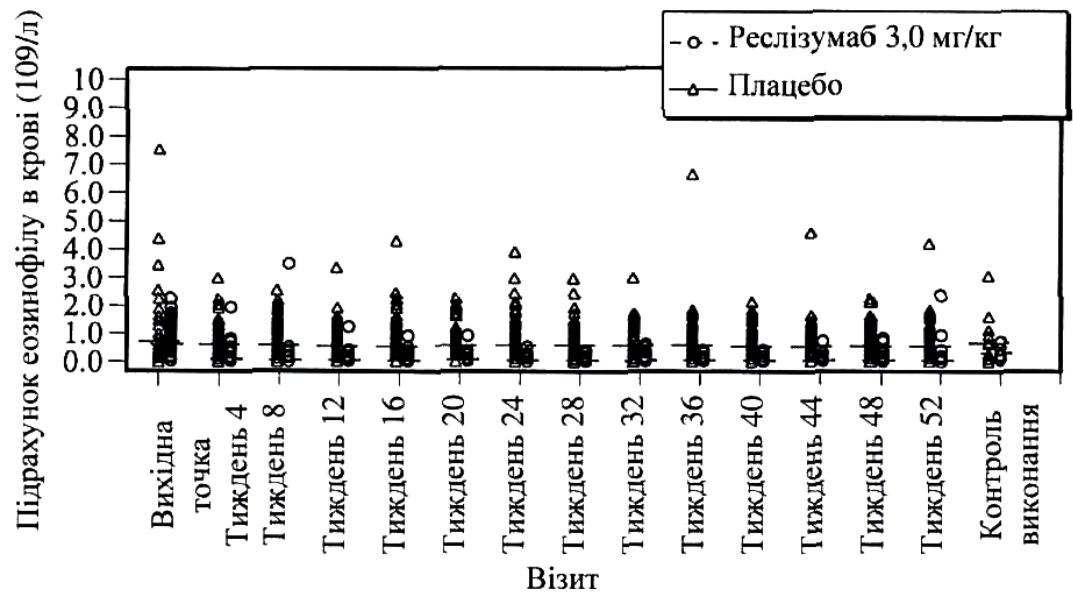
Фіг. 16А



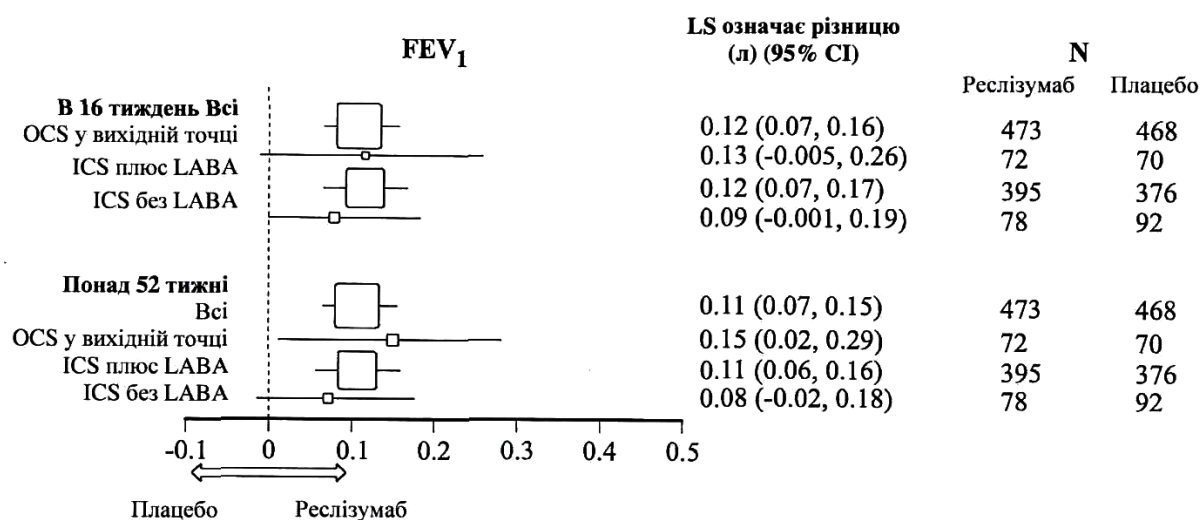
Фіг. 16В



Фіг. 16А



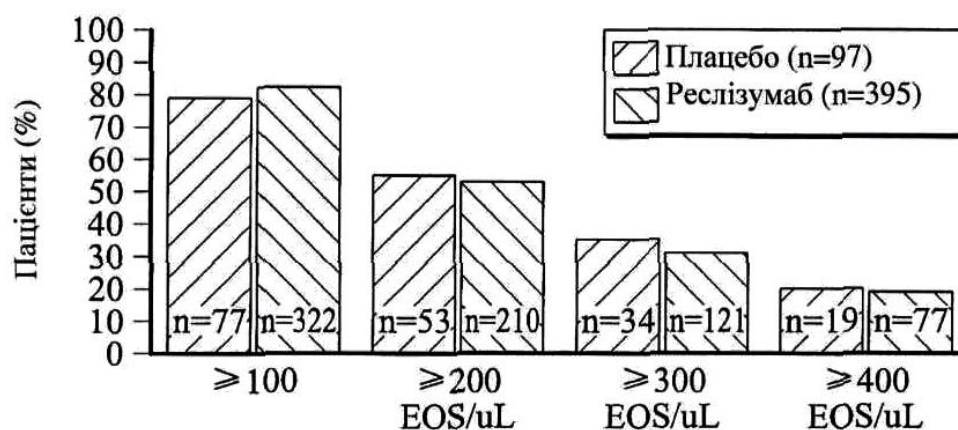
Фіг. 16В



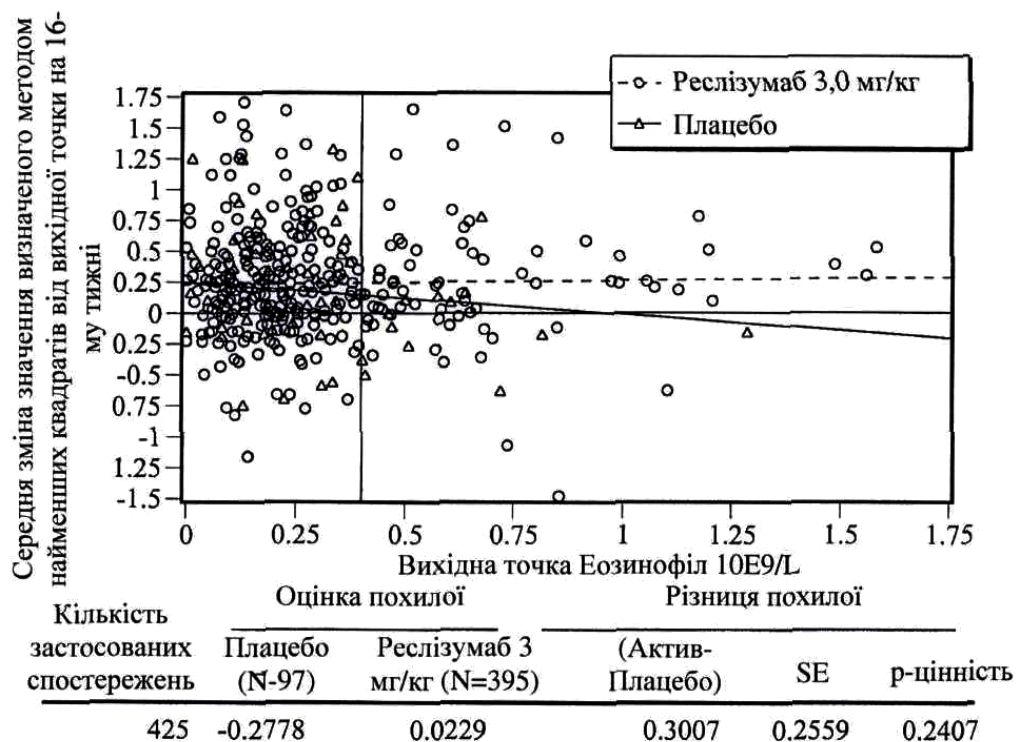
LS означає різницю (л)

LS, метод найменших квадратів; FEV₁, Обсяг форсованого видиху за 1 секунду, OCS, пероральні кортикостероїди; ICS, інгаляційні кортикостероїди; LABA, тривалої дії бета-агоніст

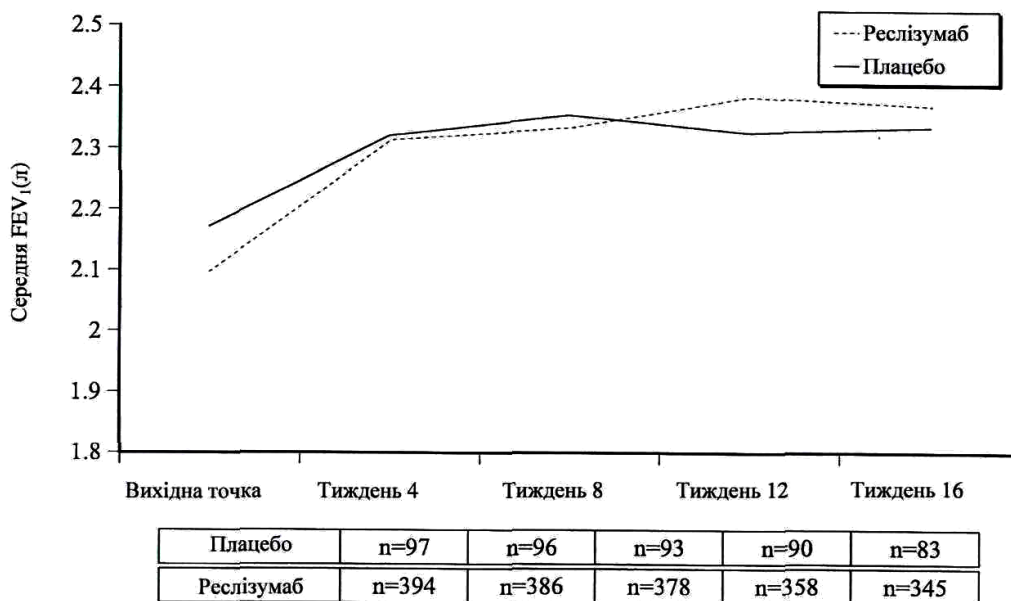
Фіг. 17



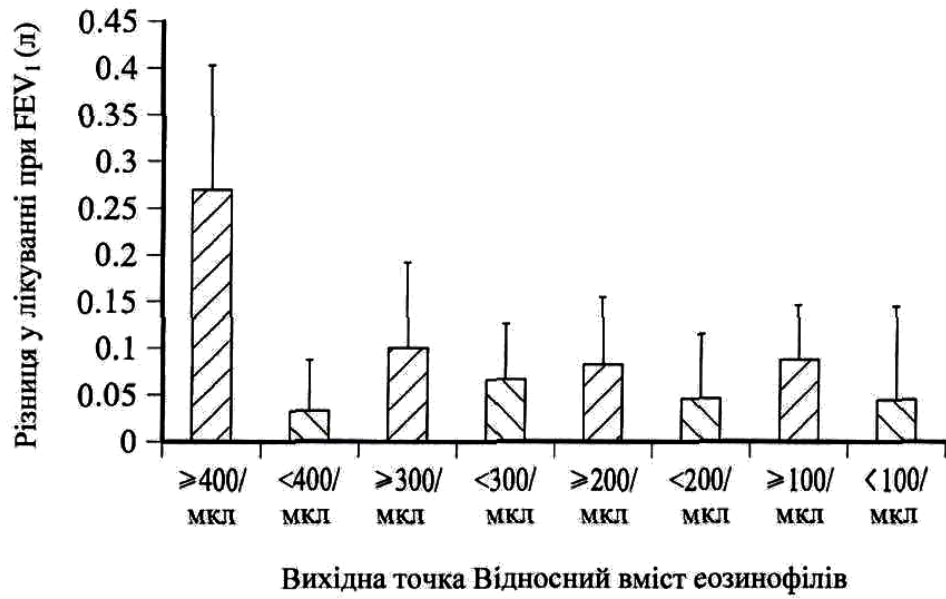
Фіг. 18А



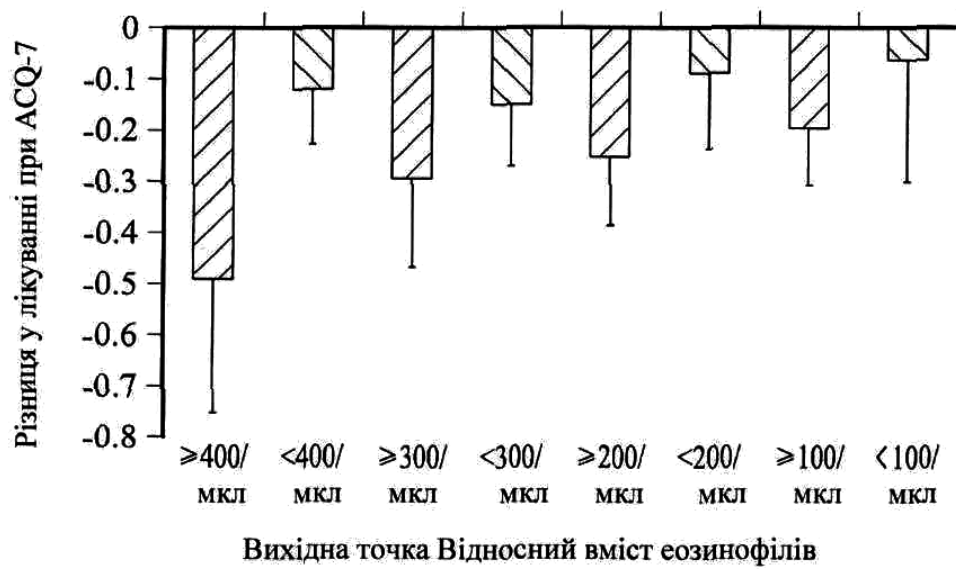
Фіг. 18В



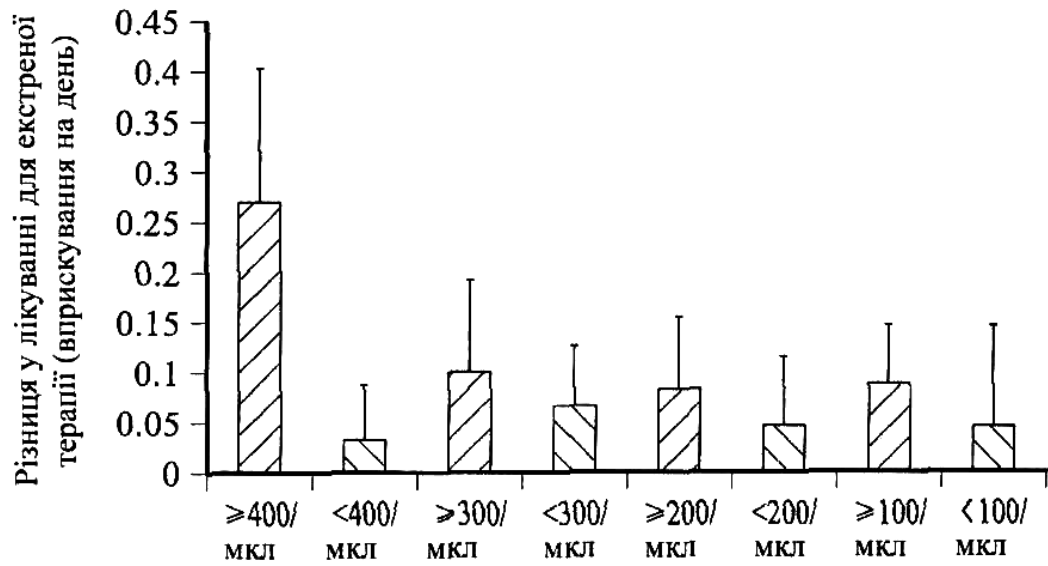
Фіг. 18С



Фіг. 18D

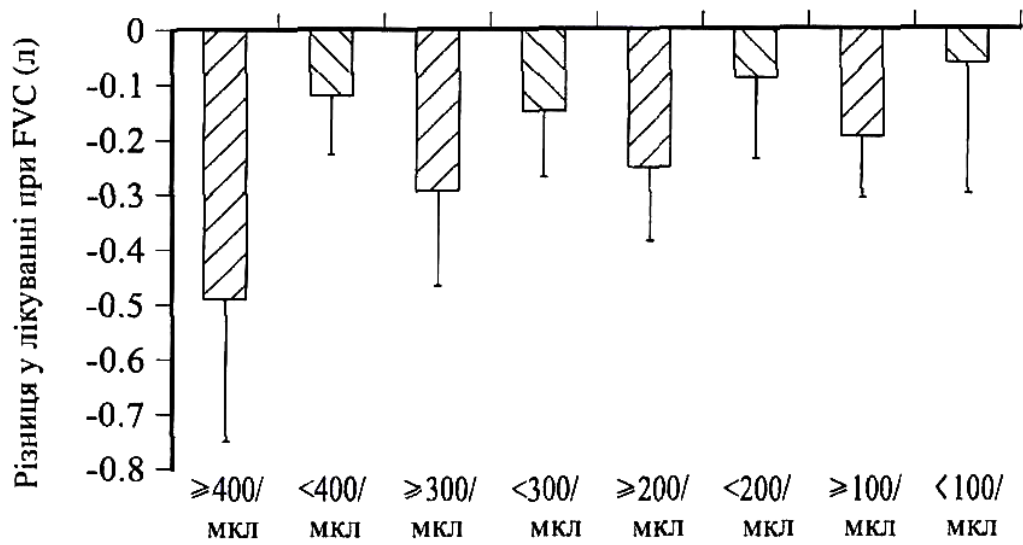


Фіг. 18E



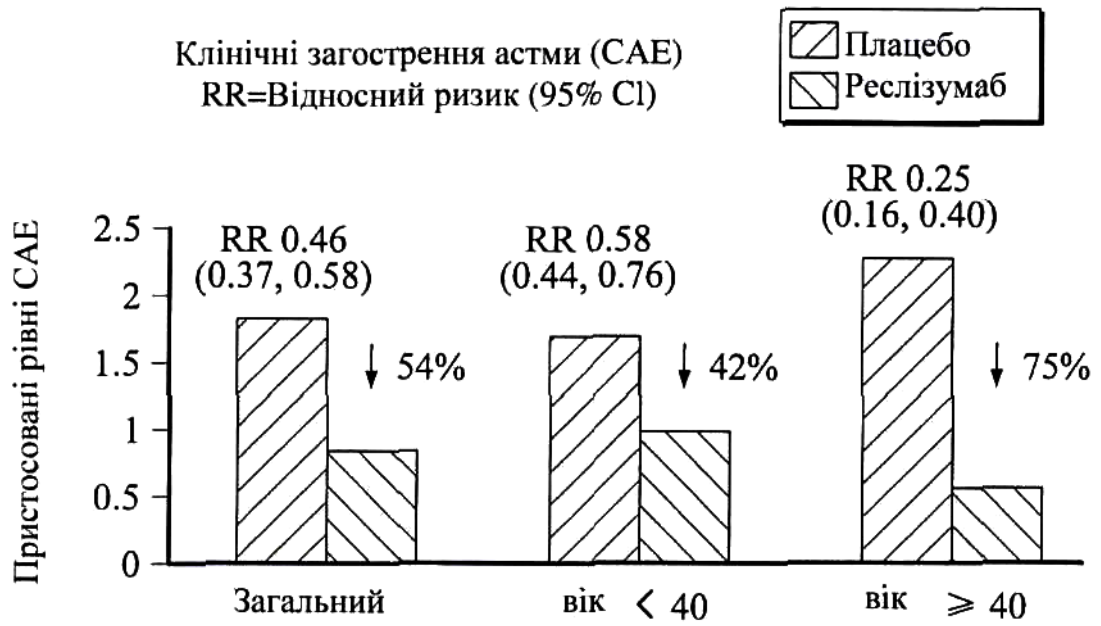
Вихідна точка Відносний вміст еозинофілів

Фіг. 18F

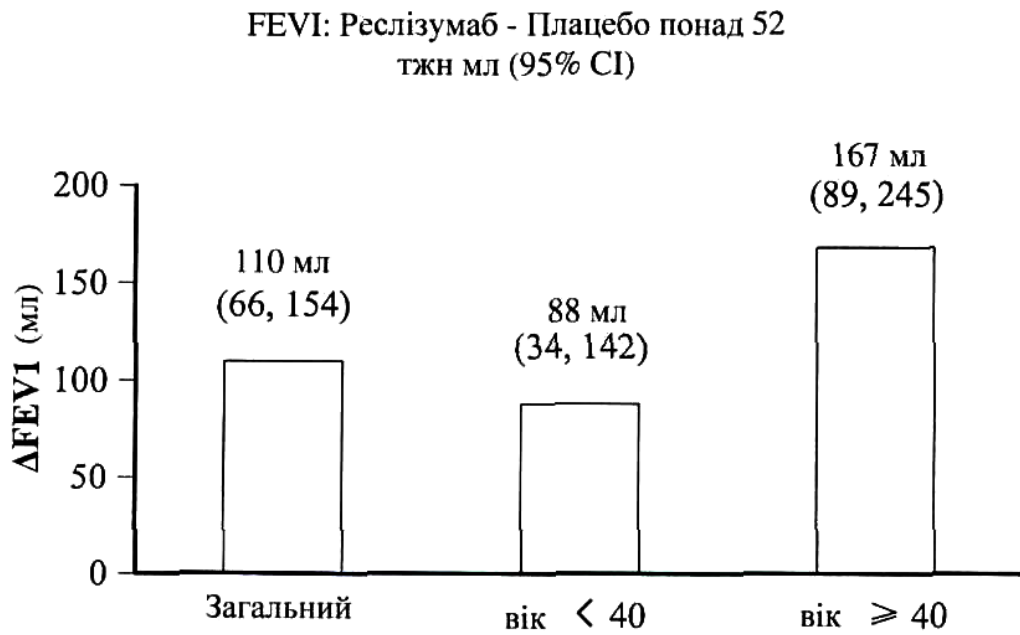


Вихідна точка Відносний вміст еозинофілів

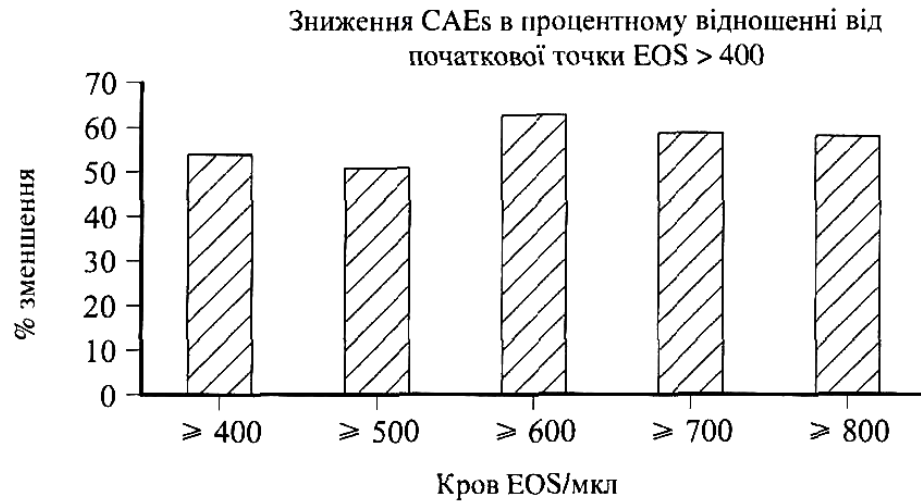
Фіг. 18G



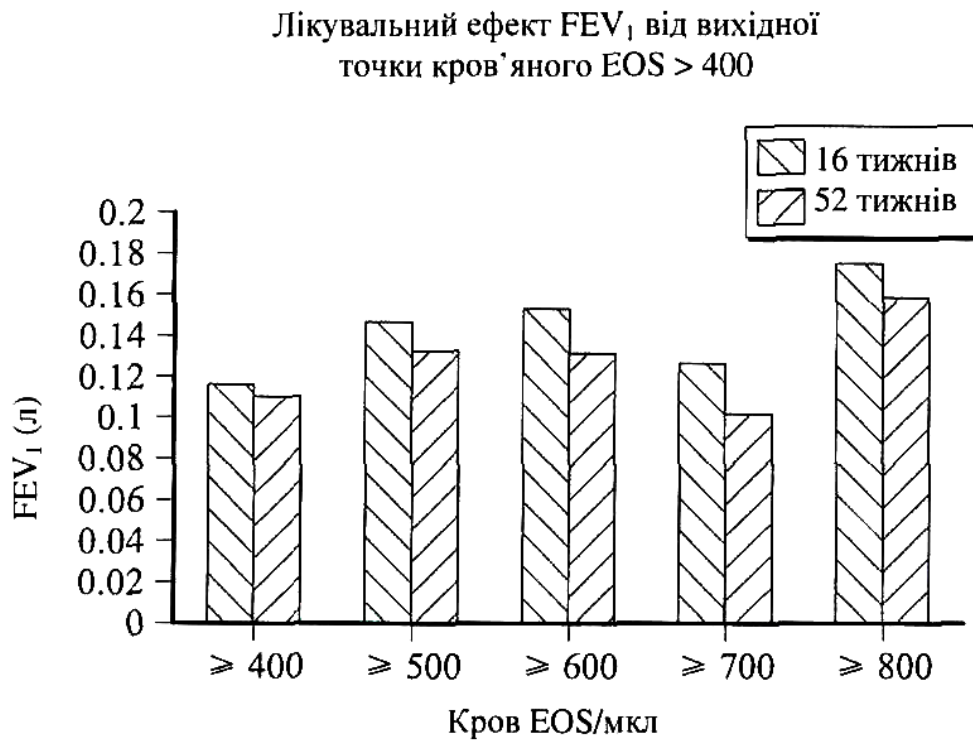
Фіг. 19А



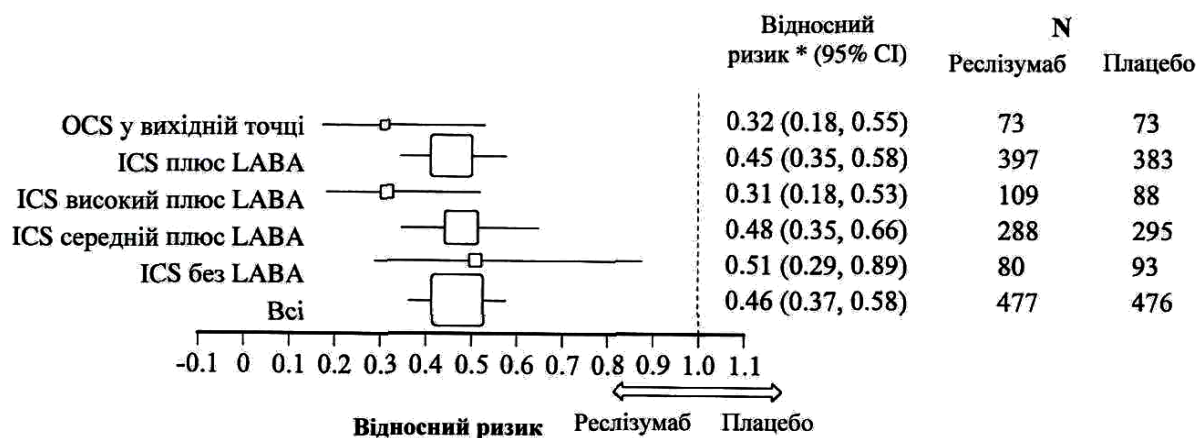
Фіг. 19В



Фіг. 20А



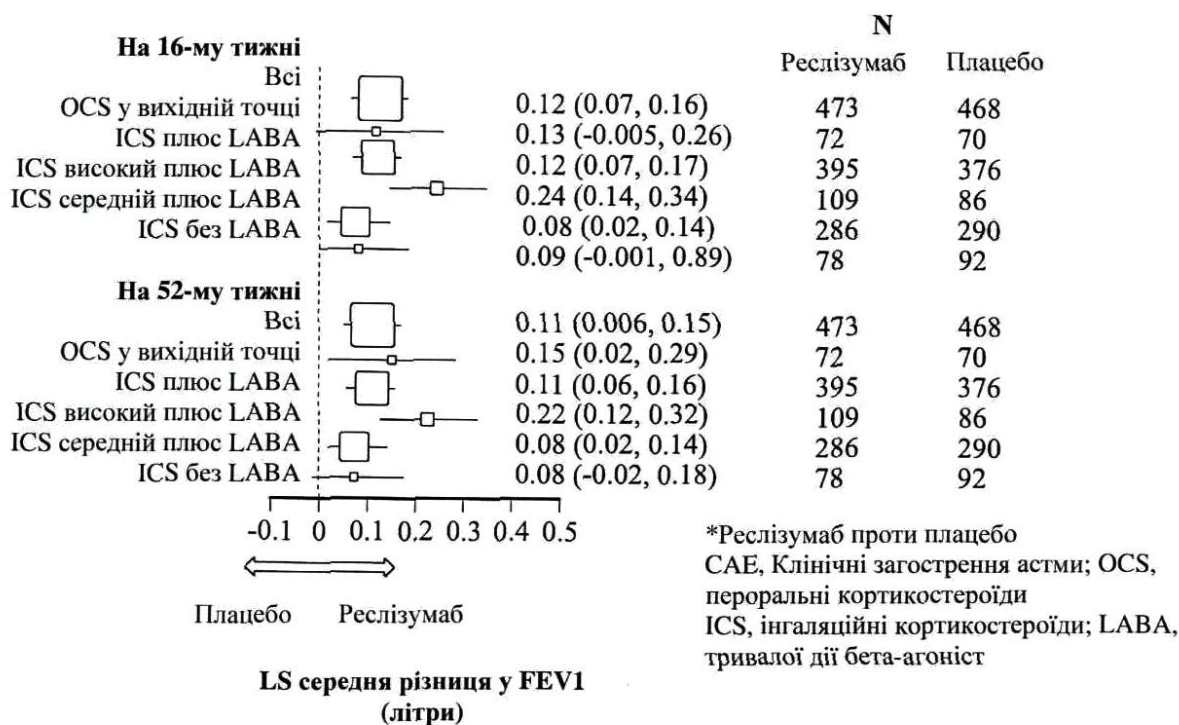
Фіг. 20В



*Реслізумаб проти плацебо

CAE, Клінічні загострення астми; OCS, пероральні кортикостероїди
ICS, інгаляційні кортикостероїди; LABA, тривалої дії бета-агоніст

Фіг. 21A



Фіг. 21B