(19)国家知识产权局

(12)发明专利申请

(10)申请公布号 CN 119968391 A
(43)申请公布日 2025.05.09

(21)申请号 202380062220.4
(22)申请日 2023.08.25
(30)优先权数据
22192306.3 2022.08.26 EP
(85)PCT国际申请进入国家阶段日
2025.02.26
(86)PCT国际申请的申请数据
PCT/EP2023/073355 2023.08.25
(87)PCT国际申请的公布数据
WO2024/042212 EN 2024.02.29
(71)申请人 免疫医疗有限公司
地址 英国剑桥郡
(72)发明人 M·W·萨迪克 E·J·洛扎诺
(74)专利代理机构 中国专利代理(香港)有限公司 72001
专利代理师 李波 彭昶
(51)Int.Cl.
C07K 16/24(2006.01)
A61P 11/06(2006.01)

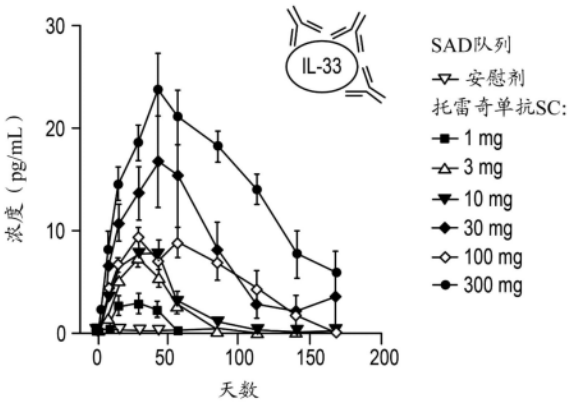
权利要求书2页 说明书41页
序列表（电子公布） 附图16页

(54)发明名称

用抗白细胞介素-33抗体治疗哮喘

(57)摘要

本公开涉及治疗哮喘的方法,特别是通过以特定的给药方案施用抗IL-33抗体或其抗体变体治疗哮喘的方法。



CN 119968391 A

1.一种治疗受试者的哮喘的方法,所述方法包括以每2周(Q2W)、每4周(Q4W)或每8周(Q8W)的间隔按约300mg至约600mg的剂量施用治疗有效量的抗IL-33抗体或其抗体变体,其中所述抗IL-33抗体包含:

a.重链可变区,所述重链可变区包含具有SEQ ID NO:1中所示序列的VHCDR1、具有SEQ ID NO:2的序列的VHCDR2、具有SEQ ID NO:3的序列的VHCDR3;和

b.轻链可变区,所述轻链可变区包含具有SEQ ID NO:5的序列的VLCDR1、具有SEQ ID NO:6的序列的VLCDR2和具有SEQ ID NO:7的序列的VLCDR3。

2.一种治疗受试者的哮喘的方法,所述方法包括以有效实现对肺或上皮细胞衬液(ELF)中的IL-33的至少80%抑制的剂量施用治疗有效量的抗IL-33抗体或其抗体变体,其中所述抗IL-33抗体包含:

a.重链可变区,所述重链可变区包含具有SEQ ID NO:1中所示序列的VHCDR1、具有SEQ ID NO:2的序列的VHCDR2、具有SEQ ID NO:3的序列的VHCDR3;和

b.轻链可变区,所述轻链可变区包含具有SEQ ID NO:5的序列的VLCDR1、具有SEQ ID NO:6的序列的VLCDR2和具有SEQ ID NO:7的序列的VLCDR3。

3.根据权利要求2所述的方法,其中所述剂量有效实现对所述肺中IL-33的至少约90%、任选至少95%的抑制。

4.根据权利要求2或3所述的方法,其中所述剂量为约300mg至约600mg,间隔为每2周(Q2W)、每4周(Q4W)或每8周(Q8W)。

5.根据任一项前述权利要求所述的方法,其中所述剂量为约300mgQ8W。

6.根据权利要求1至4中任一项所述的方法,其中所述剂量为约300mgQ4W。

7.根据权利要求1至4中任一项所述的方法,其中所述剂量为约600mgQ4W。

8.根据权利要求1至4中任一项所述的方法,其中所述剂量为约300mgQ2W。

9.根据任一项前述权利要求所述的方法,其中所述哮喘是重度哮喘。

10.根据权利要求1至8中任一项所述的方法,其中所述哮喘是中度哮喘。

11.根据权利要求1至8中任一项所述的方法,其中所述哮喘是中度至重度哮喘。

12.根据权利要求11所述的方法,其中所述中度至重度哮喘是按标准护理未得到控制的。

13.根据权利要求12所述的方法,其中所述标准护理是哮喘控制药物,诸如中至高剂量吸入皮质类固醇(ICS),定义为每日总剂量>250ug氟替卡松干粉或等同物、长效毒蕈碱拮抗剂(LAMA)、白三烯受体拮抗剂(LTRA)、茶碱或口服皮质类固醇。

14.根据任一项前述权利要求所述的方法,其中所述受试者是成人。

15.根据任一项前述权利要求所述的方法,其中所述受试者是儿童或青少年。

16.根据任一项前述权利要求所述的方法,其中所述施用导致支气管扩张剂前FEV_1从基线到第16周的增加。

17.根据任一项前述权利要求所述的方法,其中所述施用导致ACQ-6评分从基线到第16周的降低。

18.根据权利要求17所述的方法,其中所述ACQ-6评分从基线到第16周的降低大于或等于0.5。

19.根据权利要求17所述的方法,其中所述患者在第16周实现ACQ-6良好控制状态。

20.根据任一项前述权利要求所述的方法,其中所述施用导致SGRQ评分从基线到第16周的降低。

21.根据权利要求20所述的方法,其中所述SGRQ评分从基线到第16周的降低大于或等于4分。

22.根据任一项前述权利要求所述的方法,其中所述施用导致呼气中FENO浓度从基线到第16周的降低。

23.根据任一项前述权利要求所述的方法,其中所述剂量在给药期期间有效实现约10μg/ml至35μg/ml的$C_{max.ss}$。

24.根据任一项前述权利要求所述的方法,其中所述抗IL-33抗体或其抗体变体选自:人抗体、人源化抗体、嵌合抗体、单克隆抗体、重组抗体、抗原结合抗体片段、单链抗体、单体抗体、双价抗体、三价抗体、四价抗体、Fab片段、IgG1抗体、IgG2抗体、IgG3抗体和IgG4抗体。

25.根据任一项前述权利要求所述的方法,其中所述抗IL-33抗体或其抗体变体是IgG1。

26.根据任一项前述权利要求所述的方法,其中所述抗IL-33抗体或其抗体变体是人抗体。

27.根据任一项前述权利要求所述的方法,其中所述抗IL-33抗体或其抗体变体包含与SEQ ID NO:4中所示的序列至少95%、90%或85%相同的VH结构域和与SEQ ID NO:8中所示的序列至少95%、90%或85%相同的VL结构域。

28.根据任一项前述权利要求所述的方法,其中所述抗IL-33抗体包含如SEQ ID NO:4中所示的VH结构域序列和如SEQ ID NO:8中所示的VL结构域序列。

29.根据任一项前述权利要求所述的方法,其中所述抗IL-33抗体包含如SEQ ID NO:9中所示的轻链序列和如SEQ ID NO:10中所示的重链序列。

30.根据任一项前述权利要求所述的方法,其中所述抗IL-33抗体变体具有与在人中的托雷奇单抗相同的药代动力学(pK)特征。

31.根据任一项前述权利要求所述的方法,其中所述抗IL-33抗体是托雷奇单抗。

32.根据任一项前述权利要求所述的方法,其中所述施用是在皮下进行的。

33.根据任一项前述权利要求所述的方法,其中施用所述抗IL-33抗体或其抗体变体持续至少12周的时间段。

34.根据任一项前述权利要求所述的方法,其中施用所述抗IL-33抗体或其抗体变体持续至少24周的时间段。

35.根据任一项前述权利要求所述的方法,其中施用所述抗IL-33抗体或其抗体变体持续至少52周的时间段。

36.根据任一项前述权利要求所述的用于治疗哮喘的方法中的抗IL-33抗体或其抗体变体,其中所述方法是任一项前述权利要求所表征的方法。

37.权利要求1至36中任一项所述的抗IL-33抗体或其抗体变体在制备用于权利要求1至36中任一项所表征的哮喘治疗方法的药物中的用途。

用抗白细胞介素-33抗体治疗哮喘

[0001] 相关申请的交叉引用

[0002] 本申请要求于2022年8月26日提交的欧洲专利申请号22192306.3的权益,该专利申请出于所有目的以引用的方式全文并入本文。

[0003] 以电子方式提交的序列表的引用

[0004] 本申请以引用方式并入了以计算机可读形式(CRF)与本申请一起提交的序列表,该序列表为2023年8月17日创建的名称为“IL33-400-WO-PCT Sequence Listing”、大小为13,496字节的文本文件。

技术领域

[0005] 本公开涉及治疗哮喘的方法,特别是通过施用抗IL-33抗体或其抗体变体治疗哮喘的方法。

背景技术

[0006] 哮喘是气道的慢性炎性疾病,其特征在于支气管高反应性和可逆性气流限制。国际哮喘治疗指南将ICS推荐为一线疗法(GINA 2020)。对于接受中等剂量ICS单药治疗有症状的个体,建议下一步治疗选择采用LABA的强化疗法,随后进行其他控制疗法,包括白三烯受体拮抗剂、茶碱和口服皮质类固醇。抑制特定分子靶标(诸如IgE或Th2细胞因子及其相应受体)的“生物制剂”(例如奥马珠单抗和贝那利珠单抗)被保留用于患有严重不受控制的哮喘的患者。此外,所有目前批准的哮喘控制疗法对该疾病的自然史影响很小或没有影响(即,大多数中度至重度哮喘患者需要终生治疗)。对于不仅能更好地控制症状,而且能使疾病缓解的哮喘疗法,显然存在尚未满足的需求。

[0007] 大量研究表明,IL-33在哮喘中发挥关键作用。编码IL-33和ST2/IL1RL1的基因已在多项全基因组关联研究中被确定为人类哮喘的主要易感基因座(Bonnelykke等人,2014;Gudbjartsson等人,2009;Hirota等人,2011;Moffat等人,2010;Shrine等人,2019;Torgerson等人,2011;Wan等人,2012),并且是在不同种族群体中可重复地发现与哮喘相关的少数几个基因。此外,最近描述了一种罕见的IL-33功能缺失突变,它减少血液嗜酸性粒细胞计数并预防哮喘(Smith等人,2017)。在校正嗜酸性粒细胞计数后,保护作用仍然存在,尽管减弱了,这表明IL-33可能部分地通过控制血液嗜酸性粒细胞计数影响哮喘风险,也通过其他生物学途径影响哮喘风险(Mousas等人,2017)。两项II期研究支持抗IL-33疗法在哮喘治疗中的作用。在一项涉及中度至重度哮喘成人患者的概念验证研究中,REGN3500单药治疗(试验期间停用ICS和LABA维持疗法)达到了改善哮喘控制丧失的主要终点,并且与安慰剂相比显著改善了肺功能,达到了关键次要终点(NCT03387852)。在单独的II期临床研究中,尽管正在用高剂量联合ICS加LABA疗法进行治疗,但仍向患有不受控制的中度至重度哮喘患者施用单次IV剂量的艾托奇单抗。与安慰剂组相比,用艾托奇单抗治疗的哮喘患者肺功能(FEV1)显著改善,血液嗜酸性粒细胞减少(NCT03469934)。

[0008] 托雷奇单抗是与人IL-33结合的人IgG1 mAb。托雷奇单抗以异常高的亲和力结合

全长和成熟形式的人IL-33,并阻止IL-33结合可溶性形式的ST2(sST2)和膜结合形式的ST2(也称为IL-1RL1)受体。几项临床和非临床研究指出,IL-33/ST2信号轴在哮喘的发病机理中起关键作用。

[0009] 本公开描述了一项随机、双盲、安慰剂对照研究,以评估托雷奇单抗在患有不受控制的中度至重度哮喘的成人参与者中的功效和安全性。

发明内容

[0010] 本公开提供了治疗哮喘的方法。本文所公开的方法包括施用抗IL-33抗体或其抗体变体。

[0011] 实施例表明抗IL33抗体托雷奇单抗(也称为MEDI3506和33-670087_7B)可有效治疗慢性阻塞性肺病(COPD),验证了托雷奇单抗在抑制IL-33活性方面的药理学活性。如在背景技术中概述的,至少两项临床研究已证实IL-33抑制可有效治疗哮喘。因此,令人信服的是,本文所公开的在肺中导致有效靶向抑制的托雷奇单抗给药方案对于COPD和哮喘的治疗都将很好地发挥作用。

[0012] 在一个方面,本公开提供了治疗受试者哮喘的方法,该方法包括以每4周(Q4W)或每8周(Q8W)的间隔按约300mg至约600mg的剂量施用治疗有效量的抗IL-33抗体或其抗体变体,其中该抗IL-33抗体包含:重链可变区,该重链可变区包含具有SEQ ID NO:1中所示序列的VHCDR1、具有SEQ ID NO:2的序列的VHCDR2、具有SEQ ID NO:3的序列的VHCDR3;和轻链可变区,该轻链可变区包含具有SEQ ID NO:5的序列的VLCDR1、具有SEQ ID NO:6的序列的VLCDR2和具有SEQ ID NO:7的序列的VLCDR3。

[0013] 在另一个方面,本公开提供了治疗受试者哮喘的方法,该方法包括以每4周(Q4W)的间隔按约150mg的剂量施用治疗有效量的抗IL-33抗体或其抗体变体,其中该抗IL-33抗体包含:重链可变区,该重链可变区包含具有SEQ ID NO:1中所示序列的VHCDR1、具有SEQ ID NO:2的序列的VHCDR2、具有SEQ ID NO:3的序列的VHCDR3;和轻链可变区,该轻链可变区包含具有SEQ ID NO:5的序列的VLCDR1、具有SEQ ID NO:6的序列的VLCDR2和具有SEQ ID NO:7的序列的VLCDR3。

[0014] 在另一个方面,本公开提供了治疗受试者哮喘的方法,该方法包括以有效实现对肺或上皮细胞衬液(ELF)中的IL-33的至少80%抑制的剂量施用治疗有效量的抗IL-33抗体或其抗体变体,其中该抗IL-33抗体包含:重链可变区,该重链可变区包含具有SEQ ID NO:1中所示序列的VHCDR1、具有SEQ ID NO:2的序列的VHCDR2、具有SEQ ID NO:3的序列的VHCDR3;和轻链可变区,该轻链可变区包含具有SEQ ID NO:5的序列的VLCDR1、具有SEQ ID NO:6的序列的VLCDR2和具有SEQ ID NO:7的序列的VLCDR3。

[0015] 在一些情况下,该剂量有效实现对肺中IL-33的至少约90%、任选至少95%的抑制。

[0016] 在一些情况下,该剂量为约300mg至约600mg,间隔为每2周(Q2W)、每4周(Q4W)或每8周(Q8W)。在一些情况下,该剂量为约300mg Q8W。在一些情况下,该剂量为约300mg Q4W。在一些情况下,该剂量为约150mg Q4W。在一些情况下,该剂量为约300mg Q2W。

[0017] 在一些情况下,该抗IL-33抗体或其抗体变体选自:人抗体、人源化抗体、嵌合抗体、单克隆抗体、重组抗体、抗原结合抗体片段、单链抗体、单体抗体、双价抗体、三价抗体、

四价抗体、Fab片段、IgG1抗体、IgG2抗体、IgG3抗体和IgG4抗体。

[0018] 在一些情况下,该抗IL-33抗体或其抗体变体是IgG1。

[0019] 在一些情况下,该抗IL-33抗体或其抗体变体是人抗体。

[0020] 在一些情况下,该抗IL-33抗体或其抗体变体包含与SEQ ID NO:4中所示的序列至少95%、90%或85%相同的VH结构域和与SEQ ID NO:8中所示的序列至少95%、90%或85%相同的VL结构域。

[0021] 在一些情况下,该抗IL-33抗体包含如SEQ ID NO:4中所示的VH结构域序列和如SEQ ID NO:8中所示的VL结构域序列。

[0022] 在一些情况下,该抗IL-33抗体包含如SEQ ID NO:9中所示的轻链序列和如SEQ ID NO:10中所示的重链序列。

[0023] 在一些情况下,该抗IL-33抗体变体具有与在人中的托雷奇单抗相同的药代动力学(pK)特征。

[0024] 在一些情况下,该抗IL-33抗体是托雷奇单抗。

[0025] 在一些情况下,施用是在皮下进行的。

[0026] 在一些情况下,对于任何前述方面,施用该抗IL-33抗体或其抗体变体持续至少12周的时间段。在一些情况下,对于任何前述方面,施用该抗IL-33抗体或其抗体变体持续至少24周的时间段。在一些情况下,对于任何前述方面,施用该抗IL-33抗体或其抗体变体持续至少52周的时间段。

附图说明

[0027] 图1A示出了在来自NCT03096795的部分I的健康参与者的血清中测量的IL-33/托雷奇单抗复合物的量

[0028] 图1B示出了在来自NCT03096795的部分I的健康参与者的血清中测量的IL-33/sST2复合物的量

[0029] 图1C示出了在来自NCT03096795的部分II的COPD参与者的血清中测量的IL-33/托雷奇单抗复合物的量

[0030] 图1D示出了在来自NCT03096795的部分II的COPD参与者的血清中测量的IL-33/sST2复合物的量

[0031] 图2A示出了在300mg MAD队列中在第29天测量的游离IL-33^{red}加IL-33^{red}/托雷奇单抗的鼻粘膜衬液水平

[0032] 图2B示出了在300mg MAD队列中在第29天测量的游离IL-33^{red}的鼻粘膜衬液水平

[0033] 图2C示出了在300mg MAD队列中在第29天测量的游离IL-33^{ox}的鼻粘膜衬液水平

[0034] 图3示出了托雷奇单抗抑制来自健康参与者的全血中的体外IL-33攻击

[0035] 图4A示出了300mg MAD队列中参与者在第1、14和28天的IL-5血清水平(安慰剂,n=6;托雷奇单抗,n=6)。该图显示平均值±SEM。使用混合效应纵向模型生成p值,比较托雷奇单抗和安慰剂之间的生物标志物轨迹。(p=0.0037)

[0036] 图4B示出了300mg MAD队列中参与者在第1、14和28天的IL-13血清水平(安慰剂,n=6;托雷奇单抗,n=6)。该图显示平均值±SEM。使用混合效应纵向模型生成p值,比较托雷奇单抗和安慰剂之间的生物标志物轨迹。(p=0.034)

[0037] 图4C示出了300mg MAD队列中参与者在第1、14和28天的嗜酸性粒细胞血清水平(安慰剂,n=6;托雷奇单抗,n=6)。该图显示平均值±SEM。使用混合效应纵向模型生成p值,比较托雷奇单抗和安慰剂之间的生物标志物轨迹。(p=0.0023)

[0038] 图5示出了链格孢菌(Aternaria alternata)在人源化IL-33小鼠的支气管肺泡灌洗液(BALF)中诱导快速IL-33释放

[0039] 图6示出了托雷奇单抗在人源化IL-33小鼠中抑制ALT诱导的BALF IL-5。测试物质在用ALT攻击之前24小时通过鼻内给药。在ALT攻击后24小时收获BALF并分析IL-5的存在。使用单因素方差分析与Bonferroni多重比较检验确定测试物质的显著影响。***p<0.001,**p<0.01(n=4)

[0040] 图7A示出了在用野生型IL-33(IL-33)、oxIL-33和oxIL-33+抗ST2抗体处理后,正常人支气管上皮细胞中的划痕创伤修复

[0041] 图7B示出了来自图3A中描述的划痕创伤试验的创伤闭合%的定量

[0042] 图8示出了在从COPD受试者获得的支气管上皮细胞中也观察到划痕创伤损伤

[0043] 图9示出了随着增加浓度的托雷奇单抗和抗TSLP抗体,A549细胞中的划痕闭合%

[0044] 图10是PK/PD靶标结合模型描述

[0045] 图11示出了托雷奇单抗全身浓度的预测值与Ph1剂量队列中观察到的托雷奇单抗全身浓度

[0046] 图12示出了托雷奇单抗:IL-33复合物形成的预测值与Ph1剂量队列中观察到的托雷奇单抗:IL-33复合物形成

[0047] 图13示出了IL-33:sST2复合物减少的预测值与Ph1剂量队列中观察到的IL-33:sST2复合物减少

[0048] 图14示出了根据血液中IL33/sST2复合物抑制的剂量响应预测的IL-33抑制(Q2W-顶线;Q4W-中线;Q6W-底线)

[0049] 图15示出了预测托雷奇单抗在波谷时对肺中IL-33的抑制(Q4W-顶线;Q8W-底线)

[0050] 图16示出了300mg Q4W(较高的线)和300mg Q8W(较低的线)后预测的托雷奇单抗血清浓度。通过链格孢属小鼠模型鉴定的60%、80%和90%所需的血清浓度用虚线表示

[0051] 图17示出了300mg Q4W(较高的线)和150mg Q4W(较低的线)后预测的托雷奇单抗血清浓度。在划痕创伤闭合试验中响应的血清浓度阈值显示为虚线

[0052] 图18还示出了托雷奇单抗全身浓度的预测值与Ph1剂量队列中观察到的托雷奇单抗全身浓度

[0053] 图19还示出了IL-33:sST2复合物减少的预测值与Ph1剂量队列中观察到的IL-33:sST2复合物减少

具体实施方式

[0054] 术语“约”或“大约”是指本领域普通技术人员确定的特定值的可接受误差,部分地取决于如何测量或确定该值。在某些实施方案中,术语“约”或“大约”意指在1、2、3或4个标准偏差内。在某些实施方案中,术语“约”或“大约”意指在给定值或范围的30%、25%、20%、15%、10%、9%、8%、7%、6%、5%、4%、3%、2%、1%、0.5%或0.05%内。每当术语“约”或“大约”在一系列两个或更多个数值中的第一个数值之前时,应当理解术语“约”或“大约”适

用于该系列中的每一个数值。

[0055] 哮喘

[0056] 哮喘是气道的慢性炎性疾病,影响不同国家1%-18%的人口,其特征在于支气管高反应性和可逆性气流限制。其定义为喘息、呼吸短促、胸闷和咳嗽等呼吸道症状的病史。哮喘的病因被认为是多因素的,并且存在可识别的人口统计学、临床和/或病理生理学表型集群。在具有更严重表型的患者中,可采用一些表型导向的治疗。然而,在病理症状和临床表现以及对治疗的响应之间还没有建立紧密的关系。

[0057] 已经确定了不同的哮喘亚型,包括过敏性哮喘、非过敏性哮喘、迟发性哮喘(其通常倾向于非过敏性)、具有持续气流受限的哮喘(其与气道壁重塑有关,导致长期、持续、不可逆的气流受限),以及伴有肥胖的哮喘(其通常与非嗜酸性粒细胞/低嗜酸性粒细胞作用机制有关)。

[0058] 哮喘的严重程度有不同的等级,目前从控制症状和恶化所需的治疗水平进行回顾性评估。严重程度指数包括三个主要组:轻度哮喘、中度哮喘和重度哮喘。哮喘的严重程度在GINA量表中通过获得对症状的充分控制所需的治疗水平来定义。GINA量表定义于“哮喘防治袖珍指南”,全球哮喘防治创议;2019年。

[0059] 在某些情况下,适于通过本文所公开的方法治疗的受试者患有中度哮喘、重度哮喘或中度至重度哮喘。在一些情况下,适于通过本文所公开的方法治疗的受试者按照GINA量表的步骤1和2中定义的控制或缓解标准护理疗法无法得到良好控制。

[0060] 在某些情况下,适于通过本文所公开的方法治疗的受试者患有按标准护理疗法未得到控制的中度哮喘、按标准护理疗法未得到控制的重度哮喘,以及按标准护理疗法未得到控制的中度至重度哮喘。标准护理(SOC)疗法如GINA量表中所定义。

[0061] 哮喘可通过多种不同的措施来诊断或评估,包括:

[0062] 使用标准化的单次呼出一氧化氮分数(FeNO)评估气道炎症(ATS,Am J Repir Crit Care Med.,171(8):912-30,2005)。FeNO尚未被确定用于确认哮喘诊断,但是升高的FeNO与以2型气道炎症为特征的哮喘有关。

[0063] 确定特应性状态。这可通过具有普通环境过敏原的皮肤点刺试验或通过测量血清中特异性IgE的含量来确定。与FeNO一样,过敏原试验不能确诊或排除哮喘,但特应性的存在增加了有呼吸道症状的患者患过敏性哮喘的可能性。

[0064] 支气管激发试验。这些试验监测可变的气流限制以评估气道高响应性(AHR)。可用化学试剂诸如乙酰甲胆碱攻击受试者。这种试验对于哮喘的诊断具有中等敏感性。

[0065] 哮喘控制问卷(ACQ)6是患者报告问卷,用于评估哮喘症状(即,夜间醒来、醒来时的症状、活动受限、呼吸短促、喘息)和每日急救支气管扩张剂的使用情况和FEV1(Juniper等人,1999年10月)。ACQ-6是ACQ的缩短版本,省略了原始ACQ评分中的FEV1测量。问题被相等地加权,并且从0(完全控制)到6(严重不受控制)评分。平均ACQ评分是响应的平均值。0.75的平均评分表示得到良好控制的哮喘,0.75和1.5之间的评分表示部分控制的哮喘,>1.5的评分表示未得到控制的哮喘(Juniper等人,Respir Med.1 00(4):616-21,2006)。至少0.5的个体变化被认为具有临床意义(Juniper等人,Respir Med.99(5):553-8,2005)。在某些情况下,适于用本文考虑的方法治疗的患者在用本文所考虑的疗法进行第一次给药之前具有≥1.5的ACQ-6评分。

[0066] 根据ATS/欧洲呼吸学会(ERS)指南(Miller等人,Eur Respir J.26(1):153-61,2005)进行肺活量测定。例如,在每次肺活量测定时进行多次用力呼气努力(至少3次,但不超过8次),并记录符合ATS/ERS可接受性和再现性标准的2次最大努力。最大努力将基于最高FEV1。将使用2次最大努力的最大用力呼气量(FEV1)进行分析。使用合适的参考值记录绝对测量值(FEV1和用力肺活量(FVC))和预测正常值的百分比。将报告最高的FVC,而不管它发生的努力如何(即使努力没有导致最高的FEV_1)。在某些情况下,适于用本文考虑的方法治疗的患者的早晨BD前FEV_1大于或等于预测正常值的40%且大于1L,但BD前FEV_1小于预测正常值的85%。

[0067] 在受试者进行BD前肺活量测定后,评估支气管扩张剂后(BD后)肺活量测定测试。使用短效β激动剂(SABA)诸如albuterol(90 1-1g计量剂量)或沙丁胺醇(100 1-1g计量剂量)或具有储雾罐的等同物诱导最大支气管扩张,最多总共8喷(Sorkness等人,J Appl Physiol.1 04(2):394-403,2008)。在4、6或8喷后获得的最高BD前和BD后FEV1用于确定可逆性和进行分析。可逆性算法如下:

[0068] 可逆性%=(BD后FEV1-BD前FEV1)×100/BD前FEV1

[0069] 在某些情况下,适于用本文考虑的方法治疗的患者具有大于或等于12%且大于或等于200ml的可逆性%(例如,在施用4喷albuterol/沙丁胺醇后15分钟至60分钟)。

[0070] 在一些情况下,适于通过本文所公开的方法治疗的受试者被诊断患有早发型哮喘。如本文所定义,"早发型"哮喘是指在25岁之前、优选在18岁之前被诊断患有哮喘的受试者。可以由临床医生进行诊断,例如,使用许多公知的用于诊断哮喘的方法中的任一种。应当理解,本文所公开的用于早发型哮喘患者的方法不限于25岁以下(甚至18岁)的受试者。例如,这些方法可用于成人(本文中定义为18岁以上的人),但该成人自25岁之前就患有哮喘。

[0071] 给药方案

[0072] 本公开涉及抗IL-33抗体或抗体变体的给药方案,其在治疗哮喘方面特别有效。剂量方案由在整个治疗窗口内给药的一个或多个受控大小的剂量组成。在存在多于一个剂量的情况下,各剂量之间以给药间隔隔开。抗IL-33抗体或抗体变体以治疗有效量施用。如本文所用,药剂(例如,包含IL-33抗体的药物制剂)的"有效量"或"治疗有效量"是指在必要的剂量和时间段内实现期望的治疗或预防结果的有效量。

[0073] 抗IL-33抗体或其抗体变体的剂量大小可根据抗IL-33抗体或抗体变体的重量来表示。在某些情况下,抗IL-33抗体或其抗体变体按约400mg至约800mg、约450mg至约750mg、约500mg至约700mg、约510mg至约690mg、约520mg至约680mg、约530mg至约670mg、约540mg至约660mg、约550mg至约650mg、约560mg至约640mg、约570mg至约630mg、约580mg至约620mg、约590mg至约630mg或约600mg的剂量施用。

[0074] 在一些情况下,剂量为600mg。在一些情况下,抗IL-33抗体或其抗体变体被配制成150mg/mL用于皮下注射,使得600mg剂量以4mL治疗施用。

[0075] 600mg剂量的抗IL-33抗体或其抗体变体可作为两个同时的300mg剂量施用。如本文所用,"同时"剂量是指同时或相继施用的剂量,其间没有或仅有最短的时间间隔(例如,小于1小时、小于30分钟、小于15分钟、小于5分钟)。

[0076] 在一些情况下,抗IL-33抗体或其抗体变体按约200mg至约400mg、约250mg至约

350mg、约260mg至约340mg、约270mg至约330mg、约280mg至约320mg、约290mg至约310mg、约295mg至约305mg或约300mg的剂量施用。

[0077] 在一些情况下,剂量为300mg。在一些情况下,抗IL-33抗体或其抗体变体被配制成150mg/mL用于皮下注射,使得300mg剂量以2mL治疗施用。在一些情况下,300mg剂量的抗IL-33抗体或其抗体变体可作为两个同时的150mg剂量施用。如本文所用,“同时”剂量是指同时或相继施用的剂量,其间没有或仅有最短的时间间隔(例如,小于1小时、小于30分钟、小于15分钟、小于5分钟)。

[0078] 在一些情况下,剂量为150mg。在一些情况下,抗IL-33抗体或其抗体变体被配制成150mg/mL用于皮下注射,使得150mg剂量以1mL治疗施用。

[0079] 抗IL-33抗体或其抗体变体的剂量大小可根据由剂量提供的血浆药物浓度来表示,即操纵活性化合物的量以提供一定水平的血浆药物浓度。通过改变所施用的抗体或变体的量、生物利用度或时间/频率,技术人员可控制受试者的血浆浓度。由于血浆浓度随着药物的吸收和清除而随时间变化,它们可用各种标准化的方式表示—例如作为最大值、最小值(波谷)或随时间变化。

[0080] 在一些情况下,选择剂量以便提供约20μg/mL至约50μg/mL、约25μg/mL至约45μg/mL、约30μg/mL至约40μg/mL、约35μg/mL至约40μg/mL或约37μg/mL的Cmax,ss(稳态下观察到的最大浓度)。在一些情况下,在给药期期间观察到$C_{maz.ss}$。在本文中,“给药期”是指两次连续给药之间的时间。

[0081] 实施例显示,MEDI3506的300mg Q4W或Q8W给药方案预计会实现抑制redIL-33:ST2信号轴和oxIL-33:RAGE/EGFR信号轴两者所需的血清浓度,实现持续的双途径抑制(图16和图17)。可通过用于从生物样品(例如血液)中捕获和检测MEDI3506的合适测定方式对抗药物抗体试剂测量MEDI3506血清浓度(并因此用于确定$C_{max.ss}$)。在一些情况下,该测定可使用抗IgG1捕获mAb和用可检测标志物标记的稳定MEDI3506抗原。可对可检测标志物进行定量以便确定MEDI3506的浓度。在一些情况下,MEDI3506抗原(IL-33)可以还原形式稳定,例如,通过将一个或多个半胱氨酸残基突变为丝氨酸以防止redIL-33通过二硫键形成转化为氧化形式(oxIL-33)。适于检测血清生物标志物的测定和平台是技术人员熟知的。

[0082] 在一些情况下,选择用量以提供约10μg/mL至约35μg/mL、约15μg/mL至约30μg/mL、约15μg/mL至约30μg/mL、约15μg/mL至约25μg/mL、约15μg/mL至约20μg/mL或约18.6μg/mL的Cmax,ss。

[0083] 在一些情况下,以所选择的剂量施用抗IL-33抗体或其抗体变体,以便在整个给药期内提供血浆浓度-时间曲线下面积(AUC)。

[0084] 在一些情况下,选择剂量以在给药期内提供约400μg·日/mL至约800μg·日/mL、约500μg·日/mL至约750μg·日/mL、约600μg·日/mL至约700μg·日/mL、约600μg·日/mL至约650μg·日/mL、约600μg·日/mL至约620μg·日/mL、约610μg·日/mL至约620μg·日/mL或约616μg·日/mL的AUC。

[0085] 在一些情况下,选择剂量以在给药期内提供约200μg·日/mL至约515μg·日/mL、约250μg·日/mL至约500μg·日/mL、约300μg·日/mL至约450μg·日/mL、约300μg·日/mL至约350μg·日/mL或约323μg·日/mL的AUC。

[0086] 在一些情况下,选择剂量以在给药期内提供约100μg·日/mL至约300μg·日/mL、

约100μg·日/mL至约250μg·日/mL、约100μg·日/mL至约200μg·日/mL、约150μg·日/mL至约200μg·日/mL或约161.5μg·日/mL的AUC。

[0087] 抗IL-33抗体或其抗体变体的施用以由给药间隔分开的多次剂量进行。在一些情况下,给药间隔是2周(14天)、3周(21天)、4周(28天)或5周(35天)。在一些实施方案中,给药间隔为4周(28天)。在一些情况下,给药间隔为约4周(即28±4天)。在一些情况下,给药间隔为约8周(即56±4天)。

[0088] 在一些情况下,剂量可在多天内施用,例如,作为两个或更多个亚剂量。如本文所用,"亚剂量"是治疗剂剂量的分数量,使得以亚剂量施用的治疗剂的总量等于以该剂量施用的治疗剂的量。可使用任何分数量,例如使得两个、三个、四个、五个或更多个亚剂量构成单一剂量。在一些情况下,剂量可作为由1、2、3、4、5或6天的时间段分开的两个或更多个亚剂量施用。在一些情况下,剂量可作为由1、2或3周的时间段分开的两个或更多个亚剂量施用。亚剂量可在连续两天、三天、四天或更多天施用。组成一个剂量的亚剂量可以是相等大小,也可以是不同大小,只要它们的总和等于该剂量即可。

[0089] 因此,如本文所用,具有4周给药窗口的600mg剂量(Q4W)可代替每周施用150mg(Q1W)、每2周施用300mg(Q2W)或每3周施用450mg(Q3W),所有这些都提供了相当于每4周600mg的给药方案。因此,在一些情况下,剂量为约300mg Q2W。具有4周给药窗口的300mg剂量(Q4W)可代替每两周施用150mg(Q2W)或每周施用75mg(Q1W)。具有8周给药窗口的300mg剂量(Q8W)可代替每四周施用150mg(Q4W)或每两周施用75mg(Q2W)或每周施用37.5mg(Q1W)。

[0090] 当给药间隔以周数表示时,允许存在误差范围,使得一周可表示为7天±1天。在一些实施方案中,一周可表示为7天±0.5天、7天±0.25天或正好7天。在给药间隔是多周的情况下,可合并每周的误差范围。例如,在一些情况下,给药间隔为4周±4天。在一些情况下,给药间隔为4周±3天。在一些实施方案中,给药间隔为4周±2天。在一些实施方案中,给药间隔为4周±1天。在一些情况下,给药间隔正好为4周。在一些情况下,给药间隔为8周±4天。在一些情况下,给药间隔为8周±3天。在一些情况下,给药间隔为8周±2天。在一些情况下,给药间隔为8周±1天。在一些情况下,给药间隔正好为8周。

[0091] 在一些情况下,抗IL-33抗体或其抗体变体在"治疗窗口"期间施用,如本文所用,"治疗窗口"是指从施用第一剂量开始直至施用最终剂量的抗IL-33抗体或其抗体变体的时间段。第一剂量的施用日期称为"第0周"的"第1天",第1周开始于7天后,第2周开始于第1周后的7天,依此类推。在一些实施方案中,治疗窗口为12周长(即,从第0周直至第12周)。在一些实施方案中,治疗窗口为16周长(即,从第0周直至第15周),并且给药间隔为4周,使得总共施用4个剂量(分别在第0周、第4周、第8周和第12周)。在一些实施方案中,治疗窗口为12周长,并且给药间隔为4周,使得在第1天(第0周)、第29±4天(第4周)、第57±4天(第8周)和第85±4天(第12周)施用剂量。

[0092] 在一些情况下,治疗窗口为12周、14周、16周、18周、20周、22周、24周、26周、28周、30周、32周、34周、36周、38周、40周、42周、44周、46周、48周、50周、52周或更长。在一些情况下,治疗窗口为52周或更长。在一些情况下,治疗窗口为48周或更长。

[0093] 在一些情况下,抗IL-33抗体或其抗体变体以约300mg Q4W施用。实施例显示,MEDI3506 300mg Q4W的施用预计在肺中实现约94%的消耗(靶标结合)。这种靶标结合水平可能高于抗IL-33抗体itepekimab预计实现的水平,其中最近一项针对COPD的II期研究显

示,COPD恶化显著减少,并且曾吸烟者中FEV1显著改善(Rabe等人,2021)。与MEDI3506相比,Itepekimab的报告半衰期明显更长(itepekimab $t_{1/2}$,也称为SAR440340和REGN3500,在US2021/0000949中报告为30天—参见其中的[411])。这种施用方式也适合于治疗哮喘,因为这两种病症的治疗都需要消耗。

[0094] 在一些情况下,抗IL-33抗体或其抗体变体以约300mg Q8W施用。实施例显示,MEDI3506 300mg Q8W的施用(即,具有两倍长的给药窗口)预计在波谷时在肺组织中提供大约83%的IL 33抑制;因此,与Q4W相比,它可以更方便的剂量频率为患者提供足够的哮喘疗效。

[0095] 因此,在一些情况下,以在肺中实现至少80%、85%或90%靶标结合的剂量施用IL-33抗体或其抗体变体。在一些情况下,该剂量在肺中实现至少90%的靶标结合。在一些情况下,该剂量在肺中实现至少91%、92%、93%或94%的靶标结合。在一些情况下,在波谷浓度时实现%靶标结合。

[0096] 抗IL-33抗体

[0097] 本文所述的疗法涉及抗IL-33抗体及其变体和片段。

[0098] 白细胞介素-33(IL-33)是由IL33基因编码的白细胞介素-1(IL-1)细胞因子家族的成员。IL-33在多种细胞类型(包括结构细胞,诸如平滑肌细胞、上皮细胞和内皮细胞)中组成型表达。据报道,巨噬细胞和树突状细胞中的炎性因子也可诱导IL-33的表达。由环境触发因素(诸如过敏原、毒素和病原体)和机械损伤引起的细胞应激可导致IL-33释放。游离IL-33与由抑制致肿瘤性2(ST2)蛋白和白细胞介素-1受体辅助蛋白(IL-1RAcP)构成的异二聚体IL-33受体复合物结合,通过衔接蛋白髓系分化初级响应基因88(MyD88)蛋白和可能的MyD88衔接样(Mal)蛋白激活AP-1途径和NF-κB途径。IL-33刺激多种细胞类型,包括先天淋巴样II型细胞(ILC2)、肥大细胞、嗜碱性粒细胞、嗜酸性粒细胞和树突状细胞,以促进免疫响应。

[0099] 除非另有说明,否则术语“白细胞介素1受体样1(IL1RL1)”和“ST2”在本文中可互换使用,是指来自任何脊椎动物来源的任何天然ST2,脊椎动物包括哺乳动物诸如灵长类(例如,人)和啮齿动物(例如,小鼠和大鼠)。ST2在本领域中也称为DER4、T1和FIT-1。该术语涵盖“全长”、未加工的ST2,以及在细胞中加工产生的任何形式的ST2。本领域已知ST2的至少四种同工型,包括来自双启动子系统的差异mRNA表达的可溶性(sST2,也称为IL 1RL 1-a)和跨膜型(ST2L,也称为IL 1RL 1-b),以及来自选择性剪接的ST2V和ST2LV。ST2L的结构域结构包括三个细胞外免疫球蛋白样C2结构域、一个跨膜结构域和一个细胞质Toll/白细胞介素-1受体(TIR)结构域。sST2缺乏ST2L中所含的跨膜结构域和胞质结构域,并且包括独特的9氨基酸(a.a.)C末端序列(参见,例如Kakkar等人,Nat.Rev.Drug Disc.40 7:827-840,2008)。sST2可作为诱饵受体抑制可溶性IL-33。该术语还涵盖ST2的天然存在的变体,例如剪接变体(例如,缺少第三免疫球蛋白基序并且具有独特的疏水性尾的ST2V,以及缺少ST2L的跨膜结构域的ST2LV)或等位基因变体(例如,如本文所述的预防哮喘风险的变体或带来哮喘风险的变体)。示例性的人ST2的氨基酸序列可见于例如UniProtKB登录号001638。ST2与辅助受体蛋白IL-1RAcP一起是IL-33受体的一部分。IL-33与ST2和辅助受体白细胞介素-1受体辅助蛋白(IL-1RAcP)的结合形成1:1:1的三元信号复合物,以促进下游信号转导(Lingel等人,Structure 17(10):1398-1410,2009,和Liu等人,Proc.Nat.Acad.Sci.110

(37):14918-14924,2013)。

[0100] 考虑特异性结合并抑制IL-33/ST2信号轴的组分的抗体或抗体变体可用于治疗哮喘。

[0101] “抗体”以最广义使用,并且涵盖各种抗体结构,包括但不限于单克隆抗体、多克隆抗体、多特异性抗体(例如,双特异性抗体)和抗体片段,只要它们表现出所需的抗原结合活性即可。

[0102] 特别地,考虑抗IL33抗体或抗体变体(即,特异性结合并抑制/中和IL-33的抗体)能有效治疗哮喘。在一些情况下,抗体可以是单克隆的(MAb);重组的;嵌合的;人源化的,诸如互补决定区(CDR)接枝的;人的;抗体变体,包括单链;和/或双特异性;以及片段;变体;或其衍生物。抗体片段包括抗体的与感兴趣多肽上的表位结合的那些部分。此类片段的示例包括通过全长抗体的酶促切割产生的Fab片段和F(ab')片段。其他结合片段包括通过重组DNA技术(例如,表达含有编码抗体可变区的核酸序列的重组质粒)产生的那些结合片段。

[0103] 单克隆抗体可经修饰用作治疗剂或诊断剂。如本文所用的“单克隆抗体”或“单克隆抗体组合物”是指多肽,包括抗体、双特异性抗体等,其具有基本上相同的氨基酸序列或来源于相同的遗传来源。该术语还包括单分子组成的抗体分子制剂。单克隆抗体组合物显示出对特定表位的单一结合特异性和亲和力。

[0104] 一种情况是“嵌合”抗体,其中重链(H)和/或轻链(L)的一部分与源自特定物种或属于特定抗体类别或亚类的抗体中的对应序列相同或同源,而其余的链与源自另一物种或属于另一抗体类别或亚类的抗体中的对应序列相同或同源。还包括此类抗体的片段,只要它们表现出所需的生物活性即可。参见美国专利号4,816,567;Morrison等人,1985,Proc.Natl.Acad.Sci.81:6851-55。

[0105] 在另一种情况下,单克隆抗体是“人源化”抗体。用于人源化非人抗体的方法是本领域熟知的。参见美国专利号5,585,089和5,693,762。通常,人源化抗体具有从非人来源引入其中的一个或多个氨基酸残基。人源化可例如使用本领域所述的方法(Jones等人,1986,Nature 321:522-25;Riechmann等人,1998,Nature 332:323-27;Verhoeyen等人,1988,Science239:1534-36),通过用啮齿动物互补决定区的至少一部分取代人抗体的对应区域来进行。

[0106] 还考虑结合IL-33的人抗体和抗体变体(包括抗体片段)。使用能够在没有内源免疫球蛋白产生的情况下产生人抗体库的转基因动物(例如,小鼠),通过用任选地与载体缀合的多肽抗原(即,具有至少6个连续氨基酸)免疫来产生此类抗体。参见,例如,Jakobovits等人,1993,Proc.Natl.Acad.Sci.90:2551-55;Jakobovits等人,1993,Nature 362:255-58;Bruggermann等人,1993,Year in lmmuno.7:33。还参见PCT申请号PCT/US96/05928和PCT/US93/06926。另外的方法描述于美国专利号5,545,807、PCT申请号PCT/US91/245和PCT/GB89/01207,以及欧洲专利号54607381和546073A 1。如本文所述,人抗体也可通过重组DNA在宿主细胞中的表达或通过在杂交瘤细胞中的表达来产生。

[0107] 嵌合的、CDR移植的和人源化的抗体和/或抗体变体通常通过重组方法产生。将编码抗体的核酸引入宿主细胞中,并使用本文所述的材料和程序表达。在一种情况下,抗体在哺乳动物宿主细胞诸如CHO细胞中产生。如本文所述,单克隆(例如,人)抗体可通过重组DNA在宿主细胞中的表达或通过在杂交瘤细胞中的表达来产生。

[0108] 用于本发明方法的抗体和抗体变体(包括抗体片段)可包含:(a)重链可变区,该重链可变区包含具有SEQ ID NO:1中所示序列的VHCDR1、具有SEQ ID NO:2的序列的VHCDR2、具有SEQ ID NO:3的序列的VHCDR3;和(b)轻链可变区,该轻链可变区包含具有SEQ ID NO:5的序列的VLCDR1、具有SEQ ID NO:6的序列的VLCDR2和具有SEQ ID NO:7的序列的VLCDR3。

[0109] 还考虑用于本文公开的方法的是抗IL-33抗体或其抗体变体,其包含与SEQ ID NO:4中所示序列至少95%、90%或85%相同的重链可变区(VH)结构域。在一些情况下,抗IL-33抗体或其抗体变体包含与SEQ ID NO:8中所示序列至少95%、90%、85%相同的轻链可变区(VL)结构域。在一些情况下,抗IL-33抗体或其抗体变体包含:(a)与SEQ ID NO:4中所示序列至少95%、90%或85%相同的重链可变区(VH);和(b)与SEQ ID NO:8中所示序列至少95%、90%、85%相同的轻链可变区(VL)。

[0110] 在一些情况下,抗IL-33抗体是33_640087_7B,如WO2016/156440中所公开的,该专利以引用方式并入本文。33_640087_7B,在本领域中也称为MEDI3506和托雷奇单抗,是以高亲和力与还原形式的IL-33(redIL-33)结合的抗IL-33抗体。33_640087_7B还抑制redIL-33向氧化形式(oxIL-33)的转化,已显示其通过RAGE诱导信号传导并诱导上皮细胞增殖。

[0111] 33_640087_7B是示例性抗IL-33抗体,其具有:(a)重链可变区,该重链可变区包含具有SEQ ID NO:1中所示序列的VHCDR1、具有SEQ ID NO:2的序列的VHCDR2、具有SEQ ID NO:3的序列的VHCDR3;和(b)轻链可变区,该轻链可变区包含具有SEQ ID NO:5的序列的VLCDR1、具有SEQ ID NO:6的序列的VLCDR2和具有SEQ ID NO:7的序列的VLCDR3。

[0112] 33_640087_7B还包含具有SEQ ID NO:4中所示氨基酸序列的VH结构域和具有SEQ ID NO:8中所示氨基酸序列的VL结构域。

[0113] 33_640087_7B是IgG1抗体,33_640087_7B的全长轻链和重链(包括IgG1链)的序列分别示于SEQ ID NO:9和SEQ ID NO:10中。

[0114] 在一些情况下,抗IL-33抗体或其抗体变体在人中具有与33_670087_7B类似或相同的药代动力学(pK)特征。

[0115] 特别地,抗IL-33抗体或抗体变体在人中可具有与33_670087_7B相似或相同的半衰期。当以30mg Q2W的剂量施用时,在人中具有与33_670087_7B类似或相同的半衰期的抗IL-33抗体或抗体变体可具有约10天至约20天、约12天至约15天或约12.7天的半衰期。当以100mg Q2W的剂量施用时,在人中具有与33_670087_7B类似或相同的半衰期的抗IL-33抗体或抗体变体可具有约10天至约20天、约12天至约15天或约13.2天的半衰期。当以300mg Q2W的剂量施用时,在人中具有与33_670087_7B类似或相同的半衰期的抗IL-33抗体或抗体变体可具有约10天至约20天、约12天至约15天或约14.8天的半衰期。

[0116] 在一些情况下,IL-33抗体或其变体可竞争性抑制IL-33与33_640087-7B的结合(如WO2016/156440中所述)。WO2016/156440公开了33_640087-7B以特别高的亲和力与redIL-33结合并减弱ST-2和RAGE依赖性IL-33信号传导。如果抗体或其变体与给定表位特异性结合到在某种程度上阻断参考抗体与该表位的结合的程度,则认为该抗体或其变体竞争性抑制参考抗体与该表位的结合。竞争性抑制可通过本领域已知的任何方法确定,例如,固相测定,诸如竞争ELISA测定、解离增强镧系元素荧光免疫测定(DELFIA®,Perkin Elmer)和放射性配体结合测定。例如,技术人员可通过使用体外竞争性结合测定来确定抗体或其变体是否竞争结合IL-33,体外竞争性结合测定诸如WO2016/156440第881-886段中

描述的HTRF测定,其以引用方式并入本文。例如,技术人员可用供体荧光团标记33_640087-7B,并将多种浓度与固定浓度的受体荧光团标记的redIL-33样品混合。随后,可测量每个样品内供体和受体荧光团之间的荧光共振能量转移,以确定结合特性。为了阐明竞争性结合抗体分子,技术人员可首先将不同浓度的测试结合分子与固定浓度的标记的33_640087-7B抗体混合。当混合物与标记的IL-33一起孵育时,与仅有标记抗体的阳性对照相比,FRET信号的减少将表明与IL-33的竞争性结合。抗体或其变体可被认为竞争性抑制参考抗体与给定表位的结合达至少90%、至少80%、至少70%、至少60%或至少50%。

[0117] 在各种情况下,抗IL-33抗体或其抗体变体选自人抗体、人源化抗体、嵌合抗体、单克隆抗体、重组抗体、抗原结合抗体片段、单链抗体、单体抗体、双价抗体、三价抗体、四价抗体、Fab片段、IgG1抗体、IgG2抗体、IgG3抗体和IgG4抗体。在一些情况下,抗IL-33抗体变体选自由双价抗体、三价抗体、四价抗体、Fab片段、单结构域抗体、scFv组成的组,其中调整剂量使得结合位点与二价抗体给药的结合位点等摩尔。

[0118] 在一些情况下,抗IL-33抗体或其抗体变体结合包含SEQ ID NO:11的氨基酸序列的IL-33。在各种情况下,抗IL-33抗体或其抗体变体可能能够结合包含SEQ ID NO:11的氨基酸序列的全长IL-33蛋白的成熟形式。在各种情况下,抗IL-33抗体或其抗体变体可能能够结合包含SEQ ID NO:11的氨基酸72-270、79-270、95-270、99-270、107-270、109-270、111-270或112-270的IL-33蛋白片段。

[0119] 在各种情况下,抗IL-33抗体或其抗体变体可能能够结合还原(red-IL-33)和/或氧化(ox-IL-33)形式的IL-33。在一些情况下,抗IL-33抗体或其抗体变体可能能够优先结合还原(red-IL-33)和/或氧化(ox-IL-33)形式的IL-33。

[0120] 在各种情况下,抗IL-33抗体或其抗体变体可以是能够抑制如本文所定义的IL-33或其片段的抑制性抗体。在各种情况下,抑制性抗体可能能够抑制IL-33或其片段与IL-33受体的结合。

[0121] 实施例

[0122] 实施例1—抗白细胞介素-33抗体托雷奇单抗的机制证明:在健康成人和患有慢性阻塞性肺病的参与者中进行的1期研究的结果

[0123] 警报素细胞因子白细胞介素(IL)-33在组织损伤后协调炎症和重塑响应(Scott IC等人,Sci Rep 2018;8:3363;Cohen E等人,Nat Commun 2015;6:8327;Murdaca G等人,Int J Mol Sci 2019;20:5856)。过量的IL-33在引发和驱动慢性阻塞性肺病(COPD)中起关键作用(Allinne J等人,JAllergy Clin Immunol 2019;144:1624-37.e10;Schmitz J等人,Immunity 2005;23:479-90)。托雷奇单抗(MEDI3506)是特异性和高效靶向IL-33的人免疫球蛋白G1单克隆抗体。这项首次人体研究(NCT03096795)评估了托雷奇单抗的安全性、耐受性、药代动力学和免疫原性。该报告详细介绍了这项研究中托雷奇单抗的机制证明。

[0124] 方法

[0125] 这项分为三部分的1期随机、盲法、安慰剂-对照研究于2017年5月15日至2019年9月30日在英国的两个中心进行。在所有队列中,参与者以3:1随机接受托雷奇单抗:安慰剂。该报告提供了第1部分和第2部分的数据。

[0126] 第1部分合格的有轻度特应性和屋尘螨(HDM)过敏史的参与者接受单次递增剂量(SAD)的300mg静脉内注射(IV)或1mg、3mg、10mg、30mg、100mg或300mg皮下注射(SC)的托雷

奇单抗或安慰剂。第2部分合格的慢性阻塞性肺疾病全球倡议(GOLD)I-II级COPD的参与者接受多次递增剂量(MAD)的30mg、100mg或300mg SC的托雷奇单抗或安慰剂。

[0127] 药效动力学(PD)被评估为探索性结果。在血清中针对IL-33形式采用超选择性测定(所有队列)测量靶标结合,并且在局部气道鼻粘膜衬液(MLF)样本中通过非侵入性鼻吸(nasosorption)(MAD队列)测量靶标结合。还测量了sST2的血清水平。在IL-33攻击后,通过全血测定(SAD队列)离体测量干扰素γ(IFN-γ)。多重免疫测定(Meso Scale Discovery)用于探索托雷奇单抗对炎症介质的PD效应(MAD队列)。测量了全血中的嗜酸性粒细胞水平(MAD队列)。

[0128] 结果

[0129] 患者基线人口统计学信息如下:

[0130]

	SAD 队列 (n=56)		MAD 队列(n=24)		日本队列(n=8)	
	托雷奇单抗 n=42	安慰剂 n=14	托雷奇单抗 n=18	安慰剂 n=6	托雷奇单抗 n=6	安慰剂 n=2
男性性别, n(%)	41(97.6)	14(100.0)	10(55.6)	5(83.3)	6(100.0)	2(100.0)
年龄, 岁, 平均值(SD)	37.2(8.9)	37.6(9.7)	64.2(5.6)	66.2(4.1)	32.2(9.6)	31.5(9.2)
人种, n(%)						
亚洲人	6(14.3)	3(21.4)	0(0.0)	0(0.0)	6(100.0)	2(100.0)
黑人或非裔美国人	1(2.4)	1(7.1)	0(0.0)	0(0.0)	0(0.0)	0(0.0)
白人	30(71.4)	8(57.1)	18(100.0)	6(100.0)	0(0.0)	0(0.0)
其他人种	5(11.9)	1(7.1)	0(0.0)	0(0.0)	0(0.0)	0(0.0)

[0131] 体重指数,24.7(2.7)26.9(2.4)28.0(4.8)25.6(4.0)23.8(2.4)21.0(1.2)kg/m^2,平均值

[0132] (SD)

[0133] 总共有56名参与者被招募并随机分配到SAD队列(具有轻度特应性并对HDM敏感的健康成人):42名在托雷奇单抗治疗组中,14名在安慰剂治疗组中。有24名患者入组并被随机分配到MAD队列(患有GOLD级I-IICOPD的成人):18名在托雷奇单抗治疗组中,6名在安慰剂治疗组中。

[0134] 靶标结合生物标志物研究(探索性终点)

[0135] 在血清(图1)和局部气道鼻MLF(图2)中证实了托雷奇单抗靶标结合。在血清中,与安慰剂相比,托雷奇单抗增加了所有队列中IL-33/托雷奇单抗复合物的水平(图1A[SAD队列]和1C[MAD队列]),而内源性IL-33/sST2复合物的水平在所有队列中均降低(图1B[SAD队列]和1D[MAD队列])。在任何剂量水平下,与安慰剂相比,托雷奇单抗没有显著影响总sST2的血清水平。

[0136] 在局部气道鼻粘膜衬液(MLF)中,与安慰剂(MAD队列)相比,托雷奇单抗增加了IL-33/托雷奇单抗复合物的水平(图2A),并且降低了IL-33的还原形式和氧化形式的水平(图2B和图2C)。

[0137] 循环中托雷奇单抗的较高水平与诱导的IFN-γ的较低水平相关(图3)。

[0138] 药效动力学生物标志物研究(探索性终点)

[0139] 与安慰剂相比,托雷奇单抗(300mg SC)显著降低了血清IL-5和IL-13水平(图4A和4B)。此外,托雷奇单抗显著降低了血液嗜酸性粒细胞水平(图4C),并且这些降低与IL-5(重复测量相关性[r]=0.64;95%置信区间[CI]:0.23-0.86,p=0.0034)和IL-13(r=0.75;95% CI:0.43-0.91,p=0.00019)的血清水平降低相关。

[0140] 结论

[0141] 这些数据显示了在对COPD患者进行的首次人体研究(NCT03096795)中对托雷奇单抗的靶标结合和识别的PD生物标志物的机制证明。使用开创性的鼻吸采样,在循环和局部气道中证明了靶标结合。结果支持托雷奇单抗进入2期和3期研究。目前正在进行2期(NCT04631016)和3期研究(NCT05166889和NCT05158387)以研究托雷奇单抗用于治疗COPD的安全性和功效。

[0142] 实施例2—II期、随机、双盲、安慰剂-对照研究,用于评估MEDI3506在患有中度至重度慢性阻塞性肺病和慢性支气管炎的参与者中的功效、安全性和耐受性(FRONTIER 4)

[0143] 本实施例描述了一项2期、随机、双盲、安慰剂-对照、平行组、概念验证研究,以评估MEDI3506在接受标准护理(二联或三联疗法)作为维持疗法的患有中度或重度COPD的成人受试者中的功效、安全性、PK和免疫原性。参与者在过去12个月中,在接受稳定的背景治疗的同时,还具有≥1次中度或重度急性恶化的病史,以及中度至重度慢性支气管炎,伴有活动性痰液和咳嗽症状

[0144] MEDI3506(在本文中也称为33_640087_7B)是与人IL-33结合的人IgG1 mAb。MEDI3506以异常高的亲和力结合全长和成熟形式的人IL-33,并阻止IL-33结合可溶性形式的ST2(sST2)和膜结合形式的ST2(也称为IL-1RL1)受体。

[0145] 几项临床和非临床研究指出,IL-33/ST2信号轴在COPD的发病机理中起关键作用。因此,阻断这种信号传导途径可能在COPD中具有治疗益处。

[0146] 参与者在入组之前必须接受稳定剂量的二联疗法(ICS+LABA或LABA+LAMA)或三联疗法(ICS+LABA+LAMA)≥3个月,并应在研究期间保持如此。在进入研究之前,维持COPD的治疗在先前的恶化后应该没有变化。

[0147] 将参与者随机分配到治疗组,每组接受600mg MEDI3506 SC(20mM L-组氨酸/L-组氨酸盐酸盐、220mM L-精氨酸盐酸盐、0.03%(w/v)聚山梨醇酯80,pH 5.5)或体积匹配的安慰剂SC(统称为“研究性产品”);总体比例为1:1,每4周(Q4W)共7次给药,最后一次给药在第24周。

[0148] 参与者将入组本研究经历至少4周的筛选/准备期、24周的干预期(或“治疗窗口”)(在此期间,他们接受7剂SC Q4W)、4周的额外期和8周的随访期。表2中列出的研究方案

[0149] 主要估计如下:对于ITT人群,将使用协方差模型的重复测量混合效应分析来估计第12周时FEV1自基线的平均变化差异(MEDI3506-安慰剂)。这将包括截至并包括第12周的所有访视的所有可用数据,无论参与者是否中断研究干预或接受缓解治疗。该模型将包括基线、嗜酸性粒细胞层、背景药物层、访视、研究干预以及基线/访视交互作用和研究干预/访视交互作用的固定效应。非结构化的协方差矩阵将被用于描述访视之间对参与者的观察之间的相关性。

[0150] 将采用类似的方法来分析咳嗽VAS、BCSS、CASA-Q、SGRQ和缓解药物。在适当的情况下,可在分析之前对数据进行对数变换。将使用协方差分析来分析第12周时客观咳嗽参数

和振荡法参数自基线的变化。对事件发生时间和事件数据年发生率的分析将包括所有参与者的可用数据(截至第28周,如果可用的话)。将分析到事件终点的时间

[0151] 筛选程序

[0152] 参与者应满足以下标准:

[0153] 1.参与者必须为40岁至75岁(包括端值)。

[0154] 2.为吸烟史≥10包/年的当前吸烟者或前吸烟者的参与者。

[0155] 3.根据当地治疗指南及时接种肺炎球菌和流感疫苗的参与者。

[0156] 4.记录显示有至少1年COPD病史的参与者。

[0157] 5.筛选时,BD后FEV1/FVC<0.70且BD后FEV1>30%且预测正常值<80%的参与者。集中肺活量测定将用于该标准评估。

[0158] 6.有医生确认的参与者慢性支气管炎病史的参与者,慢性支气管炎定义为在SV1(筛选)之前至少2年内大多数日子出现咳嗽和痰液,持续≥3个月/年。

[0159] 7.在SV3之前的14天内评估的在咳嗽方面的平均BCSS评分≥2且在痰液方面的平均BCSS评分≥2的参与者。

[0160] 8.在入组之前记录了≥3个月的二联疗法或三联疗法的稳定方案的参与者;在进入研究之前,治疗在先前的恶化后应该没有变化。其中二联疗法由ICS+LABA或LABA+LAMA组成,并且三联疗法由ICS+LABA+LAMA组成。二联疗法和三联疗法均可采用固定剂量组合吸入器的单独吸入器的形式,但不能采用雾化形式。

[0161] 9.在筛选之前的先前12个月内有记录显示患有≥1次中度或重度AECOPD且需要使用全身皮质类固醇和/或抗生素持续至少3天(或注射1次长效制剂)或因AECOPD住院治疗的参与者。

[0162] 10.在SV1(筛选)前和第1天之前1个月内临床状况稳定且无COPD恶化的参与者。

[0163] 11.体重指数在19kg/m2至35kg/m2(包括端值)的范围内。

[0164] 随机化和给药

[0165] 随机化将在研究访视3(SV3-第1天)时进行。继续满足合格标准的参与者将被随机分配到如上所述的治疗组中。将进行血液样本、尿液样本、功效评估和安全性评估以建立基线。

[0166] 随机分配将根据基线血液嗜酸性粒细胞(<300个细胞/μL对比≥300个细胞/μL)和背景药物(包括ICS对比不包括ICS)分层。

[0167] 第一研究性产品(IP)施用将在研究访视3(第1天)时进行,并且将包括在治疗窗口期间施用第一剂量的研究性产品。施用600mg MEDI3506将需要每剂量2×2mL SC注射。安慰剂组的注射量将与MEDI3506组匹配。

[0168] 在研究访视4(第2天),参与者将返回接受评估,了解他们对自我评估功效报告程序的依从性和安全性评估。程序概述于表4中。

[0169] 第二次研究性产品施用将在研究访视6(第29±3天)时进行。

[0170] 第三次研究性产品施用将在研究访视7(第57±3天)时进行。

[0171] 第四次研究性产品施用将在研究访视8(第85±3天)时进行。

[0172] 第五次研究性产品施用将在研究访视9(第113±3天)时进行。

[0173] 第六次研究性产品施用将在研究访视10(第141±3天)时进行。

[0174] 第七次和最终的研究性产品施用将在研究访视11(第169±3天)时进行。

[0175] 终点

[0176] 如在研究访视10(第113±4天)时评估的,主要终点访视在第12周时进行。

[0177] 主要终点是临床BD前FEV_1从基线到第12周的变化改善。1秒钟用力呼气量是COPD研究中经过验证且具有临床重要性的终点,并已广泛地用于在类似慢性支气管炎患者人群中用于支持添加疗法注册为当前标准护理(二联/三联疗法)的试验中(Martinez等人,2015)。

[0178] 基于可用数据,在样本量测定中假设的FEV_1的改善预期在第12周时实现。然而,FEV1的改善虽然被认为是重要的,但不足以满足COPD中未满足的医疗需求。为了能够评估COPDCompEx的次要终点,在收集主要终点数据后继续治疗,以收集进一步的事件。较长的干预期持续时间还允许对第12周后的FEV_1治疗效果进行探索性评估。

[0179] 次要终点是第28周的COPDCompEx。还将在第28周评估临床BD前FEV_1的变化。

[0180] 从受试者收集血液样本用于评估与疾病病理学和/或MEDI3506作用机制相关的生物标志物。

[0181] 结果

[0182] 在该2期临床研究中,施用给受试者的MEDI3506的最高剂量将是600mg,通过Q4W SC注射进行。根据稳态下的最大浓度($C_{max,ss}$;大约2.5倍)和AUC(大约1.6倍),预计该剂量与在1期临床研究(研究D9180C00001)中施用的最高剂量(即,300mg单一剂量的IV MEDI3506)相比具有较低的暴露量。Q4W SC注射的600mg剂量预计具有更高的$C_{max,ss}$,但与相同研究中施用的最高多次剂量(即,300mg SC Q2W)相比具有相同的AUC(表6)。

[0183] 研究人群的疾病性质和严重程度预计对总体暴露量和清除率没有显著影响。已批准用于治疗AD的单克隆抗体的已公开PK数据表明,疾病状态(即,健康受试者对比患有AD的受试者)对暴露量或清除率没有显著影响(Kovalenko等人,2016)。因此,我们预期MEDI3506对于健康受试者和患有COPD的受试者都表现出相似的PK曲线。

[0184] 实施例3—MEDI3506治疗COPD的剂量选择标准

[0185] 为了选择靶标剂量,使用来自Ph1研究(NCT03096795)的靶标结合数据生成PK/PD模型。更具体地,PK/PD模型基于:

[0186] ●MEDI3506:IL33复合物和IL33:ST2复合物在1期的体循环中的定量信息。使用与还原形式的IL-33(redIL-33)特异性结合的专有IL-33检测试剂测量两种复合物的浓度。

[0187] ●来自1期的MEDI3506 PK数据(线性PK,17天的半衰期($t_{1/2}$))

[0188] 告知剂量选择的其他临床前信息包括:

[0189] ●redIL-33:ST2信号传导途径

[0190] ●oxIL-33:RAGE:EGFR信号传导途径

[0191] redIL-33:ST2信号传导途径

[0192] 先前已经描述了链格孢菌(ALT)诱导的小鼠气道炎症的模型(Kouzaki等人,J.Immunol.2011,186:4375-4387;Bartemes等人,JImmunol,2012,188:1503-1513)。内源性IL-33在ALT暴露后快速释放,并驱动肺中IL-33依赖性IL-5的产生。雄性或雌性野生型或人源化IL-33小鼠(6-10周)用异氟烷简单麻醉,并鼻内施用25μg的ALT提取物(Greer,Lenoir,NC)或溶媒,总体积为50μl。在用ALT鼻内攻击之前24小时,用MEDI3506(0.1mg/kg、1mg/kg、

2mg/kg或10mg/kg)、同种型对照IgG(NIP228)或溶媒(PBS,10ml/kg)腹膜内处理小鼠。在攻击后24小时,用戊巴比妥钠对小鼠进行终末麻醉,然后放血并收集支气管肺泡灌洗液(BALF)。通过气管插管灌洗收集BALF。离心BALF,计数细胞(通过FACS(FacsCALIBER,BD)计数总细胞)并且通过ELISA(Meso Scale Discovery,Rockville,MD)分析上清液的细胞因子。在用Diff-Quik(Fisher Scientific,UK)染色的细胞离心涂片制备物上进行分类细胞计数(200个细胞/载玻片)。所有工作均在适当的项目许可授权下,按照英国内政部(UK Home Office)伦理与监管标准进行。在BALF中观察到MEDI3506对IL5的剂量依赖性抑制,在本研究中测试的最低剂量0.1mg/kg下实现了显著抑制。在3mg/kg下实现90%的抑制,这对应于小鼠中20μg/mL的平均血清全身暴露量。结果示于图5和图6中。

[0193] oxIL-33:RAGE:EGFR信号传导途径

[0194] 最近已经发现氧化形式的IL-33(oxIL-33、IL-33ox或IL-33DSB)直接损害上皮修复响应,降低上皮杯状细胞分化和增殖,并且增加粘液产生和粘蛋白相关基因诸如MUC5AC的产生。发现oxIL-33通过与RAGE和EGFR的复合物结合并通过该复合物进行信号传导来介导对上皮的病理效应(如WO2021/089563中所述,该专利据此以引用并入)。

[0195] 关于oxIL-33信号传导途径的以下MEDI3506浓度用于告知剂量选择:

[0196] ●逆转oxIL-33介导的功能障碍性划痕创伤闭合的阈值

[0197] 划痕创伤闭合

[0198] 先前的实验已显示oxIL-33损害健康人支气管上皮细胞中的上皮划痕创伤闭合(图7A和图7B)。用抗ST2抗体处理没有逆转受损的创伤闭合,表明病理作用是通过oxIL-33-RAGE/EGFR信号轴介导的。在从COPD受试者获得的支气管上皮细胞中也观察到划痕创伤损伤(图8)。

[0199] 在A549细胞培养物中计算逆转oxIL-33介导的划痕创伤闭合功能障碍所需的MEDI3506浓度。

[0200] 从ATCC获得A549s,并在补充有1%青霉素/链霉素和10% FBS的RPMI GlutaMax培养基中培养。用accutase(PAA,#L1 1-007)收获细胞,并以5×10^5/100μl接种到96孔板中,并在37℃、5% CO_2下孵育6-8小时。然后在加入100μl的饥饿培养基(补充有1%青霉素/链霉素的RPMI GlutaMax培养基)之前,用100μl的PBS洗涤孔两次,并在37℃、5% CO_2下孵育18-24小时。使用WoundMakerTM(Essen Bioscience)刮擦细胞,然后用200μl的PBS洗涤孔2次,然后添加补充有0.1% FBS(v/v)和1%(v/v)青霉素/链霉素的RPMI GlutaMax培养基,该培养基含有指示刺激物;单独的培养基(未刺激的对照)、不同浓度的MEDI3506或抗TSLP抗体,回到37℃、5% CO_2。在72小时内将板置于IncucyteZoom中进行创伤愈合成像和分析。通过Incucyte Zoom软件内的创伤愈合算法计算相对创伤密度。图9显示了A549细胞中划痕创伤闭合的MEDI3506剂量依赖性改善。需要大于50.4pM(或7.26ng/ml)的MEDI3506浓度来实现完全响应。假设这相当于血液中的浓度为0.15μg/mL(假设皮下给药后有5%分布到上皮细胞衬液中)。没有观察到抗TSLP抗体的效果。

[0201] 用于靶标结合的综合PK/PD模型

[0202] 基于来自MEDI3506 Ph1研究的SAD/MAD/IV MEDI3506全身暴露量和靶标结合(TE)临床数据建立了综合popPK/PD模型。使用的TE信息是来自FTIM的系统性IL33-MEDI3506复合物形成和IL33-ST2降低水平。

[0203] 模型涵盖的人群和剂量包括：

[0204] ●在单次皮下(SC)剂量(1mg至300mg SC)和300mg静脉内

[0205] (IV)剂量后具有轻度特应性的健康受试者

[0206] ●接受多剂量30mg、100mg和300mg SC的轻度COPD患者

[0207] 模型结构定义了四个区间,并且在图10中示出。

[0208] PKPD模型可靠地描述了在血液中观察到的MEDI3506、MEDI3506:IL33复合物形成和IL33:ST2剂量依赖性抑制的PK曲线(图11、图12和图13)。图18和图19分别示出了图11和图13的不同表示。实线表示观察结果的中值。阴影区域表示由模型预测的中值的95％置信区间。虚线分别表示托雷奇单抗(0.01ng/ml)和IL-33:sST2(0.5pg/ml)的LLOQ值。

[0209] 图14示出了对于Q2W、Q4W和Q6W给药方案,在波谷时血液中MEDI3506的ST2:IL33复合物抑制的剂量响应。

[0210] 血液中IL-33/sST2复合物抑制的PK/PD模型已被进一步转化以预测肺组织中的IL-33抑制(假设:血液:组织分配系数为14％,并且肺中的IL-33水平是血液中的两倍)。

[0211] 对于Q4W和Q8W给药频率,在波谷时肺组织中的％IL-33抑制在图15中示出。

[0212] 剂量选择:

[0213] 对于300mg剂量、Q4W给药频率,预计在波谷时肺组织中达到几乎95％的靶标抑制。预计MEDI3506 300mg Q8W在肺内实现大于80％的TE,这意味着可对患者使用更长但更方便的给药间隔来实现患者肺内IL-33的持续抑制(图15)。

[0214] 基于Ph1 PK数据和其他输入参数,模拟300mg Q4W和300mg Q8W的MEDI3506血清浓度。预计这两种方案的波谷浓度都高于从链格孢属(Alternaria)人源化IL-33小鼠模型预计实现60％抑制所需的量(图16)。链格孢属模型更能代表在恶化或病毒感染中引起的急性效应。因此,使用这一截止值的剂量预测可能足以实现对人慢性IL-33介导的疾病(诸如COPD)的有效剂量。还预测两种方案的波谷浓度均高于由划痕创伤模型确定的阈值量,以抑制经由oxIL-33:RAGE/EGFR信号轴的病理性信号传导(图17)。

[0215] 实施例4—III期、多中心、随机、双盲、慢性给药、平行组、安慰剂-对照研究,用于评估MEDI3506的两个给药方案在患有症状性慢性阻塞性肺病(COPD)并具有COPD恶化史的参与者中的功效和安全性

[0216] 总体设计

[0217] 该III期研究的目的是评估MEDI3506的功效和安全性,采用每8周(Q8W)300mg和每4周(Q4W)300mg剂量方案皮下(SC)施用于患有症状性COPD且在前12个月中有≥2次中度或≥1次重度COPD恶化史的成人参与者。参与者应当在入组之前的至少3个月内始终接受稳定剂量的维持吸入疗法(ICS/LABA/LAMA三联疗法,或如果三联疗法不适用或有禁忌症则使用二联疗法)的优化治疗。

[0218] 该研究将随机分配大约1272名参与者,按区域、维持吸入疗法(二联对比三重)和吸烟状况(当前吸烟者对比曾吸烟者)分层。该研究将包括曾吸烟者和现时吸烟者。参与者将在整个研究期间继续相同的COPD维持疗法。

[0219] 该研究将由至少2周的筛选期、52周的治疗期(每4周进行一次现场访视和IP施用)和8周的治疗后随访期组成。

[0220] 下表描述了关键的主要和次要的目标以及终点：

[0221]

目标	终点/估计
主要	
评估 MEDI3506 的 2 个剂量方案作为对 SoC 的添加方案与 SoC 加安慰剂相比，对曾吸烟者的中度至重度 COPD 恶化发生率的影响。	终点：中度至重度 COPD 恶化的年发生率。 概括性度量：发生率比。 人群：全分析集，曾吸烟者。参与者为具有症状性 COPD 和恶化史的曾吸烟者，正在接受维持吸入疗法的优化治疗。 并发事件：治疗方针。无论 IP 是否中断或维持吸入疗法是否变化，都将包括直到第 52 周的所有数据。 支持性分析：正接受治疗[c]。
关键次要	
评估 MEDI3506 的 2 个剂量方案作为对 SoC 的添加方案与 SoC 加安慰剂相比，对曾吸烟者和现时吸烟者的中度至重度 COPD 恶化发生率的影响。	终点：中度至重度 COPD 恶化的年发生率。 概括性度量：发生率比。 人群：全分析集，曾吸烟者或现时吸烟者。参与者为具有症状性 COPD 和恶化史的曾吸烟者或现时吸烟者，正在接受维持吸入疗法的优化治疗。 并发事件：治疗方针。
评估 MEDI3506 的 2 个剂量方案作为对 SoC 的添加方案与 SoC 加安慰剂相比，对中度至重度 COPD 恶化时间的影响。	终点：首次中度至重度 COPD 恶化的时间。 概括性度量：危害比。 人群：全分析集，曾吸烟者。 并发事件：治疗方针。
评估 MEDI3506 的 2 个剂量方案作为对 SoC 的添加方案与 SoC 加安慰剂相比，对 BD 前肺功能变化的影响。	美国关键次要 终点：在第 52 周时，BD 前、给药前波谷 FEV_1 自基线的变化（mL）。 概括性度量：自基线的平均变化差异。 人群：全分析集，曾吸烟者。 并发事件：治疗方针。
	美国以外关键次要 终点：在 52 周内，BD 前、给药前波谷 FEV_1 自基线的变化（mL）。 概括性度量：自基线的平均变化差异。 人群：全分析集，曾吸烟者。 并发事件：治疗方针。

[0222]

目标	终点/估计
评估 MEDI3506 的 2 个剂量方案作为对 SoC 的添加方案与 SoC 加安慰剂相比，对呼吸道症状的影响。	美国关键次要 终点：在 E-RS:COPD 总评分中实现 MCID 的参与者比例（在第 52 周时 E-RS:COPD 总评分自基线降低≥2 分的参与者百分比）。 概括性度量：优势比。 人群：全分析集，曾吸烟者。 并发事件：综合。
	美国以外关键次要 终点：52 周内 E-RS:COPD 总评分自基线的变化。 概括性度量：自基线的平均变化差异。 人群：全分析集，曾吸烟者。 并发事件：治疗方针。
评估 MEDI3506 的 2 个剂量方案作为对 SoC 的添加方案与 SoC 加安慰剂相比，对呼吸健康状况/健康相关生活质量的影响。	美国关键次要 终点：在 SGRQ 评分中实现 MCID 的参与者比例（在第 52 周时 SGRQ 总评分自基线降低≥4 分的参与者百分比）。 概括性度量：优势比。 人群：全分析集，曾吸烟者。 并发事件：综合。
	美国以外关键次要 终点：52 周内 SGRQ 总评分自基线的变化。 概括性度量：自基线的平均变化差异。 人群：全分析集，曾吸烟者。 并发事件：治疗方针。
次要	
评估 MEDI3506 的 2 个剂量方案作为对 SoC 的添加方案与 SoC 加安慰剂相比，对重度 COPD 恶化的影响。	首次重度 COPD 恶化的时间[b]。 重度 COPD 恶化的年发生率。
进一步评估 MEDI3506 的 2 个剂量方案作为对 SoC 的添加方案与 SoC 加安慰剂相比，对 COPD 健康状况/健康相关生活质量的影响。	在第 52 周时 CAT 总评分自基线的变化。 在 CAT 评分中实现 MCID 的参与者比例（在第 52 周时 CAT 总评分自基线降低≥2 分的参与者百分比）。

[0223]

目标	终点/估计
评估 MEDI3506 的 2 个剂量方案作为对 SoC 的添加方案与 SoC 加安慰剂相比，对总体 HRU 和 COPD 相关 HRU 的影响。	拥有≥1 种 HRU 类型的参与者比例。 年住院率。 ER/ED 年就诊率。 合并的年住院率和 ER/ED 年就诊率。 住院天数，通过住院、普通病房、ICU、CCU 和任何其他 HRU（如果有足够的数据）的总天数来衡量。 计划外访视/检查/程序的年发生率，包括因 COPD 导致的对研究现场的计划外访视。 医院再入院率。
评估 MEDI3506 的 2 个剂量方案作为对 SoC 的添加方案与 SoC 加安慰剂相比，对每日急救药物用量的影响。	在 52 周内急救药物用量自基线的变化（每天平均喷雾次数的差异）。

[0224] AE＝不良事件;BD＝支气管扩张剂;CAT＝COPD评估测试;CCU＝危症监护病房;COPD＝慢性阻塞性肺病;ECG＝心电图;ED＝急诊科;ER＝急诊室;E-RS:COPD＝评估COPD的呼吸道症状;FEV_1＝1秒钟用力呼气量;HRU＝医疗资源利用;ICU＝重病监护病房;IP＝研究性产品;MCID＝最小临床重要差异;SGRQ＝圣乔治呼吸问卷;SoC＝标准护理。

[0225] 参与者类型和疾病特征

[0226] 1入组之前有至少一年的COPD诊断记录。

[0227] 2BD后FEV_1/FVC<0.70且BD后FEV_1>预测正常值的20％(如在筛选时通过集中肺活量测定评估)。

[0228] 3入组之前12个月内记录有≥2次中度或≥1次重度COPD恶化史;

[0229] (a)如果需要用全身皮质类固醇和/或抗生素治疗,恶化被认为是中度的,如果需要住院治疗,则恶化被认为是重度的。注意:

[0230] 住院定义为在医院、观察区、急诊科或其他同等医疗机构(取决于国家和医疗保健系统)住院治疗≥24小时。

[0231] (b)至少有一次符合条件的恶化应已用全身皮质类固醇治疗。

[0232] (c)仅当专门为COPD症状恶化开具抗生素时,单独用抗生素治疗的事件才被视为中度恶化。

[0233] (d)应确认先前的恶化发生在参与者接受稳定的二联或三联(ICS/LABA/LAMA)COPD维持吸入疗法期间,而不是由于治疗的中断或强度降低。

[0234] (e)在入组之前最近一次稳定的不间断治疗期间,应该至少发生过一次符合条件的恶化。

[0235] 4有记录表明在入组之前的至少3个月内接受了COPD维持疗法(ICS/LABA/LAMA三联疗法,或如果三联疗法不适用或有禁忌症则使用二联疗法)的优化治疗且剂量稳定。

[0236] 5吸烟史≥10包/年:

[0237] (a)曾吸烟者将被定义为目之前不吸烟,且在筛选之前戒烟≥6个月并有意永久戒烟的参与者。

[0238] (b)现时吸烟者将被定义为目前正在吸烟(过去7天平均每天至少一支烟)并且目前未参与戒烟的参与者。

[0239] (c)电子烟(e-cigarette)的使用不会计入符合资格的包/年计数。6在筛选和随机化时,CAT总评分≥10,其中每个痰(痰液)和咳嗽项评分均≥2。

[0240] 7在整个筛选期间完成至少70％的每日PRO,在随机化之前的14天期间完成至少50％的每日PRO。

[0241] 8在整个筛选期间,对COPD维持吸入疗法(定义为按照当天的计划服用COPD维持吸入药物)的依从性为至少70％。

[0242] 9能够读取和使用电子设备。

[0243] 研究干预

[0244] 研究性产品(IP)

[0245]

治疗组名称	MEDI3506 300mg Q8W	MEDI3506 300mg Q4W	安慰剂
干预名称	MEDI3506	MEDI3506	安慰剂
类型	生物制剂	生物制剂	安慰剂
剂型	小瓶	小瓶	小瓶
单位剂量强度	150mg/mL	150mg/mL	不适用
剂量水平	300mg MEDI3506 和安慰剂以 Q4W 交替给药	300mg Q4W	相当于 MEDI3506 Q4W 的体积
给药途径	SC 注射	SC 注射	SC 注射

[0246]

IMP 和 NIMP	IMP	IMP	NIMP
采购	由发起人集中提供	由发起人集中提供	由发起人集中提供
包装和标签	单瓶试剂盒具有唯一编号，该编号印在试剂盒内的所有标签上（即，外纸盒标签和纸盒内小瓶的标签）。标签将按照 GMP 和当地监管要求进行准备。	单瓶试剂盒具有唯一编号，该编号印在试剂盒内的所有标签上（即，外纸盒标签和纸盒内小瓶的标签）。标签将按照 GMP 和当地监管要求进行准备。	单瓶试剂盒具有唯一编号，该编号印在试剂盒内的所有标签上（即，外纸盒标签和纸盒内小瓶的标签）。标签将按照 GMP 和当地监管要求进行准备。

[0247] 急救药物

[0248] 如果在研究期间出现COPD症状恶化,则可按照当地标准护理使用短效β2-激动剂(SABA,例如沙丁胺醇、albuterol、特布他林、左旋沙丁胺醇)、短效毒蕈碱拮抗剂(SAMA)、SABA/SAMA联合或替代急救药物。

[0249] 维持疗法

[0250] 稳定优化的维持吸入疗法(ICS/LABA/LAMA三联疗法,或如果三联疗法不适用或有禁忌症则使用二联疗法)。任何其他COPD维持疗法(例如,黄嘌呤、抗生素、PDE4抑制剂等)的剂量和方案应在研究之前3个月和整个研究期间保持稳定。

[0251] 功效评估

[0252] COPD恶化的评估

[0253] 出于本方案的目的,COPD恶化将被定义为参与者的常见COPD症状(例如,呼吸困难、痰量、痰脓、咳嗽、喘息和其他COPD相关症状和/或发现)的恶化,超出正常的日常变化,急性发作,持续2天或更长时间(或者如果恶化如此迅速和严重,以至于治疗医师判断不能延迟强化治疗,则持续更短时间),可能需要改变常规用药,并导致以下任一种情况:

[0254] 全身皮质类固醇的使用至少3天;单次长效可注射(IM)剂量的皮质类固醇将被视为等同于3天疗程的全身皮质类固醇。

[0255] 抗生素的使用。

[0256] 因COPD住院治疗(定义为在医院、观察区、急诊科或其他同等医疗机构(取决于国家和医疗保健系统)住院治疗≥24小时)。

[0257] 导致死亡。

[0258] 如果恶化需要用全身皮质类固醇和/或抗生素治疗并且不符合严重事件标准,则恶化将被视为中度。如果恶化因COPD而导致住院或死亡,则恶化将被视为重度。

[0259] 恶化的开始定义为全身皮质类固醇或抗生素治疗或住院的开始日期,以较早者为准,并且结束日期定义为全身皮质类固醇或抗生素治疗或出院的最后一天,以较晚者为准。单次长效可注射剂量的皮质类固醇将被视为等同于3天疗程的全身皮质类固醇。因此,该治疗的对应停止日期将确定为给药日期加2天。

[0260] 肺活量测定(支气管扩张剂使用前后的评估)

[0261] 所有肺活量测定均在给药前进行。

[0262] 肺功能(FEV_1和FVC)将使用中心供应商提供的设备通过肺活量测定进行测量。研究人员或授权代表将根据美国胸腔学会(ATS)/欧洲呼吸学会(ERS)指南(Graham等人,2019)进行肺活量测定。

[0263] 肺活量测定参考

[0264] 全球肺功能倡议等式(Global Lung Function Initiative equations)将用于确定预测的正常值(PNV),并将其预编程到肺活量计中(Quanjer等人,2012)。

[0265] 以PNV的百分比表示的1秒钟用力呼气量将如下计算:

[0266] PNV的FEV_1%=(测得的FEV_1/FEV_1PNV)×100

[0267] 使用与FEV_1类似的方法计算$FEF_{25-75\%}$。

[0268] BD后肺活量测定

[0269] 使用albuterol(90μg计量剂量)或沙丁胺醇(100μg计量剂量)在有或没有储雾罐的情况下诱导终点最大BD,在最后一次BD前肺活量测定测量的30分钟±15分钟内最多吸入4次。BD后肺活量测定将在15分钟至30分钟后进行。如果参与者不能耐受4喷albuterol或沙丁胺醇,则研究者可根据临床判断考虑减少吸入次数。

[0270] 患者报告的结果(PRO)

[0271] 参与者将按以下顺序完成以下非日常PRO:SGRQ、CAT、欧洲五维健康量表五级别版本(EQ-5D-5L)、工作生产力和活动损伤—一般健康问卷(WPAI-GH)、PGIS和患者对变化的整体印象(PGIC)。有关评估频率,参见SoA(节错误!参考源未找到(Section Error!Reference source not found)。)。

[0272] 慢性肺病恶化工具—患者报告的结果(EXACT-PRO)

[0273] EXACT-PRO是包含14项PRO的工具,被开发用于评估COPD恶化的频率、严重程度和持续时间(Jones等人,2011,Leidy等人,2011)。该工具是为每日在家使用手持电子设备进行给药而开发的。受访者被要求在每晚临睡之前完成日记,并结合他们“今天”的经历回答问题。每日EXACT-PRO具有0至100的总评分范围,评分越高表明严重程度越大。总评分变化用于确定EXACT-PRO定义的恶化事件的开始和恢复。在识别事件开始和恢复时,EXACT-PRO可提供关于事件频率和持续时间以及事件严重程度的信息。

[0274] 评估COPD的呼吸道症状(E-RS)

[0275] E-RS:COPD是11项PRO,被开发用于评估COPD的呼吸道症状的严重程度(Leidy等人,2014a,Leidy等人,2014b)。E-RS:COPD是来自EXACT-PRO的项目的子集。E-RS:COPD旨在作为每日EXACT-PRO评估的一部分被捕获。E-RS:COPD项目响应的总和产生0至40范围内的总评分,评分越高表明严重程度越大。除了总评分之外,还可通过对各个领域内项目的响应求和来计算呼吸困难的症状领域评分(5项;评分范围:0至17)、咳嗽和痰液(3项;评分范围:0至11)和胸部症状(3项;评分范围:0至12)。与总评分一样,领域评分越高表明严重程度越

大。E-RS:COPD总评分中的个人评分降低至少2分被认为是有意义的,并将被用作响应者定义(Leidy等人,2014a)。

[0276] 呼吸困难、咳嗽和痰液量表(BCSS)

[0277] BCSS是3项PRO(Leidy等人,2003a,Leidy等人,2003b),以0至4的等级评估呼吸困难、咳嗽和痰液的严重程度。将项目评分相加得出总评分,评分越高表明症状越严重。

[0278] 圣乔治呼吸问卷(SGRQ)

[0279] SGRQ是50项PRO的工具,被开发用于测量患有气道阻塞疾病的参与者的健康状况(Jones等人,1991,Jones和Forde,2009)。问卷分为2部分:部分1由与前4周的呼吸道症状的严重程度有关的8项组成;部分2由与个人呼吸状况的日常活动和社会心理影响有关的42项组成。SGRQ得出1个总评分和3个分量评分(症状、活动和影响)。总评分表明疾病对总体健康状况的影响。该总评分以总体损伤的百分比表示,其中100表示最差的可能健康状态,0表示最好的可能健康状态。同样,分量评分范围从0到100,评分越高表明损伤越大。SGRQ总评分中的个人评分降低至少4分被认为是有意义的,并且将被用于支持响应者定义。关于评分算法的具体细节由开发者在用户手册中提供(Jones和Forde,2009)。

[0280] COPD评估测试(CAT)

[0281] CAT是8项PRO,被开发用于测量COPD对健康状态的影响(Jones等人,2009,Kon等人,2014)。该工具采用语义差异6点响应量表,该量表由对比形容词定义,以捕获COPD的影响。内容包括与咳嗽、痰液、胸闷、爬山/爬楼梯时呼吸困难、在家活动受限、离家的信心、睡眠和精力相关的项目。每个项目响应范围为0至5,其中0表示对健康状况具有最小影响,5表示对健康状况具有最大影响。CAT总评分是评分范围为0至40的各项目响应的总和,评分越高表明COPD对健康状态的影响越大。CAT总评分中的个人评分降低至少2分被认为是有意义的,并且将被用于支持响应者定义(Kon等人,2014)。

[0282] 欧洲五维健康量表五级别版本(EQ-5D-5L)

[0283] EQ-5D-5L是用作健康结果量度的5级别标准化工具。它适用于广泛的健康状况和治疗,为健康状况提供简单的描述性概况和单一指数值。EQ-5D-5L由2个评估、一个描述性系统和一个视觉模拟量表(VAS)组成。该描述性系统包括以下5个维度:活动能力、自理能力、日常活动、疼痛/不适和焦虑/抑郁。每个维度具有5个严重程度级别:没有问题、轻微问题、中度问题、严重问题和极端问题。EQ-5D-5L指数评分可基于参与者对5个维度的响应并使用合适的值集合来计算,这将在统计分析计划(SAP)中进一步描述。

[0284] EQ-5D VAS在20cm、0至100垂直标度上记录受访者的自评健康状况,终点标记为“你能想象的最佳健康状况”和“你能想象的最差健康状况”,较高的评分对应于较好的健康状况。该信息用作由个体受访者判断的健康状况的定量量度。

[0285] 工作生产力和活动损伤问卷(WPAI-GH)

[0286] WPAI-GH(2.0版)是由6个问题组成的自我管理工具,其涉及缺勤、出勤主义(工作时生产力降低)、整体工作生产力损失(缺勤加出勤主义)和活动损伤。该验证工具捕获来自过去7天的数据。将WPAI-GH结果评分为损伤百分比,较高的百分比表示较大的损伤和较低的生产力(Reilly等人,1993)。

[0287] 患者对严重程度的整体印象(PGIS)

[0288] PGIS是设计用于在完成时使用6分量表(0-无症状至5-非常严重)捕获参与者对整

体COPD症状严重程度的感知的单个项目。

[0289] 患者对变化的整体印象(PGIC)

[0290] PGIC是设计用于使用7分量表(1-好得多至7-差得多)捕获参与者对首次IP给药后整体COPD症状变化的感知的单个项目。

[0291] COPD恶化的复合终点(COPDCompEx)

[0292] COPD恶化的复合终点(COPDCompEx)是基于将恶化与每日PRO定义的事件和研究退出相结合的终点(Vogelmeier等人,2020)。COPDCompEx组成部分的定义如下:

[0293] 恶化:导致以下一种或多种情况的发作:住院、急诊室就诊、用全身皮质类固醇治疗或用抗生素治疗。

[0294] 每日PRO事件:使用以下PRO变量由阈值和斜率标准定义:BCSS的各项目和急救药物用量。

[0295] 统计学考虑

[0296] 主要终点

[0297] 主要终点是中度至重度恶化的年发生率。这将针对MEDI3506对比安慰剂的每一剂量首先在主要群体(曾吸烟者)中、然后在现时吸烟者和曾吸烟者的总群体中进行评估。

[0298] 使用负二项模型将每个MEDI3506剂量方案组中的中度至重度恶化率与安慰剂组中的中度至重度恶化率进行比较。模型中的响应变量将是参与者在整个双盲52周治疗期间所经历的COPD恶化的次数。该模型将包括治疗组、区域、维持吸入疗法(三联或二联)和前一年的恶化次数(1对比≥2)的协变量作为分类因素,以及在筛选时预测的BD后FEV1%和对数筛选血液嗜酸性粒细胞计数作为连续协变量。参与者的对应随访时间的对数将用作模型中的位移变量。对于总体人群中的分析,吸烟状态也将被包括作为协变量。

[0299] 将给出估计的治疗效果(即,每一剂量的MEDI3506对比安慰剂的发生率比)、对应的95%置信区间(CI)和发生率比的双侧p值。此外,还将介绍每个治疗组的模型调整的恶化率。

[0300] 在完成前一个治疗过程后的7天内开始的使用全身皮质类固醇或抗生素的治疗过程将被视为针对同一次恶化的治疗。

[0301] 次要终点

[0302] 对所有次要终点的分析将在主要人群(曾吸烟者)中进行。在整个人群(曾吸烟者和现时吸烟者)中进行类似的分析。

[0303] 首次中度或重度COPD恶化的时间

[0304] 首次中度或重度COPD恶化的时间将作为主要目标的关键次要功效变量来分析,以探索用每一剂量的MEDI3506治疗与安慰剂相比延迟首次恶化的时间的程度。将用治疗组、区域、维持吸入疗法、前一年的恶化次数、筛选时预测的BD后FEV1%和对数筛选血液嗜酸性粒细胞计数的协变量来拟合Cox比例风险模型。将报告危害比、95% CI和p值以及事件参与者的比例。

[0305] 圣乔治呼吸问卷

[0306] 将使用重复测量线性模型比较MEDI3506和安慰剂在52周内SGRQ总评分自基线的变化。因变量将是基线后方案特定的访视直至第52周访视的SGRQ总评分自基线的变化。治疗、访视、治疗-访视交互作用、区域、维持吸入疗法和前一年的恶化次数将拟合为分类协变

量,其中基线SGRQ总评分、预测的BD后FEV1％和对数筛选血液嗜酸性粒细胞计数作为连续协变量。非结构化的方差协方差矩阵将用于对参与者内的相关性进行建模。在每次访视(包括在第24周和第52周)和52周内将使用对比度来产生治疗效果估计。这将与双侧95％ CI和p值一起报告。

[0307] 在第52周对SGRQ总评分进行响应者分析。响应者定义为相对于基线具有≥4.0分改善(降低)的参与者。因任何原因退出研究或在第52周丢失数据的参与者将被归类为无响应者。逻辑回归将用于比较治疗组,将治疗、区域、维持吸入疗法和前一年的恶化次数作为分类协变量,并将预测的BD后FEV1％、对数筛选血液嗜酸性粒细胞计数和基线SGRQ总评分作为连续协变量。对于每个治疗比较,将产生P值和具有95％ CI的优势比。

[0308] E-RS:COPD总评分自基线的变化

[0309] 将使用与SGRQ总评分自基线的变化类似的模型分析52周内E-RS:COPD总评分自基线的变化。类似于SGRQ响应者分析,也将产生第52周时基于自基线的≥2分改善(降低)的E-RS:COPD总评分的响应者分析。

[0310] 给药前FEV1自基线的变化

[0311] 给药前/BD前FEV1自基线的变化将使用与SGRQ评分自基线的变化类似的重复测量分析模型进行分析,但是将治疗、访问、治疗-访问交互作用、区域、维持吸入疗法和前一年的恶化数目拟合为分类协变量,并且将基线FEV1和对数筛选血液嗜酸性粒细胞计数拟合为连续协变量。在每次访视(包括在第24周和第52周)和52周内将使用对比度来产生治疗效果估计。这将与双侧95％ CI和p值一起报告。

[0312] 其他次要终点

[0313] 将以与如上所述中度或重度恶化类似的方式分析首次重度恶化的时间和重度恶化的年发生率。

[0314] 使用与SGRQ总评分类似的方法进行CAT总评分自基线的变化和CAT总评分中具有≥2分降低(改善)的参与者比例的分析。

[0315] 实施例5—II期、随机、双盲、安慰剂-对照研究,用于评估MEDI3506在患有不受控制的中度至重度哮喘的参与者中的功效、安全性和耐受性

[0316] 本实施例描述了一项II期、随机、双盲、安慰剂-对照、平行组、概念验证研究,以评估MEDI3506在接受标准护理(SOC)的患有不受控制的中度至重度哮喘的成人参与者中的功效、安全性、药代动力学(PK)和免疫原性。参与者将以1:1:1的比例随机化接受每4周(Q4W)通过皮下(SC)注射600mg MEDI3506、300mg MEDI3506或安慰剂,共4个剂量。参与者将参与这项研究长达29周。该研究包括3个时期,包括长达5周的筛选期、16周的干预期和8周的随访期。

[0317] MEDI3506(在本文中也称为33_640087_7B)是与人IL-33结合的人IgG1 mAb。MEDI3506以异常高的亲和力结合全长和成熟形式的人IL-33,并阻止IL-33结合可溶性形式的ST2(sST2)和膜结合形式的ST2(也称为IL-1RL1)受体。

[0318] 几项临床和非临床研究指出,IL-33/ST2信号轴在哮喘的发病机理中起关键作用。因此,阻断这种信号传导途径可能在哮喘中具有治疗益处。

[0319] MEDI3506临床前概况表明,MEDI3506可减少哮喘气道炎症、改善上皮完整性、减少粘液产生和改善粘膜-纤毛运输。因此,假设MEDI3506通过增加FEV1(和肺功能的其他生理

指标)并降低哮喘恶化的频率和严重程度来影响哮喘疾病状态,从而改善生活质量。

[0320] 筛选程序

[0321] 将在研究访视1(第-35天至第-28天的SV1)时评估参与者的研究资格。在SV1被评估为具有不受控制的哮喘的参与者将在SV1接受进一步的基线评估。然后,参与者将记录他们对SOC哮喘控制剂和缓解药物的依从性,为期至少14天,然后返回进行SV2(第-14天至第-6天)。尽管对哮喘控制剂药物有可接受的依从性(在电子日记中记录的对控制剂药物的依从性[天]≥70%且ACQ-6≥1.5),在SV2时哮喘仍不受控制的参与者将接受进一步的筛选评估。继续满足所有合格标准的参与者将被要求在SV2后6至14天参加SV4(随机化)。

[0322] 将在整个筛选期间收集ACQ-6、SGRQ、FeNO、BD前和BD后肺活量测定评估的基线测量值。

[0323] 终点和评估

[0324] 主要功效终点是与安慰剂相比治疗对肺功能的效果,如在临床中通过BD前FEV_1(L)从基线到第16周的变化所测量的。

[0325] 次要终点包括与安慰剂相比对哮喘控制的治疗效果的评估,如通过ACQ-6评分从基线到第16周的变化所测量的。这包括测量ACQ-6评分从基线到第16周降低大于或等于0.5的受试者比例。这还包括测量实现ACQ-6良好控制状态(定义为在第16周ACQ-6评分小于或等于0.75)的受试者比例。

[0326] 该评估还包括监测与安慰剂相比治疗对肺功能的效果,如在临床中通过BD后FEV_1(L)从基线到第8周和第16周的变化所测量的。

[0327] 次要终点还包括基于从基线到第16周的时期,与安慰剂相比治疗对CompEx的效果的评估(CompEx年事件发生率)。

[0328] 次要终点还包括与安慰剂相比治疗对FeNO浓度的效果的评估,如通过呼气中FeNO浓度从基线到第16周的变化百分比所测量的。

[0329] 评估与安慰剂相比治疗对哮喘控制和健康状态的纵向效果的其他终点包括:

[0330] ●ACQ-6评分从基线到第1、4、8、12和24周的变化。

[0331] ●SGRQ评分从基线到第4、12和24周的变化。

[0332] ●从基线到第24周,2周平均每日急救药物使用量(喷数/天)的变化。

[0333] ●以下项从基线到第4、8、12、16、20和24周的变化:

[0334] ○哮喘症状评分。

[0335] ○夜间醒来的平均次数。

[0336] 评估与安慰剂相比治疗对哮喘相关炎性气道生物标志物的效果的其他终点包括FeNO浓度从基线到第1、4、8、12、16、20和24周的百分比变化。

[0337] 下表总结了关键的主要和次要的目标以及终点:

[0338]

目标	终点
主要	
在患有不受控制的中度至重度哮喘的成人参与者中，评估 MEDI3506 与安慰剂相比对肺功能的效果。	如在临床中所测量的，BD 前 FEV1（L）从基线到第 16 周的变化。
次要	
在患有不受控制的中度至重度哮喘的成人参与者中，进一步评估 MEDI3506 与安慰剂相比对肺功能的效果。	如在临床中所测量的，BD 后 FEV1（L）从基线到第 8 周和第 16 周的变化。
评估 MEDI3506 在患有不受控制的中度至重度哮喘的成人参与者中的 PK。	在干预和随访期间的血清 MEDI3506 浓度-时间曲线。
评估 MEDI3506 在患有不受控制的中度至重度哮喘的成人参与者中的免疫原性。	在干预和随访期间的 ADA。
在患有不受控制的中度至重度哮喘的成人参与者中，评估 MEDI3506 与安慰剂相比对哮喘控制的效果。	ACQ-6 评分从基线到第 16 周的变化。 ACQ-6 评分从基线到第 16 周降低≥0.5 的参与者比例。 实现 ACQ-6 良好控制状态（定义为在第 16 周 ACQ-6 评分≤0.75）的参与者比例。

[0339]

在患有不受控制的中度至重度哮喘的成人参与者中，评估 MEDI3506 与安慰剂相比对健康状态的效果。	SGRQ 评分从基线到第 16 周的变化。 SGRQ 总评分从基线到第 16 周降低≥4 分的参与者比例。
在患有不受控制的中度至重度哮喘的成人参与者中，评估 MEDI3506 与安慰剂相比对 CompEx 的效果。	基于从基线到第 16 周的时期，首次 CompEx 事件的时间。 CompEx 年事件发生率。
在患有不受控制的中度至重度哮喘的成人参与者中，评估 MEDI3506 与安慰剂相比对 FeNO 浓度的效果。	呼气中 FeNO 浓度从基线到第 16 周的变化百分比。

[0340] 研究干预

[0341] 研究性产品(IP)

[0342]

干预名称	MEDI3506	安慰剂
类型	生物制剂	药物
剂量配方	在 2R 小瓶中提供含有 20mM L-组氨酸/L-组氨酸盐酸盐、220mM L-精氨酸盐酸盐、0.03%（w/v）聚山梨醇酯 80 的标称 1mL 的 MEDI3506，pH 5.5。	在 3cc 小瓶中提供 20mM L-组氨酸/L-组氨酸盐酸盐、240mM 蔗糖、0.02%（w/v）聚山梨醇酯 80 的标称 1mL 溶液，pH 6.0。
单位剂量强度	150mg/mL	不适用
剂量水平	600mg Q4W 和 300mg Q4W	4mL Q4W
给药途径	SC 注射	SC 注射

[0343] 急救药物

[0344] 在研究期间,在哮喘恶化的情况下可使用全身皮质类固醇疗法。尽管在研究期间的任何时间都允许使用急救药物,但是如果可能的话,应当在施用研究干预后延迟使用抢救药物至少2小时。必须记录抢救药物施用的日期和时间以及急救药物的名称和剂量方案。

[0345] 功效评估

[0346] 肺活量测定(支气管扩张前后)

[0347] 全球肺功能倡议等式将用于确定PNV,并将其预编程到肺活量计中。以PNV的百分比表示的FEV1将如下计算:

[0348] PNV的FEV1%＝(测得的FEV1/FEV1PNV)×100

[0349] 可使用albuterol(90μg计量剂量)、沙丁胺醇(100μg计量剂量)或左旋沙丁胺醇(45μg计量剂量)最多吸入4次来诱导支气管扩张。对于该过程,高度推荐使用储雾罐。

[0350] 轻轻完全呼气后,应使用储雾罐最多吸入4次沙丁胺醇(100μg计量剂量)或albuterol(90μg计量剂量)。在参与者对albuterol/沙丁胺醇有不良反应或过敏反应的极少数情况下,可使用左旋沙丁胺醇(45μg计量剂量,最多吸入4次)(Sorkness等人,2008)。不应使用喷雾器。如果担心对参与者的安全性有任何影响,则可使用较低的总剂量(例如,2次吸入而不是4次,并且如果需要则最多4喷);原因应记录在参与者的医疗记录中。

[0351] 将使用技术上可接受的最高BD前和BD后FEV1来确定可逆性。可逆性计算如下:

[0352] FEV1%可逆性＝(BD后FEV1-BD前FEV1)/BD前FEV1×100

[0353] 呼出一氧化氮分数

[0354] 使用标准化的单次呼出FeNO测试来评估气道炎症。将遵循制造商推荐的单次呼气技术(Allakhverdi等人,2007;Alving等人,2017)。FeNO测试将在AO和肺活量测定之前进行。参与者应事先遵守相关药物和其他限制(6.5.3和5.3节)。如果上述任何一项限制

[0355] 均未得到满足,且当天无法充分延迟评估,则应在允许的访视窗口内重新安排评估。

[0356] NIOX VERO®气道炎症监测器将用于测量FeNO。该监测器的使用说明将在单独的用户手册中提供。NIOX VERO®传感器将按照制造商的建议进行更换。供应设备的供应商将负责确保在研究开始之前对测量FeNO的设备和程序进行验证。

[0357] 如果可能,所有随机化后FeNO评估应在进行随机化FeNO的时间的±1.5小时内进行。

[0358] 哮喘恶化的评估和记录

[0359] 在研究期间,哮喘恶化将被定义为参与者通常的哮喘症状发生变化并导致以下的任一种情况:

[0360] a.全身皮质类固醇的暂时推注/高剂量冲击(或稳定OCS背景剂量的暂时增加)持续至少3个连续日以治疗哮喘恶化的症状;单次长效可注射剂量的皮质类固醇将被视为等同于3天推注/高剂量冲击的全身皮质类固醇。

[0361] b.因哮喘需要全身皮质类固醇治疗(如上所述)而需到急诊室或紧急护理中心就诊(定义为在急诊科或紧急护理中心接受<24小时的评估和治疗)。

[0362] c.住院治疗(定义为入住住院设施和/或在医疗机构接受评估和治疗≥24小时)。

[0363] 住院哮喘恶化被定义为导致上述(c.)的任何哮喘恶化。注意:对于每次恶化,应记录确认恶化状态所满足的一个或多个标准。

[0364] 下面的列表定义了什么是病史恶化的可接受记录:

[0365] ●来自医院、急诊室或紧急护理机构的出院总结,表明参与者因哮喘恶化而住院/接受全身皮质类固醇治疗。

[0366] ●转诊医生签名并注明日期的说明,包括关于使用全身皮质类固醇治疗恶化的诊断和治疗信息。

[0367] ●在恶化期间使用的全身皮质类固醇处方的证据。

[0368] ●研究者(或代表)和已经参加OCS行动计划的参与者之间的记录谈话,包括评估纳入标准19所需的信息。

[0369] ●治疗/转诊医生或护士/执业护士之间的记录对话,证明参与者在其诊所或在其监督下使用皮质类固醇治疗恶化。恶化的日期(月/年)

[0370] 和提供适当处方的口头确认是必要的。该选项应当仅在获取参与者记录的合理尝试不成功的情况下使用。

[0371] 以下指南定义了哮喘恶化的评估。

[0372] 恶化的开始定义为以下日期中最早的日期:

[0373] ●全身皮质类固醇的开始日期或稳定OCS背景剂量的暂时增加。

[0374] ●需要全身皮质类固醇的急诊室或紧急护理就诊的日期。

[0375] ●因哮喘住院的日期。

[0376] 恶化的结束日期定义为以下日期中最晚的日期:

[0377] ●全身皮质类固醇的最晚日期或稳定OCS背景剂量的暂时增加。

[0378] ●从急诊室或紧急护理门诊出院的日期。

[0379] ●出院日期。

[0380] 如果从哮喘恶化的结束日期和新的哮喘恶化的开始日期起已经过去少于7天,则在统计分析中第二事件将被视为先前哮喘恶化的复发。

[0381] 在治疗期和随访期间发生的所有哮喘恶化必须记录在恶化eCRF中。

[0382] 通过电子日记报告的哮喘症状的任何持续增加(不满足哮喘恶化标准的定义)将被评定为哮喘恶化。具体地:

[0383] ●与基线期间的平均用药量或任何一天每天12喷的用药量相比,至少连续2天的急救药物用量增加了4喷或更多喷,和/或

[0384] ●与基线期间的平均用药量相比,至少连续2天的额外雾化β2激动剂用量,和/或

[0385] ●与基线期间的平均值相比,7天内因哮喘需要急救药物而醒来增加了2个或更多个夜晚,和/或

[0386] ●在前7个夜晚中有≥6个夜晚因哮喘需要急救药物而醒来

[0387] 对于连续2天PEF下降≥30%的参与者,将触发研究现场警报。

[0388] 如果哮喘恶化事件与上述电子日记数据恶化标准中的至少一个标准无关,则研究者将不得不证明将该事件定义为恶化并将其记录在eCRF中的决定是正确的。任何客观评估均不支持的事件将不被视为方案定义的恶化。

[0389] CompEx

[0390] CompEx是哮喘恶化和日记事件的组合(即,电子日记变量的组合)。CompEx是阿斯利康(AstraZeneca)最近开发的哮喘恶化的综合替代终点(它还不是监管机构批准的临床终点)日记事件由阈值和斜率标准定义,使用下列早晨/晚上(AM/PM)日记变量:

[0391] ●PEF

[0392] ●症状评分(0-3)

[0393] ●急救药物用量

[0394] CompEx可在进行传统长期恶化试验之前预测对早期出现恶化的治疗功效。CompEx可广泛用于评估哮喘的新治疗干预措施(Fuhlbrigge等人,2017;注意:所引用的出版物使用了术语“严重恶化”,但使用了与本方案中“恶化”相同的定义;因此,为了方案的内部一致性,本节中使用了术语“恶化”。)。

[0395] 参与者报告结果问卷

[0396] 参与者将在现场提供的电子设备上完成PRO问卷。现场访问时要完成的PRO问卷必须在施用治疗之前完成,最好是在讨论健康状况或其他研究程序(例如收集实验室样本)之前完成,以避免参与者对问题的响应出现偏差。在家进行的早晚评估的所有窗口内PRO评估都应在编程到设备中的该设定时间窗口内完成,并在需要响应问题时通知参与者。

[0397] 每日电子日记

[0398] 在研究期间,要求参与者定期接受其哮喘控制疗法,并且完成每日两次电子日记。

[0399] 在SV1,参与者将收到手持式电子日记设备以在研究期间完成每日两次、每日和非每日的PRO评估。将向参与者提供关于该手持式设备的使用的培训。每日评估将包括夜间和日间哮喘症状(分别为早晨和晚上日记)、响应于恶化症状使用吸入急救药物的用量、由于哮喘症状而醒来的夜晚(仅早晨日记)和背景药物用量。在早晨和晚上电子日记录入结束时捕获PEF数据(从家用峰值流量计获得)。

[0400] 日间定义为早晨肺功能评估(在早晨起床时)和晚上肺功能评估之间的时间段。夜间被定义为晚上肺功能评估(就寝时)和早晨肺功能评估之间的时间段。

[0401] 参与者将每日两次在电子日记中记录所服用的急救药物的剂量数(1个剂量单位=吸入器的1喷)。将在晚上记录早晨和晚上肺功能评估之间进行的吸入次数。

[0402] 将在早晨记录晚上和早晨肺功能评估之间进行的吸入次数。

[0403] 参与者将每天早晨在每日电子日记中通过用“是”或“否”响应回答他/她是否在夜晚因哮喘症状醒来的问题来记录因哮喘症状而导致的夜间醒来情况。

[0404] 背景(吸入ICS/LABA)药物施用的使用情况将在每日电子日记中每天记录一次,以“是”或“否”的响应来记录。

[0405] 哮喘控制问卷-6

[0406] ACQ(Juniper等人,1999)是为测量哮喘控制而开发的,已被充分验证可用于成人和6至17岁的儿童。国际哮喘治疗指南已确定哮喘管理的主要临床目标是优化哮喘控制(尽量减少症状、限制活动、支气管收缩和急救BD使用),从而降低危及生命的恶化和长期发病的风险。通过测量哮喘控制的充分性和哮喘控制的变化(自发发生或作为治疗的结果发生),开发ACQ以满足这些标准。

[0407] 在ACQ-6中,要求参与者通过对一个BD使用问题和5个症状问题做出响应来回忆在前一周期间他们的哮喘情况如何。问题被相等地加权,并且从0(完全控制)到6(严重不受控制)评分。平均ACQ-6评分是响应的平均值。≤0.75的平均评分表示得到良好控制的哮喘,0.75和≤1.5之间的评分表示部分控制的哮喘,>1.5的评分表示未得到良好控制的哮喘(Juniper等人,2006)。至少0.5的个体变化被认为有临床意义。

[0408] 圣乔治呼吸问卷

[0409] SGRQ是50项PRO的工具,被开发用于测量患有气道阻塞疾病的患者的健康状况

(Jones等人,1991)。问卷分为两部分:部分1由与前4周的呼吸道症状的严重程度有关的8项组成;部分2由与个人呼吸状况的日常活动和社会心理影响有关的42项组成。SGRQ得出1个总评分和3个领域评分(症状、活动和影响)。总评分表明疾病对总体健康状况的影响。该总评分以总体损伤的百分比表示,其中100表示最差的可能健康状态,0表示最好的可能健康状态。同样,领域评分范围从0到100,评分越高表明损伤越大。关于评分算法的具体细节由开发者在用户手册中提供(Jones和Forde,2009)。

[0410] 统计学考虑

[0411] 主要终点

[0412] 对于ITT人群,将使用协方差模型的重复测量混合效应分析来估计第16周时FEV1自基线的平均变化差异(MEDI3506-安慰剂)。该模型将包括截至并包括第16周的所有访视的所有可用数据,无论参与者是否中断研究干预或接受急救治疗。由于应用了重复测量模型,因此不会对缺失数据进行估算。该模型将包括基线、访试、治疗以及基线/访视交互作用和治疗/访视交互作用的固定效应。将以10%单侧显著性水平测试治疗效果的显著性。

[0413] 次要终点和探索性终点

[0414] 将使用协方差模型的重复测量分析来分析ACQ-6参数和SGRQ参数自基线的变化,类似于针对主要功效分析所描述的。使用卡方检验分析第16周的PRO响应者终点。

[0415] 首次CompEx事件的时间和首次哮喘恶化的时间将使用Cox比例风险模型分析,其中治疗拟合为协变量。数据还显示在Kaplan-Meier图中。将使用负二项回归分析CompEx事件发生率,并将log(随访时间)作为偏移项包括在内。因变量将是到第16周时CompEx事件的数量,并且该模型将包括治疗组作为固定效应。将包括到第16周时来自参与者的所有可用数据,无论参与者是否中断研究干预。

[0416] 将使用协方差模型的重复测量分析来分析FeNO浓度从基线到第16周的变化,类似于针对主要功效分析所描述的。在适当的情况下,可在分析之前对终点进行对数变换。每次治疗自基线的最小二乘均值变化的估计值、它们之间的差异以及80%置信区间和单侧p值将从每次访视的模型中获得。

[0417] 将使用协方差模型的重复测量混合效应分析来估计BD后FEV1自基线的平均变化差异,以及第8周和第16周的FEV1%可逆性的变化,类似于针对主要功效分析所描述的。

[0418] 综合估计值将是ITT人群中第16周MEDI3506和安慰剂响应率之间的差异。在第16周丢失数据的参与者将视为无响应者。对于与安慰剂相比的每个MEDI3506组,将报告优势比和80%以及单侧p值。

[0419] 参考文献

[0420] 上文引用了大量出版物以便更充分地描述和公开本发明以及本发明所属领域的现状。以下提供这些参考文献的完整引文。这些参考文献中每一篇的全部内容均并入本文。

[0421] Adeloye D,Chua S,Lee C,Basquill C,Papana A,Theodoratou E et al.Global and regional estimates of COPD prevalence:Systematic review and meta-analysis.J Glob Health.2015;5(2):020415.

[0422] Allakhverdi Z,Comeau MR,Jessup HK,Yoon BR,Brewer A,Chartier S et al.Thymic stromal lymphopoietin is released by human epithelial cells in response to microbes,trauma,or inflammation and potently activates mast

cells.J Exp Med.2007;204(2):253-8.

[0423] Allinne J,Scott G,Lim WK,Birchard D,Erjefält JS,Sandén C et al.IL-33 blockade affects mediators of persistence and exacerbation in a model of chronic airway inflammation.J Allergy Clin Immunol.2019;144(6):1624-37.e10.

[0424] Alving K AR,Crater G,LaForce C F,Rickard K.Validation of a new portable exhaled nitric oxide analyzer,NIOX VERO:randomized studies in asthma.Pulm Ther.2017;3(1):207-18.

[0425] Bønnelykke,Klaus et al."A genome-wide association study identifies CDHR3 as a susceptibility locus for early childhood asthma with severe exacerbations."Nature genetics vol.46,1(2014):51-5.

[0426] Byers DE,Alexander-Brett J,Patel AC,Agapov E,Dang-Vu G,Jin X et al.Long-term IL-33-producing epithelial progenitor cells in chronic obstructive lung disease.J Clin Invest.2013;123(9):3967-82.

[0427] Celli BR,MacNee W,Force AET.Standards for the diagnosis and treatment of patients with COPD:a summary of the ATS/ERS position paper.Eur Respir J.2004;23(6):932-46.

[0428] Donaldson GC,Seemungal TA,Bhowmik A,Wedzicha JA.Relationship between exacerbation frequency and lung function decline in chronic obstructive pulmonary disease.Thorax.2002;57(10):847-52.

[0429] EMA.Guideline on Clinical Investigation of Medicinal Products in the Treatment of Chronic Obstructive Pulmonary Disease 2012[16 July 2021].Available from:https://www.ema.europa.eu/en/documents/scientific-guideline/guideline-clinical-investigation-medicinal-products-treatment-chronic-obstructive-pulmonary-disease_en.pdf Accessed on:16 July 2021.

[0430] Fuhlbrigge AL,Bengtsson T,Peterson S,Jauhiainen A,Eriksson G,Da Silva CA et al.A novel endpoint for exacerbations in asthma to accelerate clinical development:a post-hoc analysis of randomised controlled trials.The Lancet Respiratory medicine.2017;5(7):577-90.

[0431] GOLD.Global strategy for the diagnosis,management,and prevention of chronic obstructive pulmonary disease.2020 Report 2020[04 August 2020].Available from:https://goldcopd.org/wp-content/uploads/2019/12/GOLD-2020-FINAL-ver1.2-03Dec19_WMV.pdf.Accessed on:04 August 2020

[0432] Graham BL,Steenbruggen I,Miller MR,Barjaktarevic IZ,Cooper BG,Hall GL et al.Standardization of Spirometry 2019 Update.An Official American Thoracic Society and European Respiratory Society Technical Statement.Am J Respir Crit Care Med.2019;200(8):e70-e88.

[0433] Guarascio AJ,Ray SM,Finch CK,Self TH.The clinical and economic burden of chronic obstructive pulmonary disease in the USA.Clinicoecon Outcomes

Res.2013;5235-45.

[0434] Gudbjartsson,Daniel F et al.“Sequence variants affecting eosinophil numbers associate with asthma and myocardial infarction.”Nature genetics vol.41,3(2009):342-7.

[0435] Hirota,Tomomitsu et al.“Genome-wide association study identifies three new susceptibility loci for adult asthma in the Japanese population.”Nature genetics vol.43,9 893-6.31 Jul.2011.

[0436] Hochberg Y.A sharper Bonferroni procedure for multiple tests of significance.Biometrika.1988;75(4):800-2.

[0437] Hopkins C,Gillett S,Slack R,Lund VJ,Browne JP.Psychometric validity of the 22-item Sinonasal Outcome Test.Clin Otolaryngol.2009;34(5):447-54.

[0438] Jones PW,Quirk FH,Baveystock CM.The St George’s Respiratory Questionnaire.Respir Med.1991;85 Suppl B25-31;discussion 3-7.

[0439] Jones PW,Forde Y.St George’s Respiratory Questionnaire Manual.2009;Version 2.3.

[0440] Jones PW,Harding G,Berry P,Wiklund I,Chen WH,Kline Leidy N.Development and first validation of the COPD Assessment Test.Eur Respir J.2009;34(3):648-54.

[0441] Jones PW,Chen WH,Wilcox TK,Sethi S,Leidy NK,Group E-PS.Characterizing and quantifying the symptomatic features of COPD exacerbations.Chest.2011;139(6):1388-94.

[0442] Juniper EF,O’Byrne PM,Guyatt GH,Ferrie PJ,King DR.Development and validation of a questionnaire to measure asthma control.Eur Respir J.1999;14(4):902-7.

[0443] Juniper EF,Bousquet J,Abetz L,Bateman ED,Committee G.Identifying ’well-controlled’and’not well-controlled’asthma using the Asthma Control Questionnaire.Respir Med.2006;100(4):616-21.

[0444] Kearley J,Silver JS,Sanden C,Liu Z,Berlin AA,White N et al.Cigarette smoke silences innate lymphoid cell function and facilitates an exacerbated type I interleukin-33-dependent response to infection.Immunity.2015;42(3):566-79.

[0445] Kemp SF,Lockey RF,Simons FE.World Allergy Organization ad hoc Committee on Epinephrine in A.Epinephrine:the drug of choice for anaphylaxis.A statement of the World Allergy Organization.Allergy.2008;63(8):1061-70.

[0446] Kim V,Crapo J,Zhao H,Jones PW,Silverman EK,Comellas A et al.Comparison between an alternative and the classic definition of chronic bronchitis in COPDGene.Ann Am Thorac Soc.2015;12(3):332-9.

[0447] Kim V,Zhao H,Regan E,Han MK,Make BJ,Crapo JD et al.The St.George’s

Respiratory Questionnaire Definition of Chronic Bronchitis May Be a Better Predictor of COPD Exacerbations Compared With the Classic Definition.Chest.2019;156(4):685-95.

[0448] Kon SS,Canavan JL,Jones SE,Nolan CM,Clark AL,Dickson MJ et al.Minimum clinically important difference for the COPD Assessment Test:a prospective analysis.Lancet Respir Med.2014;2(3):195-203.

[0449] Lahousse L,Seys LJM,Joos GF,Franco OH,Stricker BH,Brusselle GG.Epidemiology and impact of chronic bronchitis in chronic obstructive pulmonary disease.Eur Respir J.2017;50(2).

[0450] Leidy NK,Rennard SI,Schmier J,Jones MK,Goldman M.The breathlessness,cough,and sputum scale:the development of empirically based guidelines for interpretation.Chest.2003a;124(6):2182-91.

[0451] Leidy NK,Schmier JK,Jones MK,Lloyd J,Rocchiccioli K.Evaluating symptoms in chronic obstructive pulmonary disease:validation of the Breathlessness,Cough and Sputum Scale.Respir Med.2003b;97 Suppl AS59-70.

[0452] Leidy NK,Wilcox TK,Jones PW,Roberts L,Powers JH,Sethi S et al.Standardizing measurement of chronic obstructive pulmonary disease exacerbations.Reliability and validity of a patient-reported diary.Am J Respir Crit Care Med.2011;183(3):323-9.

[0453] Leidy NK,Murray LT,Monz BU,Nelsen L,Goldman M,Jones PW et al.Measuring respiratory symptoms of COPD:performance of the EXACT-Respiratory Symptoms Tool(E-RS)in three clinical trials.Respir Res.2014a;15124.

[0454] Leidy NK,Sexton CC,Jones PW,Notte SM,Monz BU,Nelsen L et al.Measuring respiratory symptoms in clinical trials of COPD:reliability and validity of a daily diary.Thorax.2014b;69(5):443-9.

[0455] Leuppi JD,Schuetz P,Bingisser R,Bodmer M,Briel M,Drescher T et al.Short-term vs conventional glucocorticoid therapy in acute exacerbations of chronic obstructive pulmonary disease:the REDUCE randomized clinical trial.JAMA.2013;309(21):2223-31.

[0456] Mannino DM,Braman S.The epidemiology and economics of chronic obstructive pulmonary disease.Proc Am Thorac Soc.2007;4(7):502-6.

[0457] Miravitlles M,Ribera A.Understanding the impact of symptoms on the burden of COPD.Respir Res.2017;18(1):67.

[0458] Moffatt,Miriam F et al.“A large-scale,consortium-based genomewide association study of asthma.”The New England journal of medicine vol.363,13(2010):1211-1221.

[0459] Müllerová H,Maskell J,Meeraus WH,Galkin D,Albers FC,Gait C.Characterization of COPD Patients Treated with Inhaled Triple Therapy

Containing Inhaled Corticosteroids[ICS],Long-Acting Beta2-Agonists[LABA],and Long-Acting Muscarinic Antagonists[LAMA]in the UK.Am J Respir Crit Care Med.2017;195:A4986.

[0460] Mütze T,Glimm E,Schmidli H,Friede T.Group sequential designs with robust semiparametric recurrent event models.Stat Methods Med Res.2019;28(8):2385-403.

[0461] Okajima Y,Come CE,Nardelli P,Sonavane SK,Yen A,Nath HP et al.Luminal Plugging on Chest CT Scan:Association With Lung Function,Quality of Life,and COPD Clinical Phenotypes.Chest.2020;158(1):121-30.

[0462] Parikh RH,Seliger SL,Christenson R,Gottdiener JS,Psaty BM,deFilippi CR.Soluble ST2 for Prediction of Heart Failure and Cardiovascular Death in an Elderly,Community-Dwelling Population.J Am Heart Assoc.2016;5(8).

[0463] Piccirillo JF,Merritt MG,Jr.,Richards ML.Psychometric and clinimetric validity of the 20-Item Sino-Nasal Outcome Test(SNOT-20).Otolaryngol Head Neck Surg.2002;126(1):41-7.

[0464] Quanjer PH,Stanojevic S,Cole TJ,Baur X,Hall GL,Culver BH et al.Multi-ethnic reference values for spirometry for the 3-95-yr age range:the global lung function 2012 equations.Eur Respir J.2012;40(6):1324-43.

[0465] Rabe KF,Martinez FJ,Ferguson GT,Wang C,Singh D,Wedzicha JA et al.Triple Inhaled Therapy at Two Glucocorticoid Doses in Moderate-to-Very-Severe COPD.N Engl J Med.2020;383(1):35-48.

[0466] Rabe KF,Celli BR,Wechsler ME,Abdulai RM,Luo X,Boomsma MM et al.Safety and efficacy of itepekimab in patients with moderate-to-severe COPD:a genetic association study and randomised,double-blind,phase 2a trial.Lancet Respir Med.2021.

[0467] Radicioni G,Ceppe A,Ford AA,Alexis NE,Barr RG,Bleecker ER et al.Airway mucin MUC5AC and MUC5B concentrations and the initiation and progression of chronic obstructive pulmonary disease:an analysis of the SPIROMICS cohort.Lancet Respir Med.2021.

[0468] Reilly MC,Zbrozek AS,Dukes EM.The validity and reproducibility of a work productivity and activity impairment instrument.Pharmacoeconomics.1993;4(5):353-65.

[0469] Ritchie AI,Wedzicha JA.Definition,Causes,Pathogenesis,and Consequences of Chronic Obstructive Pulmonary Disease Exacerbations.Clin Chest Med.2020;41(3):421-38.

[0470] Sampson HA,Munoz-Furlong A,Campbell RL,Adkinson NF,Jr.,Bock SA,Branum A et al.Second symposium on the definition and management of anaphylaxis:summary report--Second National Institute of Allergy and Infectious Disease/Food Allergy and Anaphylaxis Network symposium.J Allergy Clin Immunol.2006;

117(2):391-7.

[0471] Schmitz J,Owyang A,Oldham E,Song Y,Murphy E,McClanahan TK et al.IL-33,an interleukin-1-like cytokine that signals via the IL-1 receptor-related protein ST2 and induces T helper type 2-associated cytokines.Immunity.2005;23(5):479-90.

[0472] Seemungal TA,Donaldson GC,Paul EA,Bestall JC,Jeffries DJ,Wedzicha JA.Effect of exacerbation on quality of life in patients with chronic obstructive pulmonary disease.Am J Respir Crit Care Med.1998;157(5 Pt 1):1418-22.

[0473] Shrine,Nick et al.“Moderate-to-severe asthma in individuals of European ancestry:a genome-wide association study.”The Lancet.Respiratory medicine vol.7,1(2019):20-34.

[0474] Smith D,Helgason H,Sulem P,Bjornsdottir US,Lim AC,Sveinbjornsson G et al.A rare IL33 loss-of-function mutation reduces blood eosinophil counts and protects from asthma.PLoS Genet.2017;13(3):e1006659.

[0475] Smith J,Owen E,Jones A,Dodd M,Webb A,Woodcock A.Objective measurement of cough during pulmonary exacerbations in adults with cystic fibrosis.Thorax.2006;61(5):425-9.

[0476] Soler-Cataluna JJ,Martinez-Garcia MA,Roman Sanchez P,Salcedo E,Navarro M,Ochando R.Severe acute exacerbations and mortality in patients with chronic obstructive pulmonary disease.Thorax.2005;60(11):925-31.

[0477] Sorkness RL,Bleecker ER,Busse WW,Calhoun WJ,Castro M,Chung KF et al.Lung function in adults with stable but severe asthma:air trapping and incomplete reversal of obstruction with bronchodilation.J Appl Physiol(1985).2008;104(2):394-403.

[0478] Stanczak MA,Sanin DE,Apostolova P,Nerz G,Lampaki D,Hofmann M et al.IL-33 expression in response to SARS-CoV-2 correlates with seropositivity in COVID-19 convalescent individuals.Nat Commun.2021;12(1):2133.

[0479] Stone A.The application of bespoke spending functions in group-sequential designs and the effect of delayed treatment switching in survival trials.Pharm Stat.2010;9(2):151-61.

[0480] Stott-Miller M,Mullerova H,Miller B,Tabberer M,El Baou C,Keeley T et al.Defining Chronic Mucus Hypersecretion Using the CAT in the SPIROMICS Cohort.Int J Chron Obstruct Pulmon Dis.2020;152467-76.

[0481] Torgerson,Dara G et al.“Meta-analysis of genome-wide association studies of asthma in ethnically diverse North American populations.”Nature genetics vol.43,9 887-92.31 Jul.2011.

[0482] Toy EL,Gallagher KF,Stanley EL,Swensen AR,Duh MS.The economic impact of exacerbations of chronic obstructive pulmonary disease and exacerbation

definition:a review.COPD.2010;7(3):214-28.

[0483] van Manen JG,Bindels PJ,Dekker FW,Bottema BJ,van der Zee JS,Ijzermans CJ et al.The influence of COPD on health-related quality of life independent of the influence of comorbidity.J clin epidemiol.2003;56(12):1177-84.

[0484] Vestbo J,Papi A,Corradi M,Blazhko V,Montagna I,Francisco C et al.Single inhaler extrafine triple therapy versus long-acting muscarinic antagonist therapy for chronic obstructive pulmonary disease(TRINITY):a double-blind,parallel group,randomised controlled trial.Lancet.2017;389(10082):1919-29.

[0485] Vogelmeier CF,Fuhlbrigge A,Jauhiainen A,Scheepers L,Bengtsson T,Peterson S et al.COPDCompEx:A novel composite endpoint for COPD exacerbations to enable faster clinical development.Respir Med.2020;173106175.

[0486] Wan,Y I et al.“Genome-wide association study to identify genetic determinants of severe asthma.”Thorax vol.67,9(2012):762-8.doi:10.1136/thoraxjnl-2011-201262

[0487] Wedzicha JA,Seemungal TA.COPD exacerbations:defining their cause and prevention.Lancet.2007;370(9589):786-96.

[0488] Corhay JL,Vincken W,Schlesser M,Bossuyt P and Imschoot J.Chronic bronchitis in COPD patients is associated with increased risk of exacerbations:a cross-sectional multicentre study.Int J Clin Pract 2013;67(12):1294-301.

[0489] Crawford B,Monz B,Hohlfeld J,Roche N,Rubin B,Magnussen H,et al.Development and validation of a cough and sputum assessment questionnaire.Respir Med2008;102(11):1545-55.

[0490] de Oca MM,Halbert RJ,Lopez MV,Perez-Padilla R,Tálamo C,Moreno D,et al.The chronic bronchitis phenotype in subjects with and without COPD:the PLATINO study.Eur Respir J 2012;40(1):28-36.

[0491] Jones PW and Forde Y.St George’s respiratory questionnaire manual.2009.Version 2.3.

[0492] Kim V,Han MK,Vance GB,Make BJ,Newell JD,Hokanson JE,et al.The chronic bronchitic phenotype of COPD:an analysis of the COPDGene Study.Chest 2011;140(3):626-33.

[0493] Kim V and Criner GJ.Chronic bronchitis and chronic obstructive pulmonary disease.Am J Respir Crit Care Med 2013;187(3):228-37.

[0494] Martinez FJ,Calverley PM,Goehring U-M,Brose M,Fabbri LM,Rabe KF.Effect of roflumilast on exacerbations in patients with severe chronic obstructive pulmonary disease uncontrolled by combination therapy(REACT):a multicentre randomised controlled trial.Lancet 2015;358(9971):857-66.

[0495] Monz BU,Sachs P,McDonald J,Crawford B,Nivens MC and Tetzlaff

K.Responsiveness of the cough and sputum assessment questionnaire in exacerbations of COPD and chronic bronchitis.Respir Med 2010;104(4):534-41.

[0496] NIH.Guidelines for the prevention and treatment of opportunistic infections in adults and adolescents with HIV.Available from URL:https://aidsinfo.nih.gov/contentfiles/lvguidelines/adult_oi.pdf.Published 2019.Accessed 17Mar2020.

[0497] Smith J,Owen E,Earis J and Woodcock A.Cough in COPD:correlation of objective monitoring with cough challenge and subjective assessments.Chest 2006;130(2):379-85.

[0498] Woodruff PG,Barr RG,Bleecker E,Christenson SA,Couper D,Curtis JL,et al.Clinical Significance of Symptoms in Smokers with Preserved Pulmonary Function.N Engl J Med 2016;374(19):1811-21.

[0499] For standard molecular biology techniques,see Sambrook,J.,Russel,D.W.Molecular Cloning,A Laboratory Manual.3 ed.2001,Cold Spring Harbor,New York:Cold Spring Harbor Laboratory Press

[0500] 序列

[0501]

SEQ ID NO:	描述	序列
1.	托雷奇单抗 VHCDR1（氨基酸）	SYAMS
2.	托雷奇单抗 VHCDR2（氨基酸）	GISAIDQSTYYADSVKG
3.	托雷奇单抗 VHCDR3（氨基酸）	QKFMQLWGGGLRYPFGY
4.	托雷奇单抗 VH 结构域（氨基酸）	EVQLLESGGGLVQPGGSLRLSCAASGFTFSSYAM SWVRQAPGKGLEWVSGISAIDQSTYYADSVKGR FTISRDNSKNTLYLQMNSLRAEDTAVYYCARQK FMQLWGGGLRYPFGYWGQGTMVTVSS
5.	托雷奇单抗 VLCDR1（氨基酸）	SGEGMGDKYAA
6.	托雷奇单抗 VLCDR2（氨基酸）	RDTKRPS
7.	托雷奇单抗 VLCDR3（氨基酸）	GVIQDNTGV
8.	托雷奇单抗 VL 结构域（氨基酸）	SYVLTQPPSVSVSPGQTASITCSGEGMGDKYAA WYQQKPGQSPVLVIYRDTKRPSGIPERFSGSNSG NTATLTISGTQAMDEADYYCGVIQDNTGVFGGG TKLTVL
9.	托雷奇单抗轻链（氨基酸）	SYVLTQPPSVSVSPGQTASITCSGEGMGDKYAA WYQQKPGQSPVLVIYRDTKRPSGIPERFSGSNSG NTATLTISGTQAMDEADYYCGVIQDNTGVFGGG TKLTVLGQPKAAPSVTLFPPSSEELQANKATLVC LISDFYPGAVTVAWKADSSPVKAGVETTTPSKQS NNKYAASSYLSLTPEQWKSHRSYSCQVTHEGST VEKTVAPTECS
10.	托雷奇单抗重链（氨基酸）	EVQLLESGGGLVQPGGSLRLSCAASGFTFSSYAM SWVRQAPGKGLEWVSGISAIDQSTYYADSVKGR FTISRDNSKNTLYLQMNSLRAEDTAVYYCARQK FMQLWGGGLRYPFGYWGQGTMVTVSSASTKGP SVFPLAPSSKSTSGGTAALGCLVKDYFPEPVTVS WNSGALTSGVHTFPAVLQSSGLYSLSSVVTVPSS SLGTQTYICNVNHKPSNTKVDKRVEPKSCDKTHT CPPCPAPELLGGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTC VVVDVSHEDPEVKFNWYVDGVEVHNAKTKPRE EQYNSTYRVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSN KALPAPIEKTISKAKGQPREPQVYTLPPSREEMTK NQVSLTCLVKGFYPSDIAVEWESNGQPENNYKT

[0502]

SEQ ID NO:	描述	序列
		TPPVLDSDGSFFLYSKLTVDKSRWQQGNVFSCSV MHEALHNHYTQKSLSLSPGK
11.	IL-33 全长蛋白	MKPKMKYSTNKISTAKWKNTASKALCFKLGKSQ QKAKEVCPMYFMKLRSGLMIKKEACYFRRETTK RPSLKTGRKHKRHLVLAACQQQSTVECFAFGISG VQKYTRALHDSSITGISPITEYLASLSTYNDQSITF ALEDESYEIYVEDLKKDEKKDKVLLSYYESQHPS NESGDGVDGKMLMVTLSPTKDFWLHANNKEHS VELHKCEKPLPDQAFFVLHNMHSNCVSFECKTD PGVFIGVKDNHLALIKVDSSENLCT ENILFKLSET

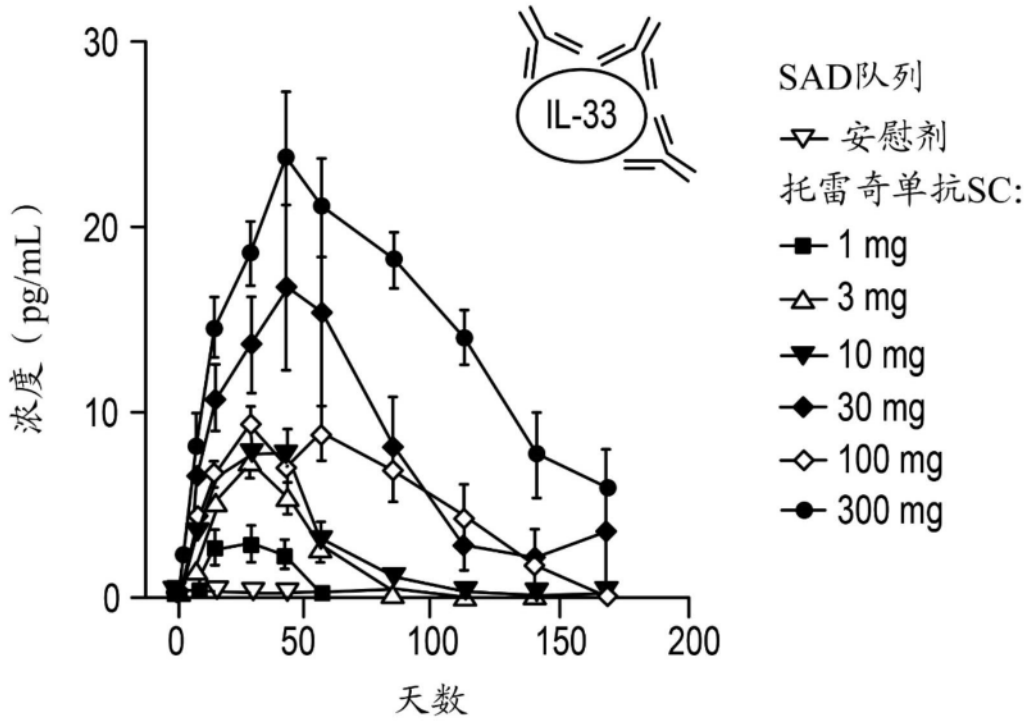

IL-33
浓度（pg/mL）
天数
SAD队列
安慰剂
托雷奇单抗SC:
1 mg
3 mg
10 mg
30 mg
100 mg
300 mg

图1A

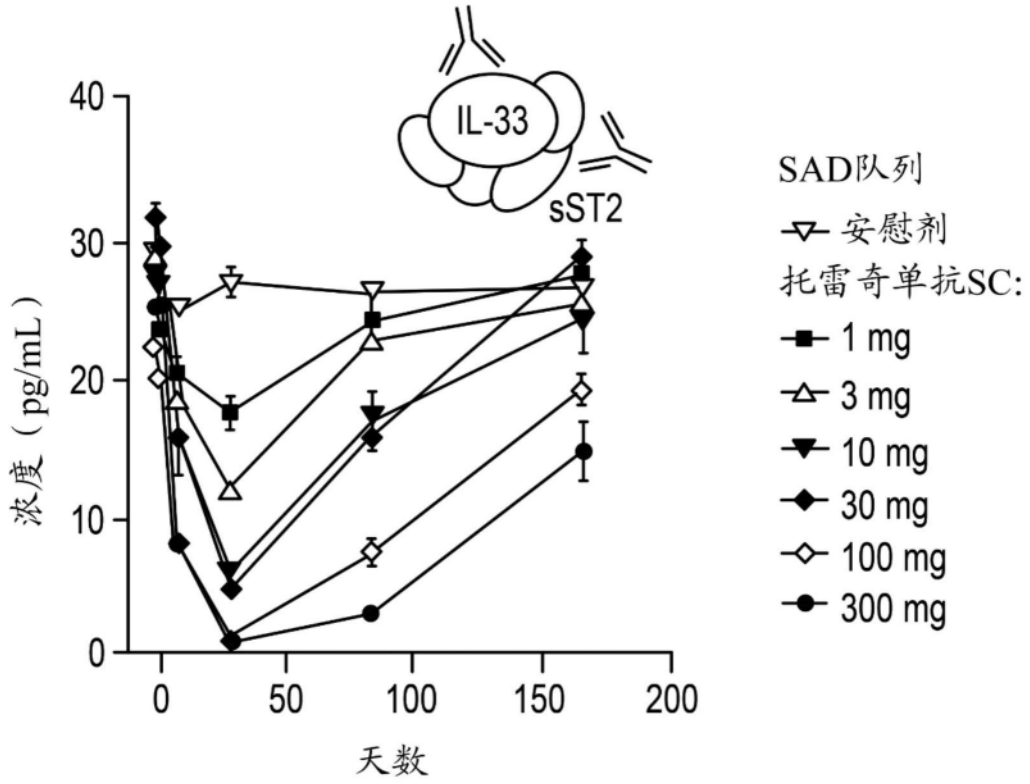

IL-33
sST2
浓度（pg/mL）
天数
SAD队列
安慰剂
托雷奇单抗SC:
1 mg
3 mg
10 mg
30 mg
100 mg
300 mg

图1B

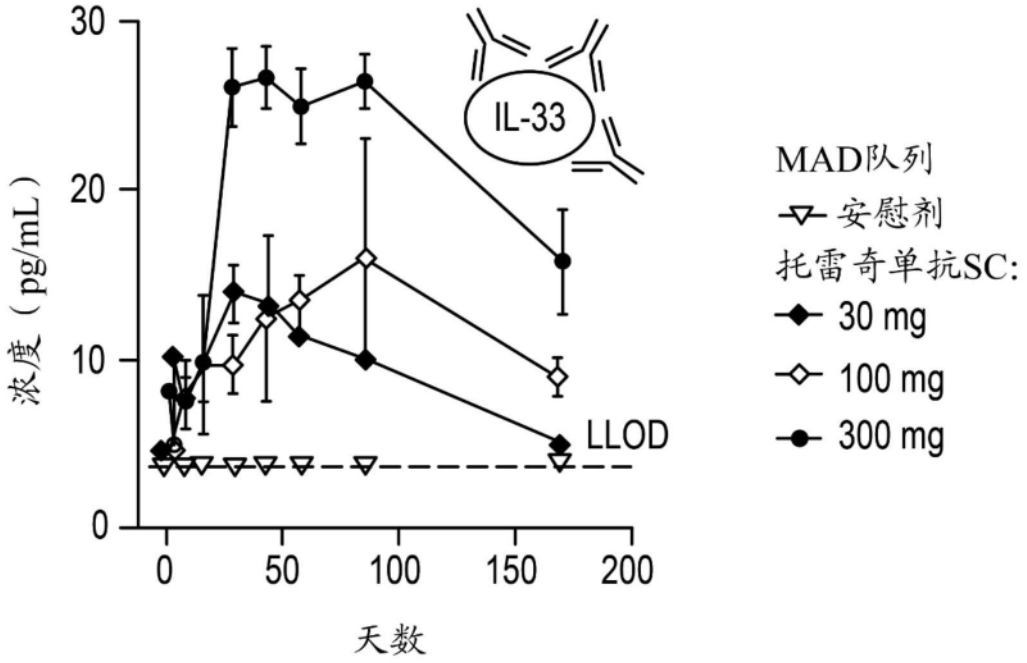

30
20
10
0
浓度（pg/mL）
0
50
100
150
200
天数
IL-33
LLOD
MAD队列
安慰剂
托雷奇单抗SC:
30 mg
100 mg
300 mg

图1C

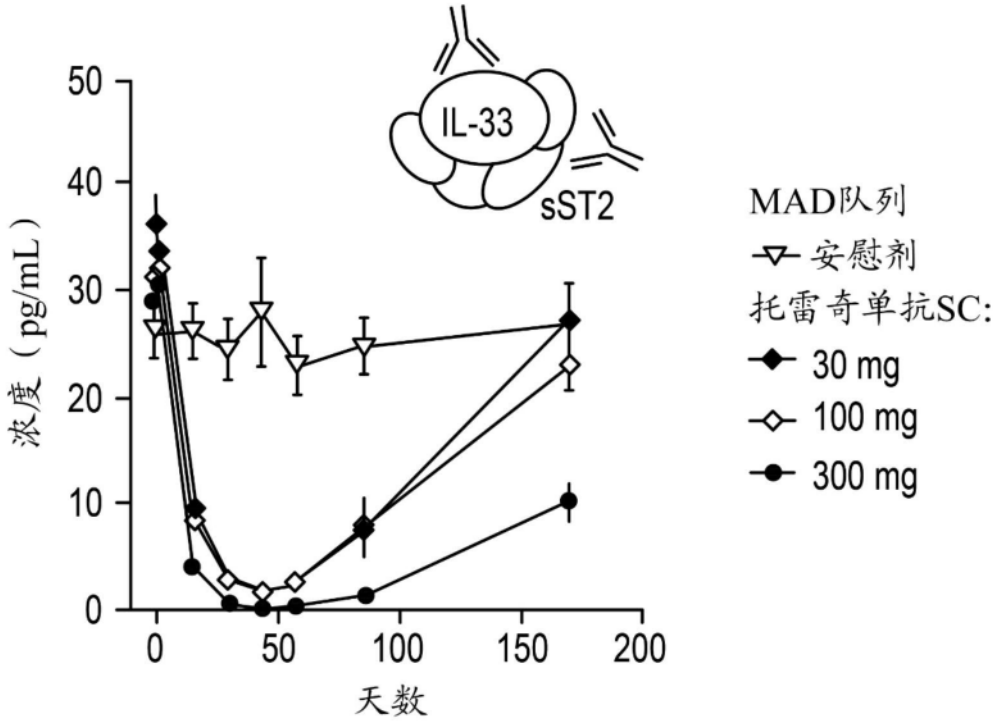

50
40
30
20
10
0
浓度（pg/mL）
0
50
100
150
200
天数
IL-33
sST2
MAD队列
安慰剂
托雷奇单抗SC:
30 mg
100 mg
300 mg

图1D

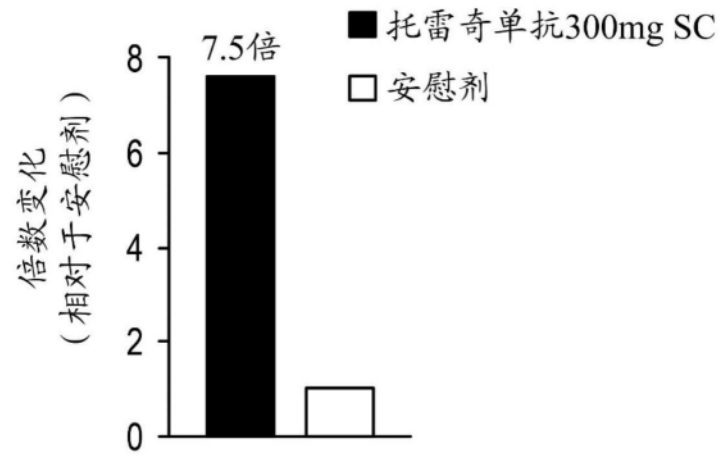

托雷奇单抗300mg SC
安慰剂
7.5倍
倍数变化
（相对于安慰剂）
8
6
4
2
0

图2A

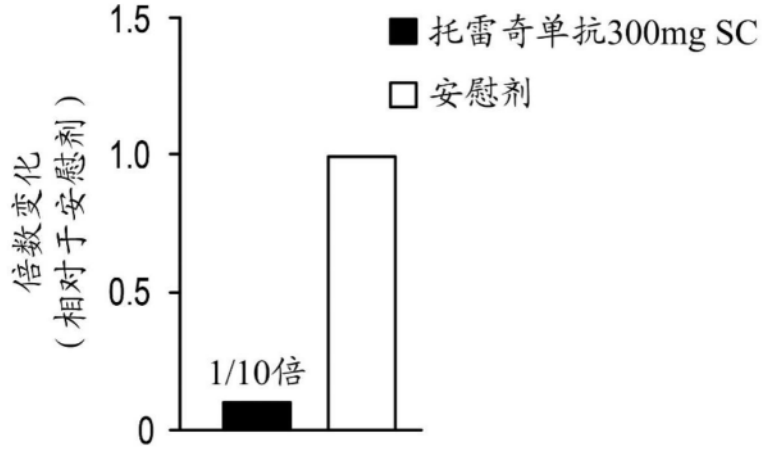

托雷奇单抗300mg SC
安慰剂
1/10倍
倍数变化
（相对于安慰剂）
1.5
1.0
0.5
0

图2B

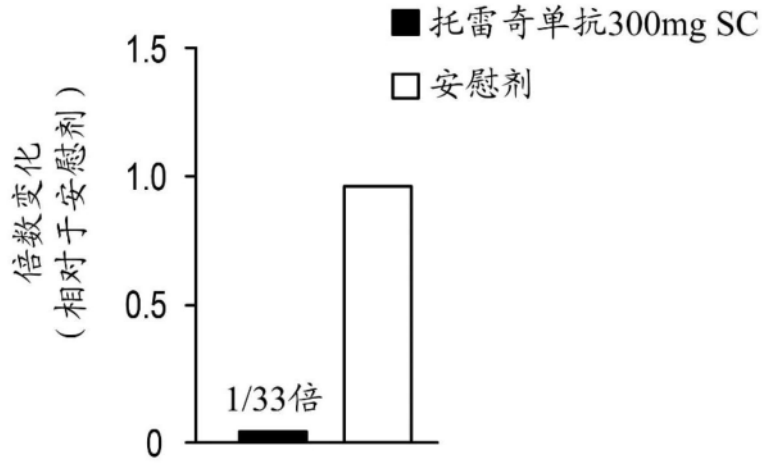

托雷奇单抗300mg SC
安慰剂
1/33倍
倍数变化
（相对于安慰剂）
1.5
1.0
0.5
0

图2C

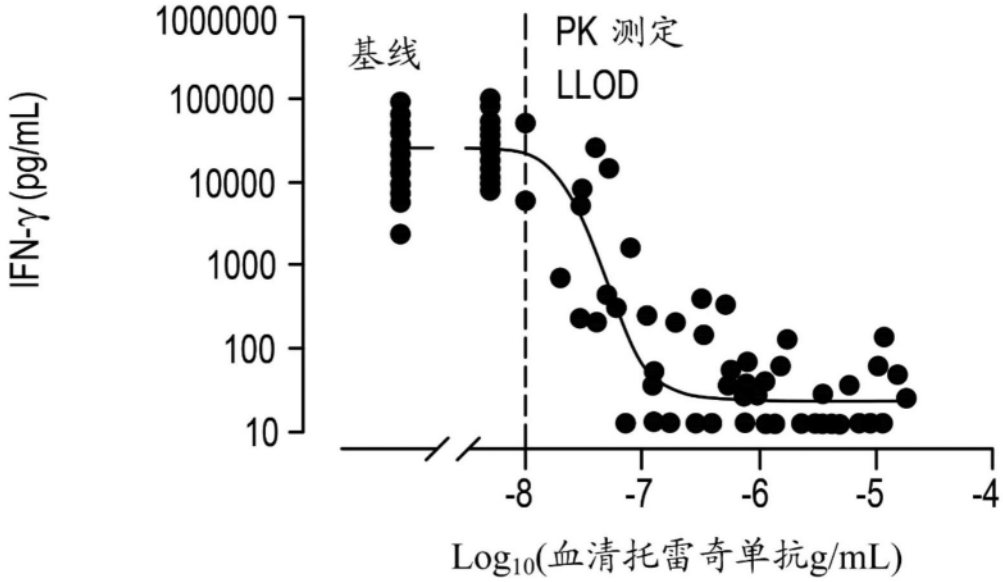

1000000
100000
10000
1000
100
10
IFN-γ (pg/mL)
基线
PK 测定
LLOD
-8
-7
-6
-5
-4
Log10(血清托雷奇单抗g/mL)

图3

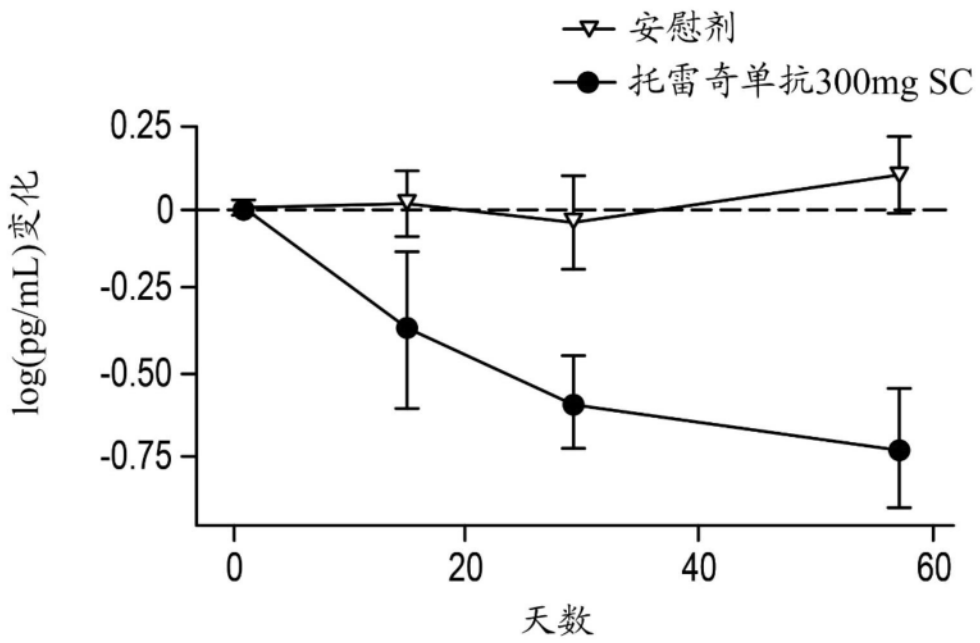

安慰剂
托雷奇单抗300mg SC
0.25
0
-0.25
-0.50
-0.75
log(pg/mL)变化
0
20
40
60
天数

图4A

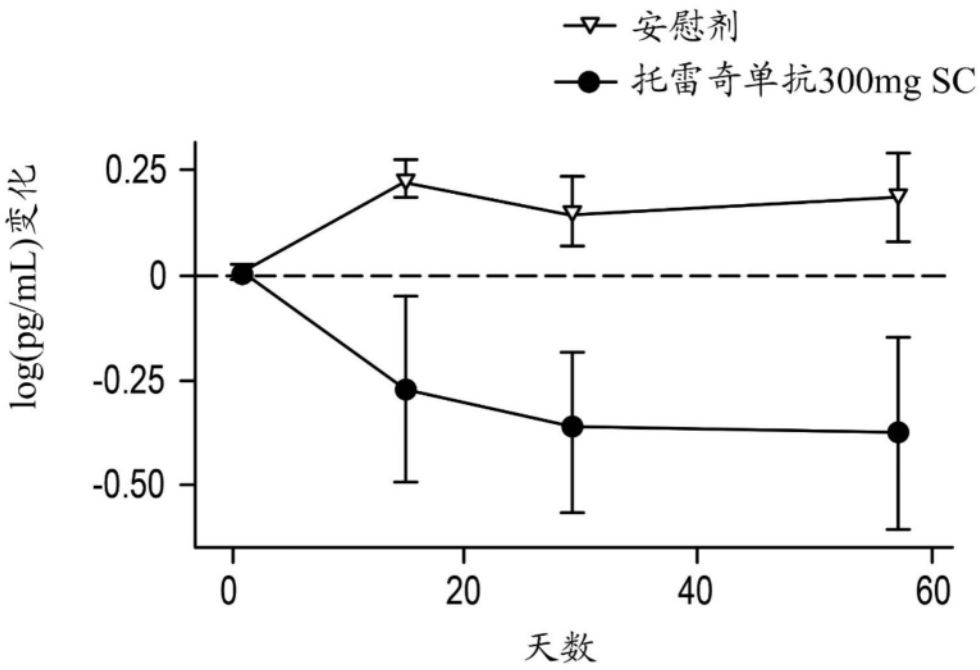

安慰剂
托雷奇单抗300mg SC
log(pg/mL)变化
0.25
0
-0.25
-0.50
0
20
40
60
天数

图4B

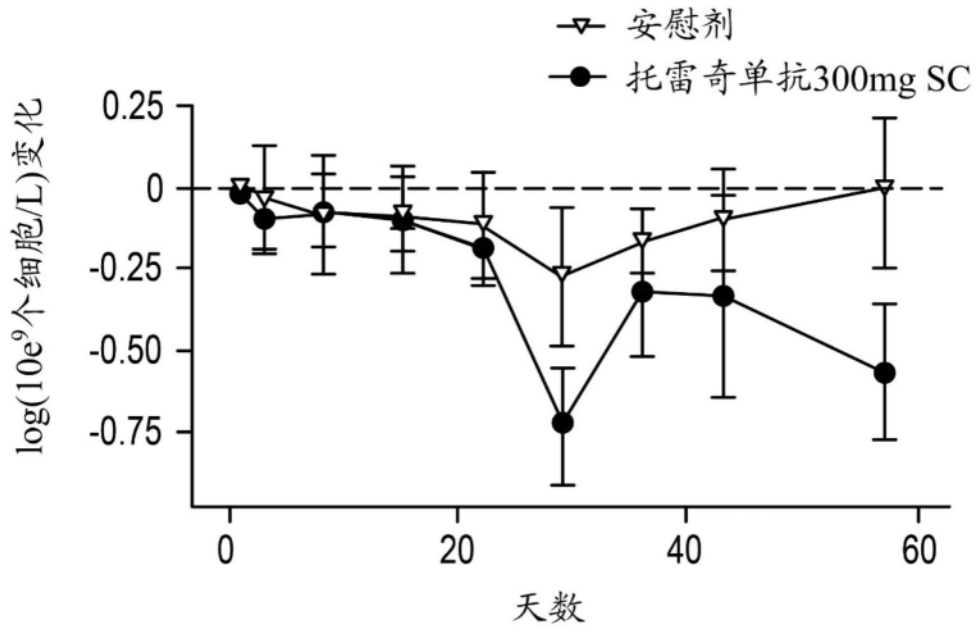

安慰剂
托雷奇单抗300mg SC
log(10e9个细胞/L)变化
0.25
0
-0.25
-0.50
-0.75
0
20
40
60
天数

图4C

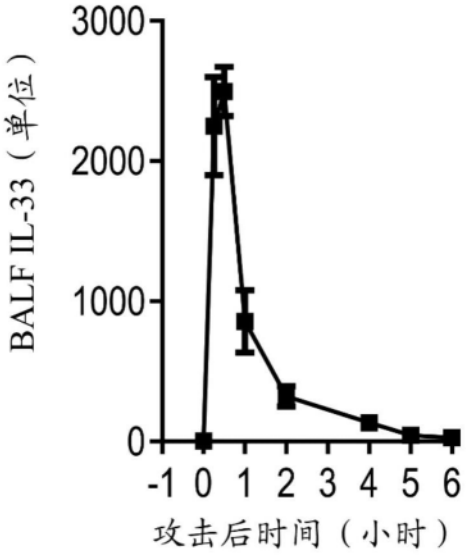

3000
2000
1000
0
BALF IL-33（单位）
-1 0 1 2 3 4 5 6
攻击后时间（小时）

图5

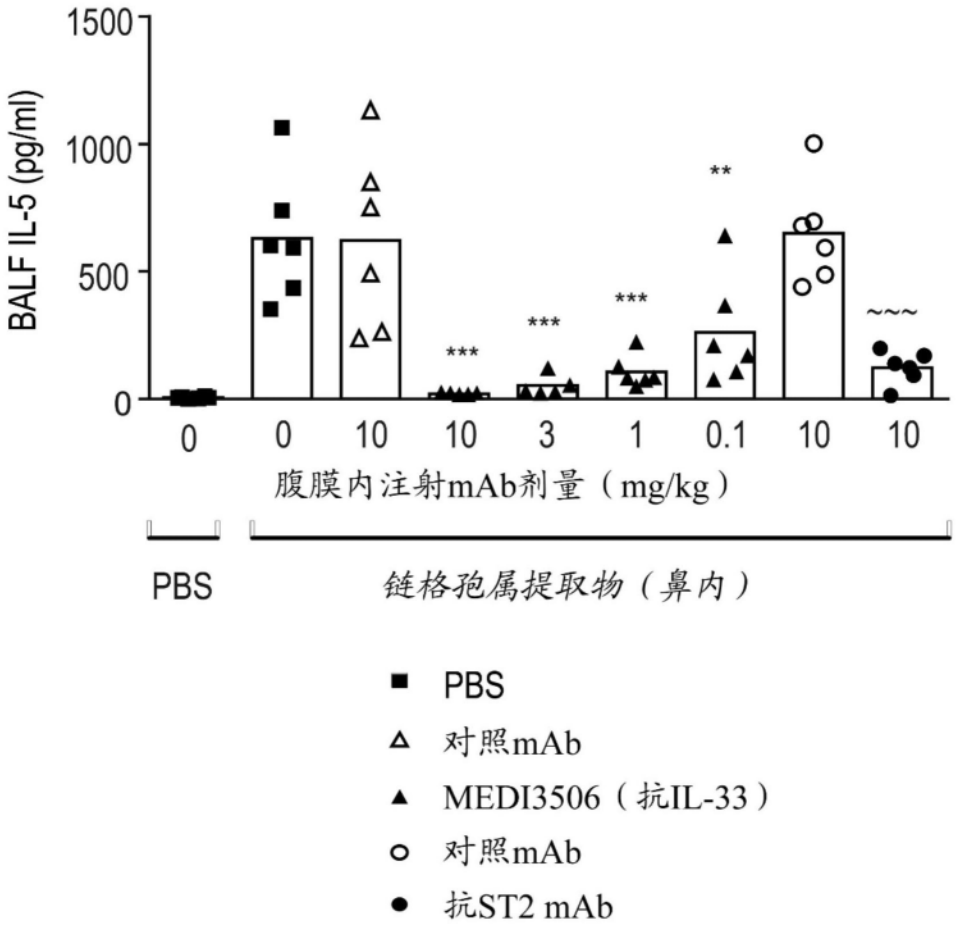

1500
1000
500
0
BALF IL-5 (pg/ml)
***
***
***
**
~~~
0 0 10 10 3 1 0.1 10 10
腹膜内注射mAb剂量（mg/kg）
PBS
链格孢属提取物（鼻内）
PBS
对照mAb
MEDI3506（抗IL-33）
对照mAb
抗ST2 mAb

图6
~~~

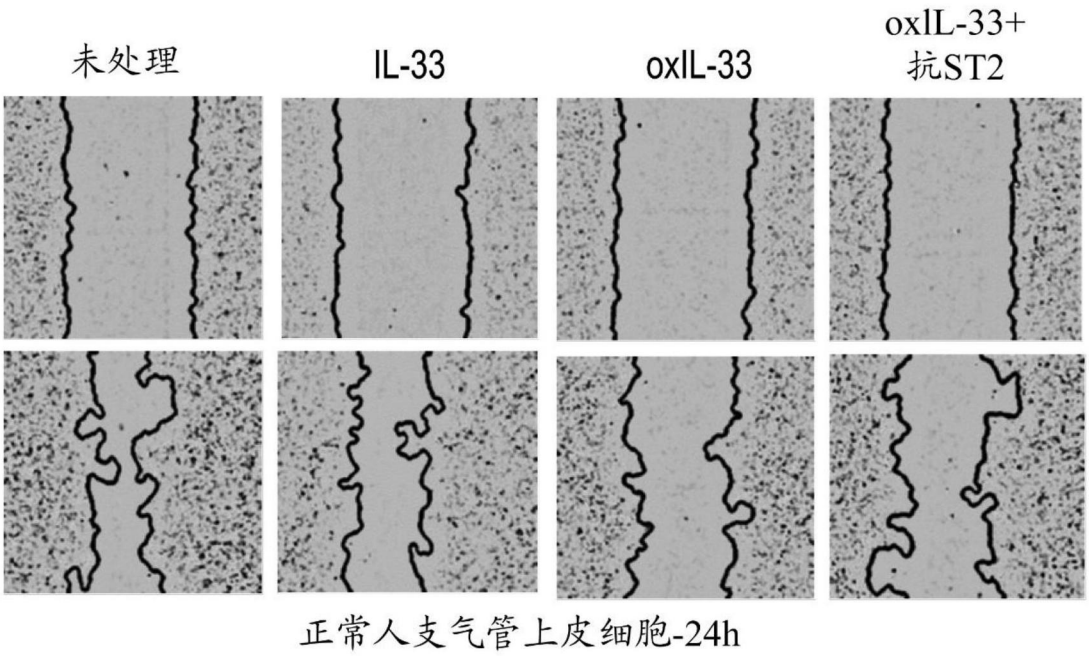

未处理
IL-33
oxIL-33
oxIL-33+
抗ST2
正常人支气管上皮细胞-24h

图7A

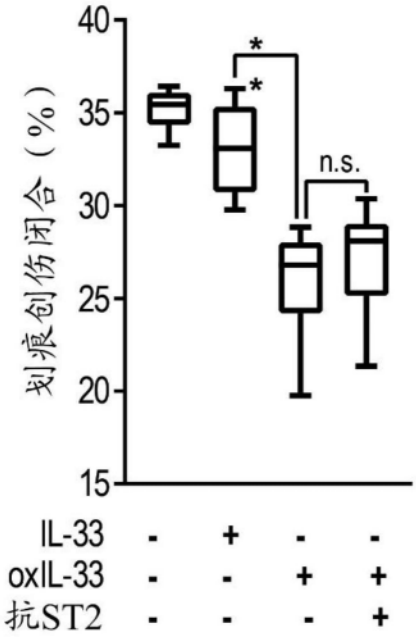

划痕创伤闭合（%）
40
35
30
25
20
15
*
*
n.s.
IL-33 - + - -
oxIL-33 - - + +
抗ST2 - - - +

图7B

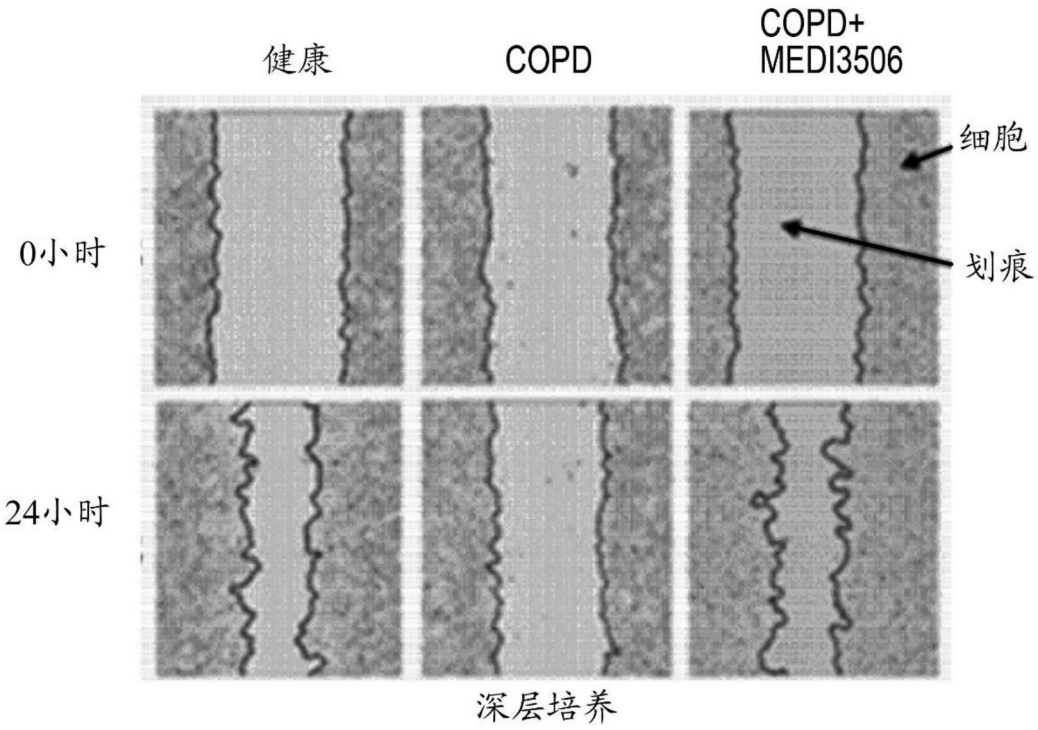

健康
COPD
COPD+
MEDI3506
细胞
划痕
0小时
24小时
深层培养

图8

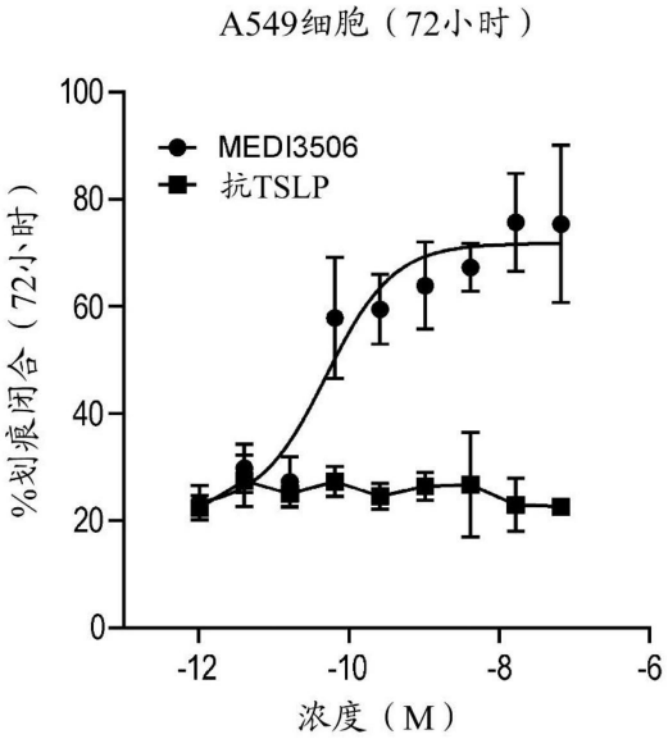

A549细胞（72小时）
MEDI3506
抗TSLP
%划痕闭合（72小时）
100
80
60
40
20
0
-12
-10
-8
-6
浓度（M）

图9

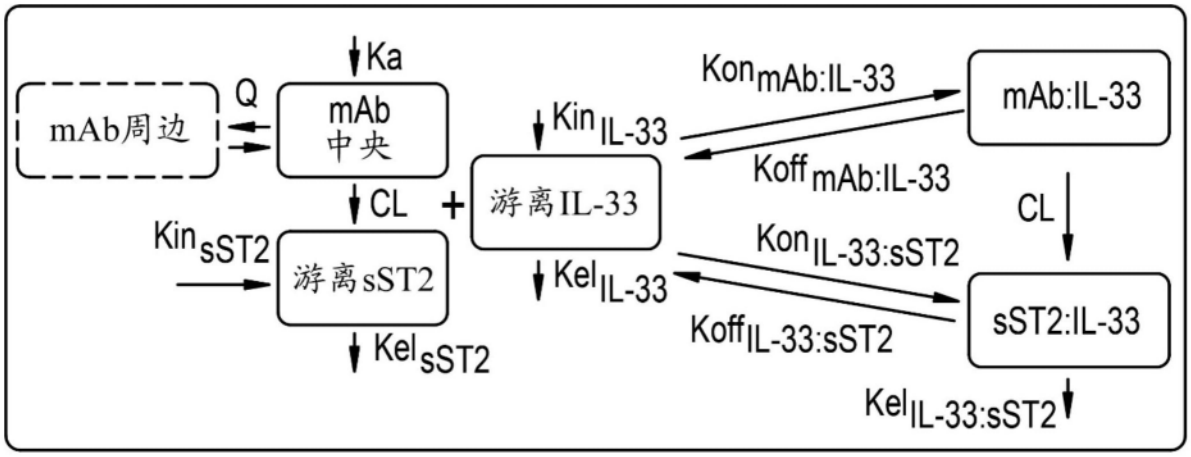

Ka
Q
mAb周边
mAb
中央
CL
Kin sST2
游离sST2
Kel sST2
Kin IL-33
游离IL-33
Kel IL-33
Kon mAb:IL-33
Koff mAb:IL-33
mAb:IL-33
CL
Kon IL-33:sST2
Koff IL-33:sST2
sST2:IL-33
Kel IL-33:sST2

图10

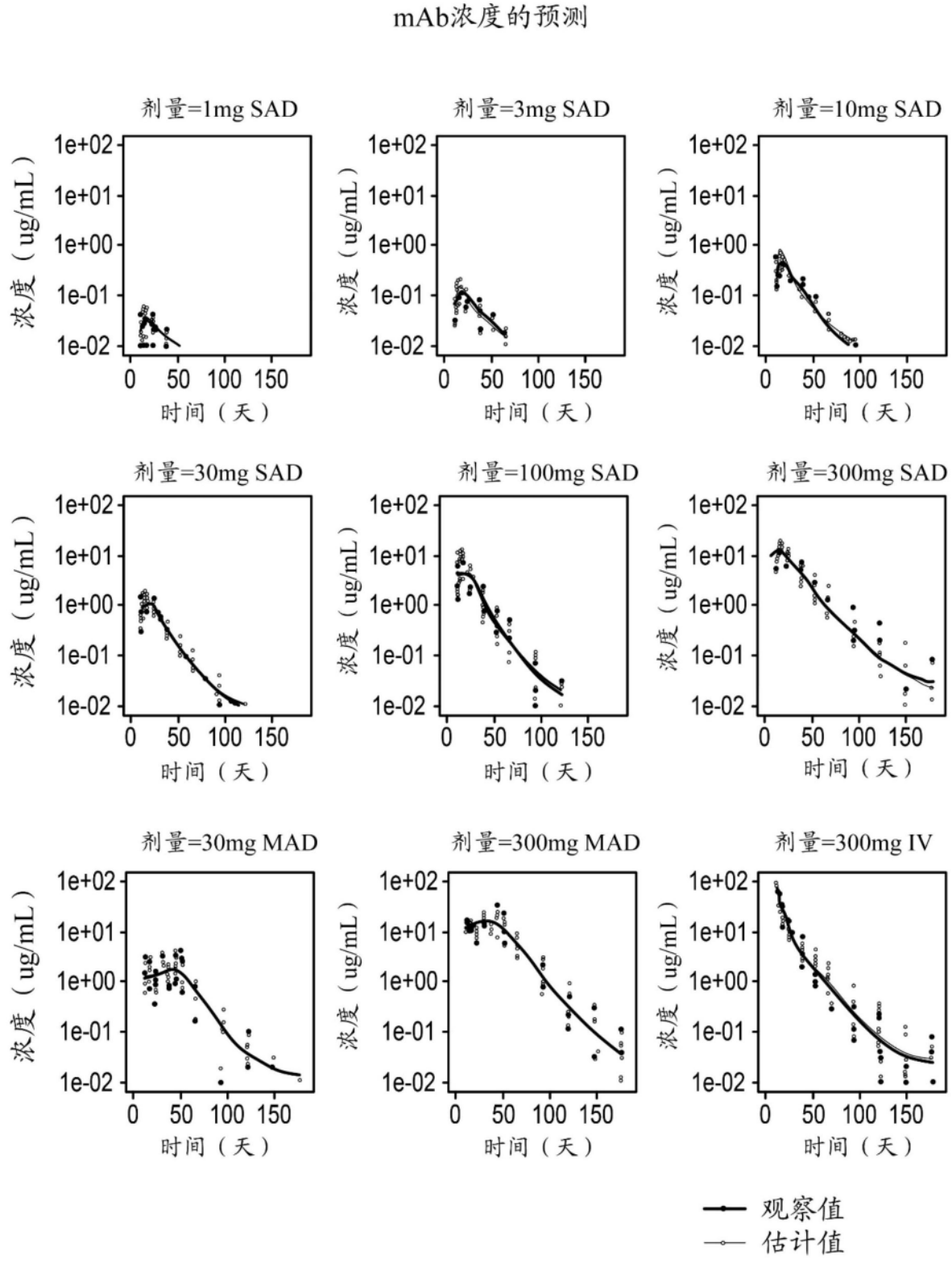

mAb浓度的预测
剂量=1mg SAD
剂量=3mg SAD
剂量=10mg SAD
剂量=30mg SAD
剂量=100mg SAD
剂量=300mg SAD
剂量=30mg MAD
剂量=300mg MAD
剂量=300mg IV
浓度（ug/mL）
1e+02
1e+01
1e+00
1e-01
1e-02
0 50 100 150
时间（天）
观察值
估计值

图11

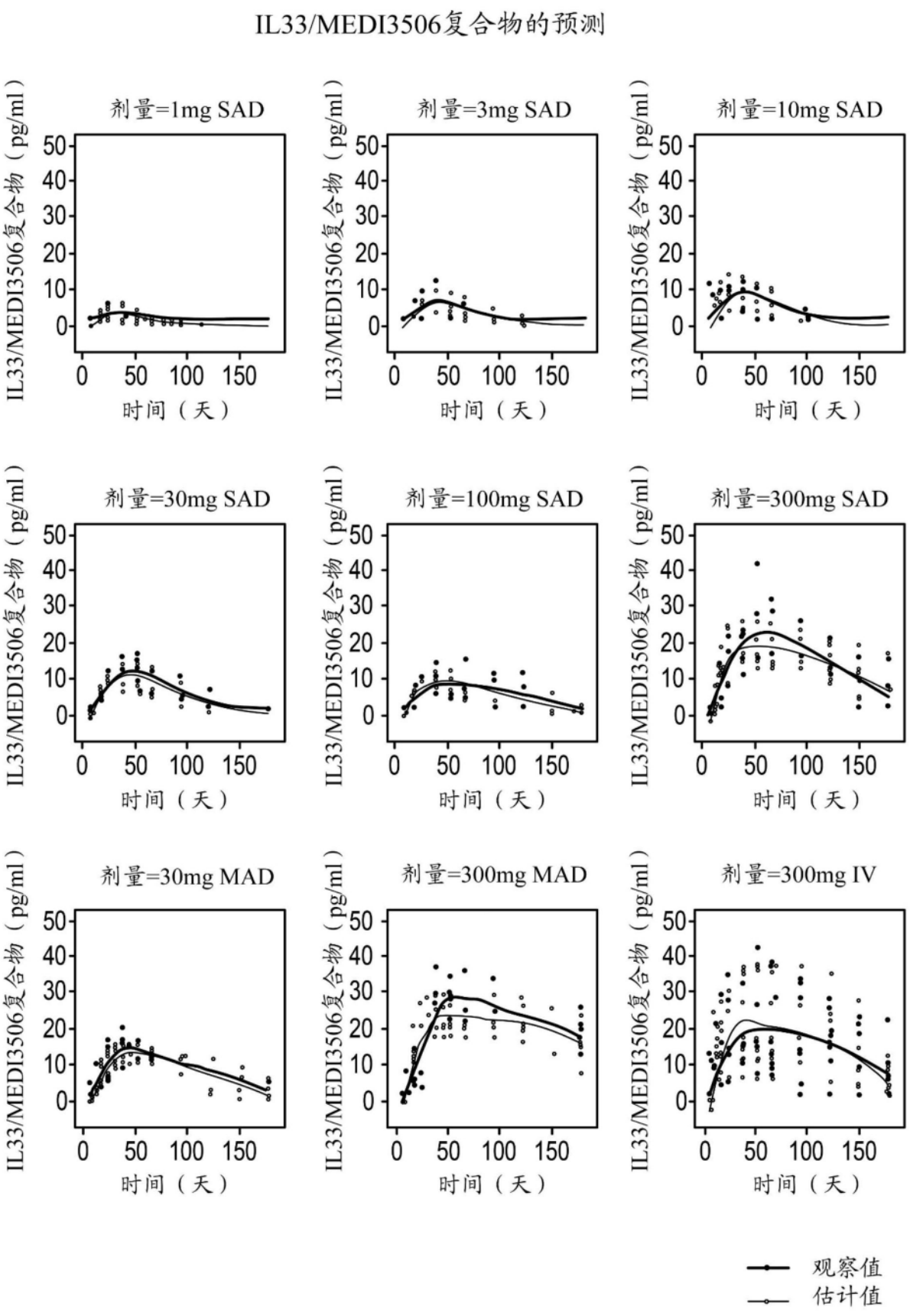

IL33/MEDI3506复合物的预测
剂量=1mg SAD
剂量=3mg SAD
剂量=10mg SAD
剂量=30mg SAD
剂量=100mg SAD
剂量=300mg SAD
剂量=30mg MAD
剂量=300mg MAD
剂量=300mg IV
IL33/MEDI3506复合物（pg/ml）
时间（天）
观察值
估计值

图12

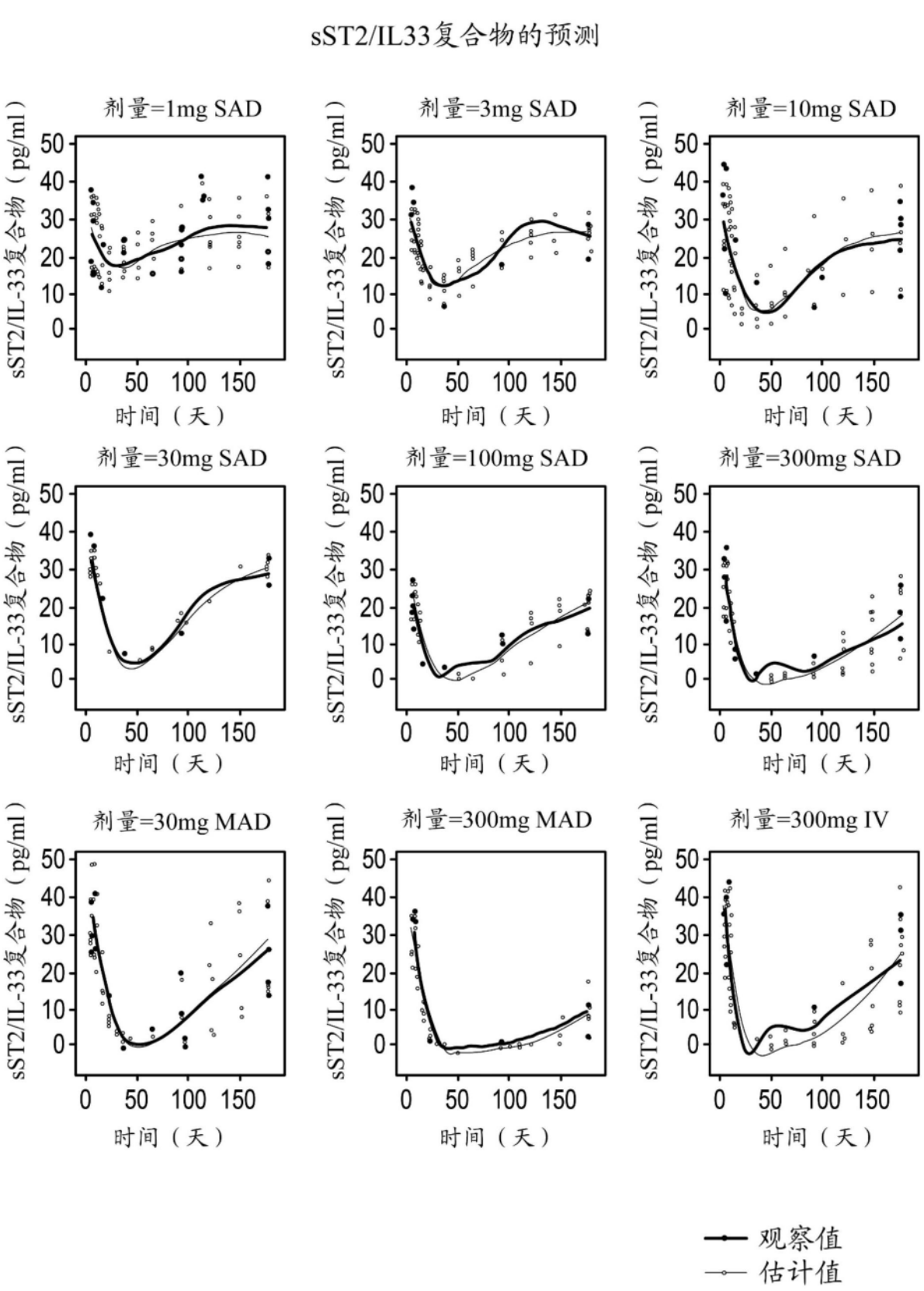

sST2/IL33复合物的预测
剂量=1mg SAD
剂量=3mg SAD
剂量=10mg SAD
剂量=30mg SAD
剂量=100mg SAD
剂量=300mg SAD
剂量=30mg MAD
剂量=300mg MAD
剂量=300mg IV
sST2/IL-33复合物（pg/ml）
时间（天）
观察值
估计值

图13

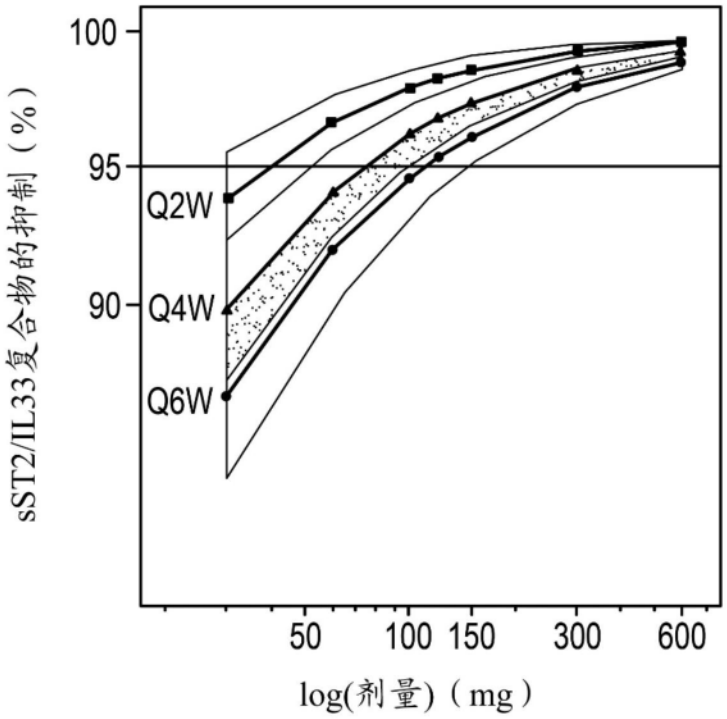

100
95
90
Q2W
Q4W
Q6W
sST2/IL33复合物的抑制（%）
50
100
150
300
600
log(剂量)（mg）

图14

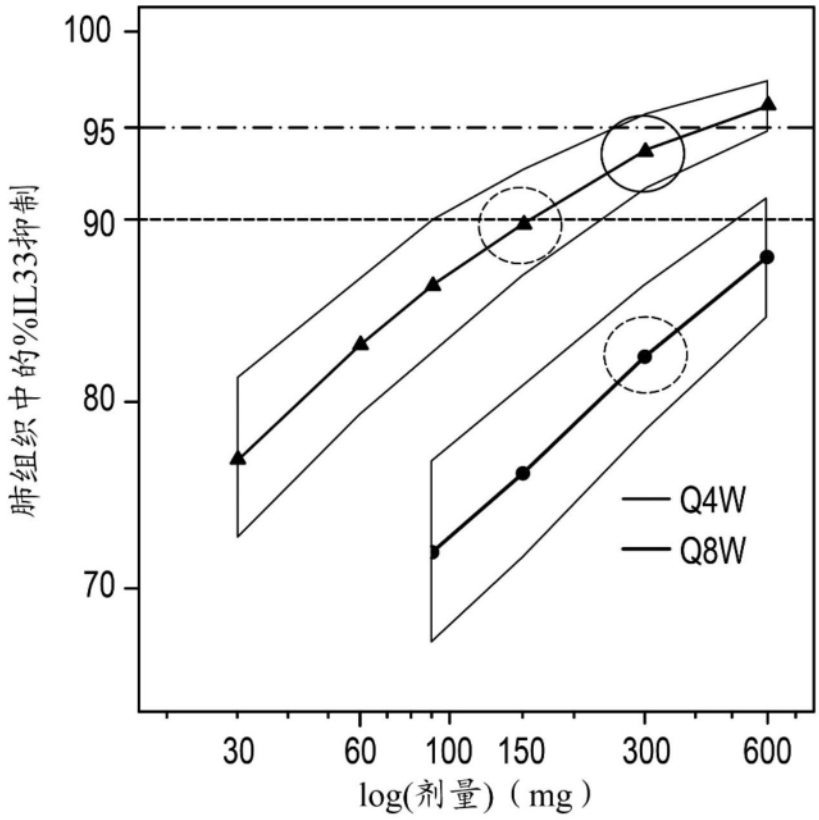

100
95
90
80
70
肺组织中的%IL33抑制
Q4W
Q8W
30
60
100
150
300
600
log(剂量)（mg）

图15

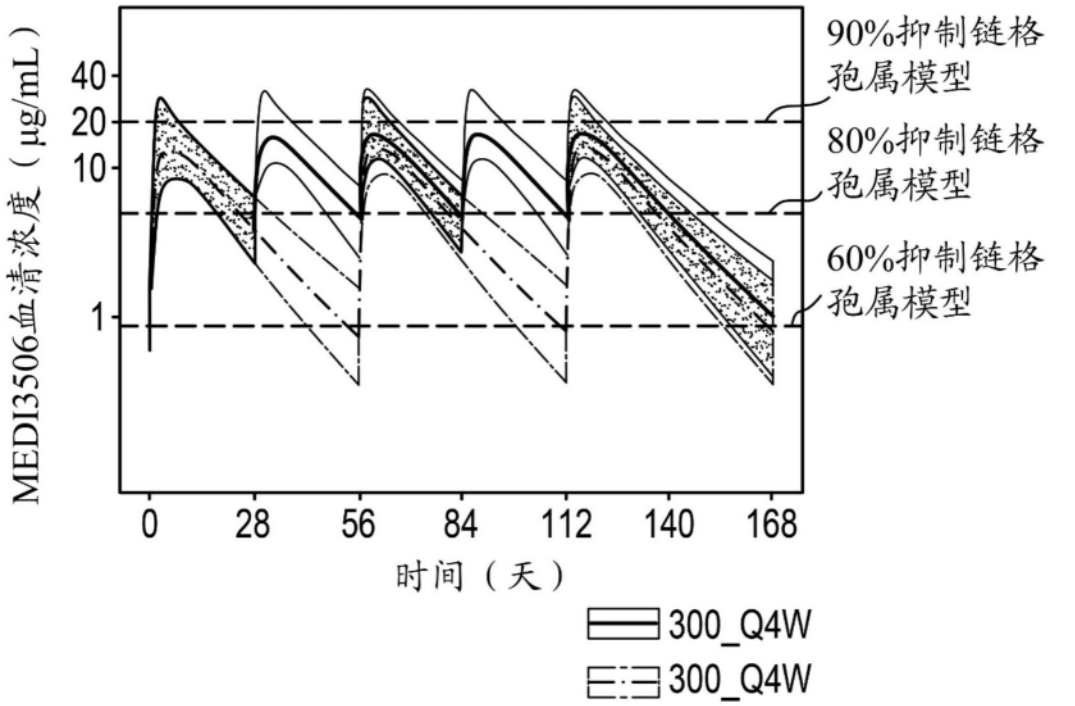

MEDI3506血清浓度（μg/mL）
40
20
10
1
0
28
56
84
112
140
168
时间（天）
90%抑制链格孢属模型
80%抑制链格孢属模型
60%抑制链格孢属模型
300_Q4W
300_Q4W

图16

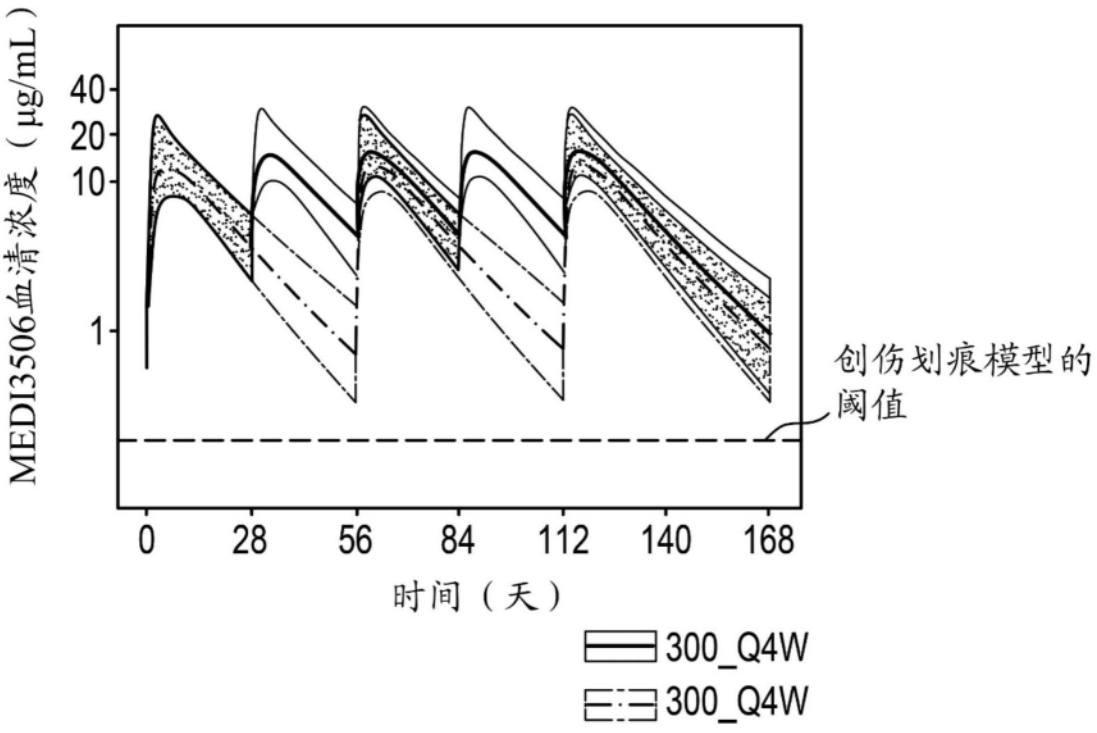

MEDI3506血清浓度（μg/mL）
40
20
10
1
0
28
56
84
112
140
168
时间（天）
创伤划痕模型的阈值
300_Q4W
300_Q4W

图17

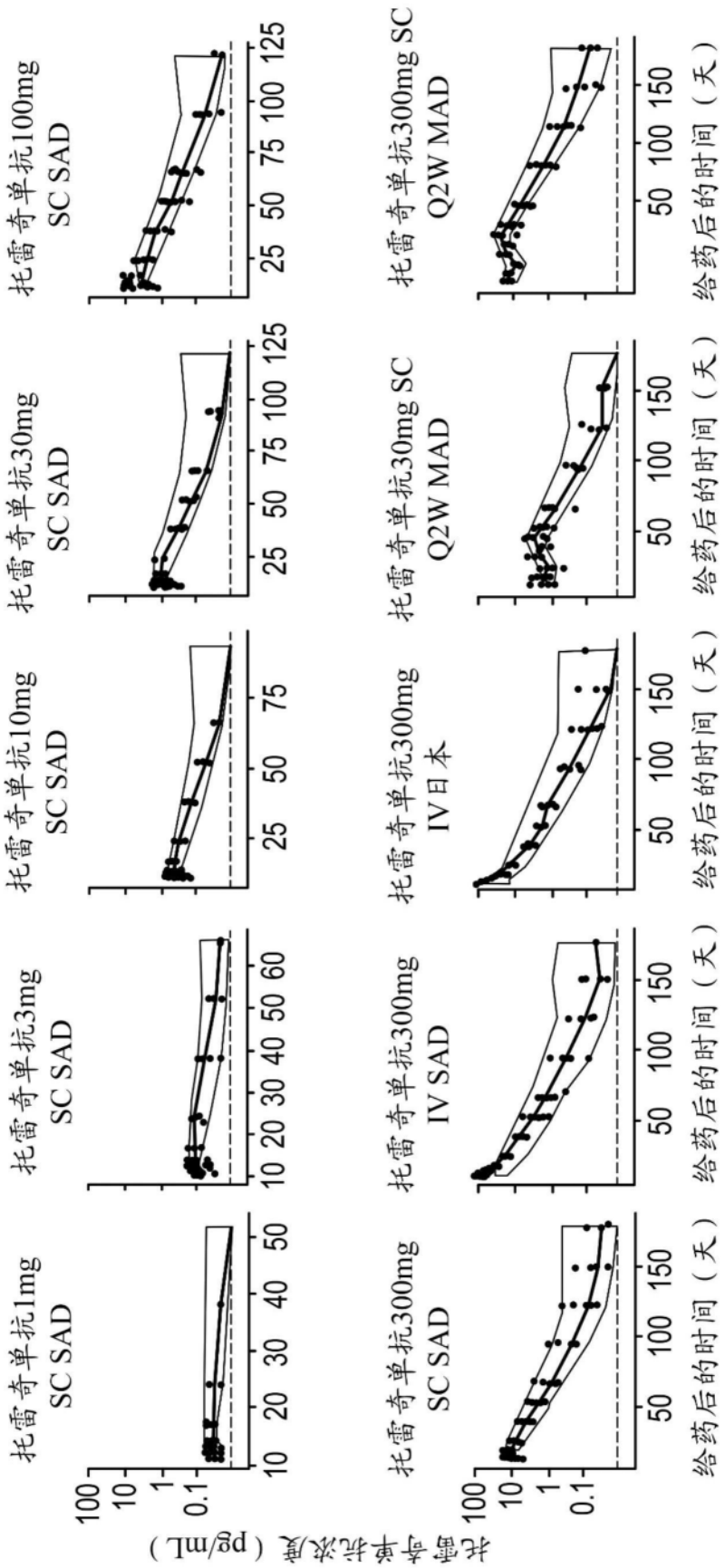

托雷奇单抗1mg SC SAD
托雷奇单抗3mg SC SAD
托雷奇单抗10mg SC SAD
托雷奇单抗30mg SC SAD
托雷奇单抗100mg SC SAD
托雷奇单抗300mg SC Q2W MAD
托雷奇单抗30mg SC Q2W MAD
托雷奇单抗300mg IV日本
托雷奇单抗300mg IV SAD
托雷奇单抗300mg SC SAD
药物单抗浓度（pg/mL）
给药后的时间（天）

图18

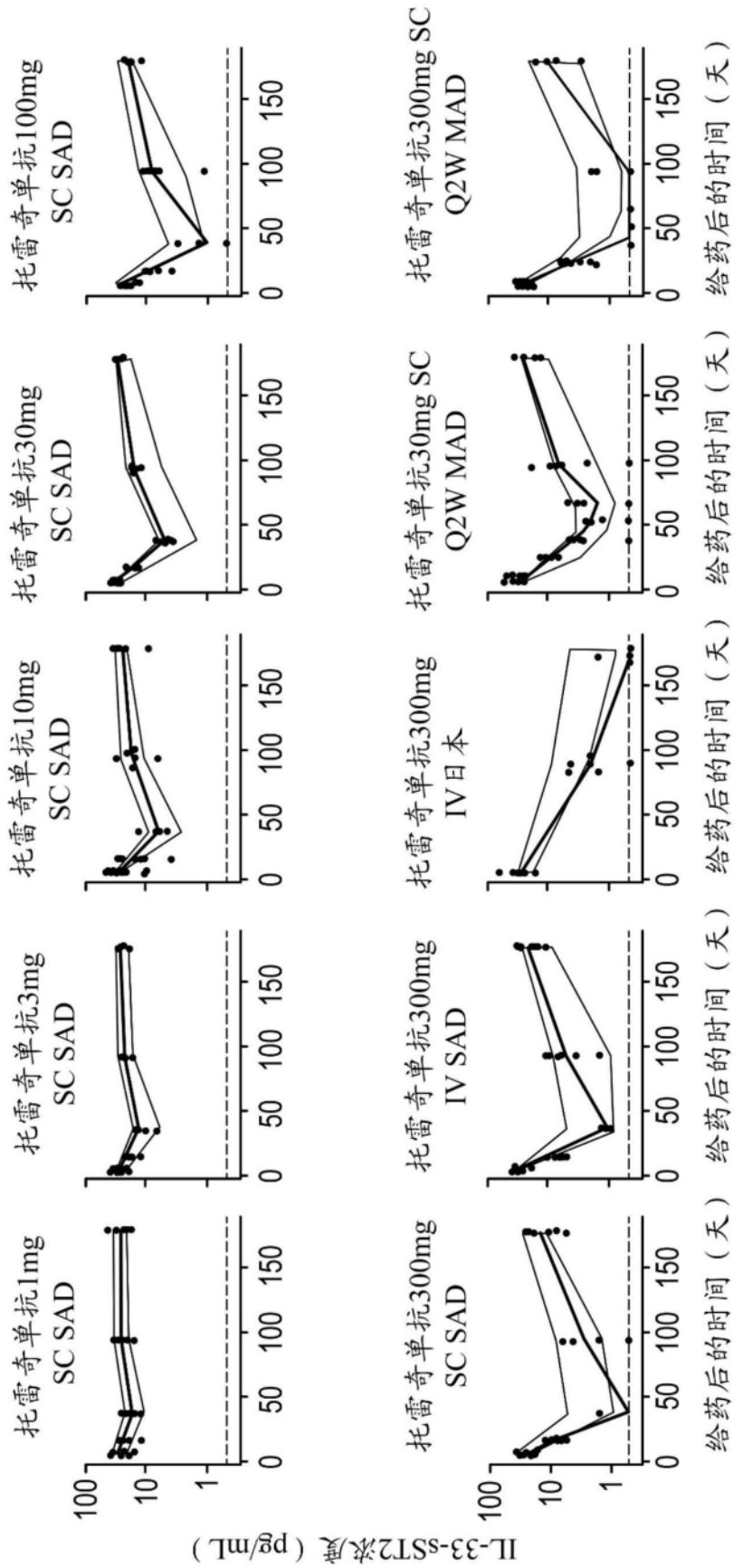

托雷奇单抗1mg SC SAD
托雷奇单抗3mg SC SAD
托雷奇单抗10mg SC SAD
托雷奇单抗30mg SC SAD
托雷奇单抗100mg SC SAD
托雷奇单抗300mg SC SAD
托雷奇单抗300mg IV SAD
托雷奇单抗300mg IV日本
托雷奇单抗30mg SC Q2W MAD
托雷奇单抗300mg SC Q2W MAD
IL-33-sST2浓度（pg/mL）
100
10
1
0 50 100 150
给药后的时间（天）

图19