

(19)



Евразийское
патентное
ведомство

(21) 202293283 (13) A1

(12) ОПИСАНИЕ ИЗОБРЕТЕНИЯ К ЕВРАЗИЙСКОЙ ЗАЯВКЕ

(43) Дата публикации заявки
2023.06.06(51) Int. Cl. A61K 31/506 (2006.01)
C07K 16/18 (2006.01)
A61P 7/00 (2006.01)(22) Дата подачи заявки
2021.05.11

(54) ПРИМЕНЕНИЕ ИНГИБИТОРОВ ФАКТОРА D СИСТЕМЫ КОМПЛЕМЕНТА ОТДЕЛЬНО ИЛИ В КОМБИНАЦИИ С АНТИТЕЛАМИ К C5 ДЛЯ ЛЕЧЕНИЯ ПАРОКСИЗМАЛЬНОЙ НОЧНОЙ ГЕМОГЛОБИУРИИ

(31) 63/023,415; 63/044,431

(72) Изобретатель:

(32) 2020.05.12; 2020.06.26

Хуан Минцзинь, Хью Джеймс, Подос

(33) US

Стивен, Пател Дхарабен, Геффнер

(86) PCT/US2021/031832

Майкл (US)

(87) WO 2021/231470 2021.11.18

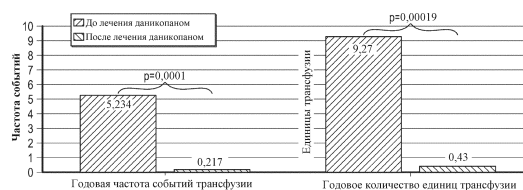
(74) Представитель:

(71) Заявитель:

Медведев В.Н. (RU)

АЛЕКСИОН ФАРМАСЬЮТИКАЛЗ,
ИНК. (US)

(57) Представлены способы лечения пароксизмальной ночной гемоглобинурии у субъекта, у которого ранее наблюдался ненадлежащий ответ на терапию антителом к C5, путем введения субъекту терапевтически эффективного количества ингибитора альтернативного пути системы комплемента (например, ингибитора, который ингибирует мишень, расположенную в пути передачи сигнала до компонента 5 системы комплемента (C5), такую как фактор D или компонент 3 системы комплемента (C3)). Также в данном документе представлены способы лечения PNH у субъекта-человека, предусматривающие введение субъекту ингибитора фактора D системы комплемента отдельно или в комбинации с антителом к C5 или его антигенсвязывающим фрагментом. В некоторых вариантах осуществления у пациента ранее наблюдался ненадлежащий ответ на терапию антителом к C5.



A1

202293283

202293283

A1

ОПИСАНИЕ ИЗОБРЕТЕНИЯ

2420-576366EA/061

ПРИМЕНЕНИЕ ИНГИБИТОРОВ ФАКТОРА D СИСТЕМЫ КОМПЛЕМЕНТА ОТДЕЛЬНО ИЛИ В КОМБИНАЦИИ С АНТИТЕЛАМИ К C5 ДЛЯ ЛЕЧЕНИЯ ПАРОКСИЗМАЛЬНОЙ НОЧНОЙ ГЕМОГЛОБИУРИИ ПЕРЕКРЕСТНАЯ ССЫЛКА НА РОДСТВЕННЫЕ ЗАЯВКИ

Настоящая заявка испрашивает приоритет и преимущество по предварительной заявке на патент США № 63/023415 (поданной 12 мая 2020 года) и предварительной заявке на патент США № 63/044431 (поданной 26 июня 2020 года), полное содержание которых включено в данный документ посредством ссылки.

ПЕРЕЧЕНЬ ПОСЛЕДОВАТЕЛЬНОСТЕЙ

Настоящая заявка содержит перечень последовательностей, который был подан в электронном виде в формате ASCII и включен в данный документ посредством ссылки во всей своей полноте. Упомянутая копия в формате ASCII, созданная 11 мая 2021 года, имеет название 0618_WO_SL.txt и размер 62966 байт.

Уровень техники

Система комплемента действует в сочетании с другими иммунологическими системами организма для защиты от проникновения клеточных и вирусных патогенов. Существует по меньшей мере 25 белков системы комплемента, которые встречаются в виде сложного набора белков плазмы крови и мембранных кофакторов. Белки плазмы крови составляют приблизительно 10% от глобулинов в сыворотке крови позвоночных. Компоненты системы комплемента осуществляют свою функцию иммунной защиты путем взаимодействий в ряде сложных, но точных событий ферментативного расщепления и связывания с мембраной. Получаемый в результате каскад системы комплемента приводит к образованию продуктов с опсонической, иммунорегуляторной и литической функцией. Краткое описание форм биологической активности, ассоциированных с активацией системы комплемента, представлено, например, в *The Merck Manual*, 16th Edition.

Тогда как правильно функционирующая система комплемента обеспечивает надежную защиту от инфекционных микроорганизмов, было показано, что ненадлежащие регуляция или активация путей системы комплемента вовлечены в патогенез различных нарушений, в том числе пароксизмальной ночной гемоглобинурии (PNH). PNH представляет собой патологическое состояние, при котором неконтролируемая активность системы комплемента приводит к системным осложнениям, в основном за счет внутрисосудистого гемолиза и активации тромбоцитов (см. *Socié G, et al., French Society of Haematology. Lancet. 1996;348(9027):573-577* и *Brodsky, R., Blood. 2014;124(18):2804-2811*). Стойкий внутрисосудистый гемолиз может быть спровоцирован различными стрессовыми воздействиями, такими как инфекция или физическая нагрузка, и это приводит к сокращению гладкой мускулатуры (свободный гемоглобин), хронической анемии и увеличенному риску развития тяжелой тромбоэмболии. Тромбоэмболия является наиболее частой причиной смертности у пациентов с PNH, а последствиями таких событий являются

легочная гипертензия и ишемическое поражение органов, таких как печень, почки, головной мозг и кишечник (Hillmen, P., *et al.*, *Am. J. Hematol.* 2010;85(8):553-559). В связи с этими неблагоприятными патологическими процессами у пациентов с PNH снижается качество жизни (QoL), что может включать изнуряющую усталость, хроническую боль, нарушение физической функции, одышку, боль в животе, эректильную дисфункцию, потребность в антикоагулянтах, трансфузиях крови и, в некоторых случаях, потребность в диализе (Weitz, IC., *et al.*, *Thromb Res.* 2012;130(3):361-368).

Пациенты с PNH подвержены риску значительной заболеваемости и смертности. Соответственно, целью настоящего изобретения является создание усовершенствованных способов лечения пациентов с PNH.

Сущность изобретения

Настоящее изобретение отчасти относится к открытию того факта, что пациенты с PNH, у которых возникает ненадлежащий ответ на терапию антителом к C5 или ответ вовсе не возникает, получают благоприятный эффект от лечения альтернативным ингибитором компонента системы комплемента, таким как ингибитор фактора D (FD) или ингибитор C3. В частности, у пациентов с PNH с трансфузионной зависимостью на экулизумабе, принимающих ингибитор FD (даникопан) для перорального применения в дополнение к их обычному режиму приема экулизумаба, наблюдалось улучшение клинических результатов, о чем свидетельствовало увеличение уровня гемоглобина (Hgb), улучшение баллов по шкале функциональной оценки терапии хронических заболеваний (FACIT) для показателя утомляемости, снижение потребности в трансфузии и улучшение других параметров PNH. Из данных видно, что блокирование FD с помощью ингибиторов FD, таких как даникопан, обеспечивает дополнительный благоприятный эффект у пациентов с PNH, которые находятся на основной терапии ингибиторами C5, такой как, например, терапия антителом к C5 с использованием экулизумаба (SOLIRIS®). Данный дополнительный благоприятный эффект, вероятно, связан с предупреждением C3-опосредованного внеклеточного гемолиза (EVH) в дополнение к контролю внутрисосудистого гемолиза (IVH).

В данном документе представлены способы лечения пароксизмальной ночной гемоглобинурии (PNH) у субъекта, у которого ранее наблюдался ненадлежащий ответ на ингибиторы C5, например терапию антителом к C5, путем введения субъекту терапевтически эффективного количества ингибитора альтернативного компонента альтернативного пути (AP). В некоторых вариантах осуществления ингибитор альтернативного компонента AP представляет собой ингибитор, который ингибирует мишень, расположенную в пути передачи сигнала до компонента 5 системы комплемента (C5), такую как фактор D или компонент 3 системы комплемента (C3). В некоторых вариантах осуществления субъект с PNH характеризуется наличием внесосудистого гемолиза (EVH).

В некоторых вариантах осуществления лечение приводит у субъекта к снижению одного или нескольких из следующего: (а) постоянный внесосудистый гемолиз (EVH); (б) анемия и/или (с) трансфузионная зависимость. В некоторых вариантах осуществления

лечение приводит к улучшению балла по шкале FACIT для показателя утомляемости. В некоторых вариантах осуществления после лечения у субъекта с PNH с ненадлежащим ответом сохраняется или улучшается контроль МАС-опосредованного внутрисосудистого гемолиза.

В некоторых вариантах осуществления ненадлежащий ответ на терапию антителом к C5 связан

с фармакокинетическим (PK) аспектом, например (a) неэффективным ингибированием расщепления C5 у субъекта; (b) низкой дозой антитела к C5 и/или его низкими уровнями в плазме крови субъекта; (c) усиленным клиренсом антитела к C5 у субъекта; и/или (d) непереносимостью антитела к C5 у субъекта, что приводит к введению сниженной дозы антитела к C5, предпочтительно где непереносимость антитела к C5 предусматривает утомляемость и боль после инфузии. В некоторых вариантах осуществления ненадлежащий ответ на терапию антителом к C5 связан с фармакодинамическим (PD) аспектом, например со следующим: (a) полиморфизмом CR1; (b) внесосудистым гемолизом (EVH), например, путем опсонизации клеток крови, выживших после внутрисосудистого гемолиза (IVH); и/или (c) ослабленным эффектом активности антитела к C5 в результате воздействия фрагментов C3. В некоторых вариантах осуществления ненадлежащий ответ на терапию антителом к C5 связан с одним или несколькими PK и PD аспектами.

Также в данном документе представлены способы лечения PNH у пациента-человека, предусматривающие введение пациенту ингибитора фактора D системы комплемента (CFD) отдельно или в комбинации с антителом к C5 или его антигенсвязывающим фрагментом. В некоторых вариантах осуществления ингибитор CFD и/или антитело к C5 или его антигенсвязывающий фрагмент вводят (или они предназначены для введения) в соответствии с конкретным клиническим режимом введения доз (например, при определенном количестве дозы и в соответствии с конкретной схемой введения доз). В некоторых вариантах осуществления субъект с PNH характеризуется наличием внесосудистого гемолиза (EVH). В некоторых вариантах осуществления настоящее изобретение относится к способу лечения клинически выраженного внесосудистого гемолиза (EVH) у пациента (например, пациента-человека), страдающего пароксизмальной ночной гемоглобинурией (PNH). В частности, варианты осуществления настоящего изобретения относятся к лечению EVH у пациента с PNH, который ранее был подвергнут лечению ингибитором C5, таким как антитело к C5 (например, терапии экулизумабом или равулизумабом), предусматривающему введение пациенту терапевтически эффективного количества модулятора (например, ингибитора) альтернативного компонента альтернативного пути (AP) системы комплемента. В некоторых вариантах осуществления модулятор альтернативного компонента AP системы комплемента включает ингибитор мишени, расположенной в пути передачи сигнала до компонента 5 системы комплемента (C5), такой как ингибитор фактора D (FD) или компонента 3 системы комплемента (C3), в частности ингибитор фактора D.

В некоторых вариантах осуществления терапевтических способов, указанных выше или далее, настоящее изобретение относится к способу(способам) лечения EVH у пациента с PNH, который ранее был подвергнут лечению ингибитором C5, например терапии антителом к C5, предусматривающему(предусматривающим) введение субъекту терапевтически эффективного количества ингибитора фактора D, например даникопана. В некоторых вариантах осуществления терапевтически эффективное количество даникопана вводят в виде дозы 600 мг в день.

В некоторых вариантах осуществления терапевтических способов, указанных выше или далее, клинически выраженный EVH предусматривает следующее: (a) анемию (например, Hgb $\leq 9,5$ г/дл) с абсолютным количеством ретикулоцитов $\geq 120 \times 10^9$ /л; и/или (b) по меньшей мере 1 трансфузию массы RBC или цельной крови в течение 6 месяцев до начала терапии ингибитором альтернативного компонента AP системы комплемента, например до начала терапии ингибитором FD, таким как даникопан.

В некоторых вариантах осуществления терапевтических способов, указанных выше или далее, введение альтернативного компонента AP системы комплемента, например ингибитора фактора D, такого как даникопан, приводит к устранению потребности в трансфузии (ТА) у пациента с PNH с клинически выраженным EVH.

В некоторых вариантах осуществления терапевтических способов, указанных выше или далее, введение альтернативного компонента AP-пути системы комплемента, например ингибитора фактора D, такого как даникопан, приводит к тому, что пациенты с PNH с клинически выраженным EVH освобождаются от потребности в трансфузии pRBC, например потребности в том, чтобы пациент с PNH подвергался трансфузии pRBC, когда пациент характеризуется наличием следующего: (1) показатель гемоглобина составляет менее 6 г/дл, независимо от наличия клинических признаков или симптомов PNH; или (2) показатель гемоглобина составляет менее 9 г/дл при наличии признаков или симптомов PNH достаточной степени тяжести для обоснования необходимости трансфузии.

В некоторых вариантах осуществления терапевтических способов, указанных выше или далее, пациента с PNH с клинически выраженным EVH лечат антителом к C5 вместе с терапевтически эффективным количеством ингибитора альтернативного компонента AP системы комплемента, например экулизумаба или равулизумаба (в качестве антитела к C5) вместе с ингибитором FD, таким как даникопан. В некоторых вариантах осуществления пациента лечат отдельно ингибитором FD, например отдельно даникопаном.

В некоторых вариантах осуществления терапевтических способов, указанных выше или далее, пациента с PNH с клинически выраженным EVH лечат антителом к C5, например экулизумабом (SOLIRIS®) или равулизумабом (ULTOMIRIS®), в соответствии со стандартной дозировкой и/или схемой введения доз для антитела к C5 при терапии PNH перед лечением ингибитором альтернативного компонента AP системы комплемента, например лечением ингибитором фактора D, таким как даникопан, и впоследствии после этого лечат тем же антителом к C5.

В некоторых вариантах осуществления настоящего изобретение относится к

применению эффективного количества модулятора (например, ингибитора) альтернативного компонента альтернативного пути (AP) системы комплемента для лечения клинически выраженного EVH у пациента, например пациента-человека, страдающего PNH. В частности, варианты осуществления настоящего изобретения относятся к применению эффективного количества ингибитора мишени, расположенной в пути передачи сигнала до C5 (такого как ингибитор FD или C3; в частности ингибитор FD) при лечении EVH у пациента с PNH, который ранее был подвергнут лечению ингибитором C5, таким как антитело к C5 (например, терапии экулизумабом или равулизумабом). В конкретных вариантах осуществления настоящее изобретение относится к применению эффективного количества даникопана, например пероральной дозы 600 мг в сутки, в лечении пациента с PNH с клинически выраженным EVH, где пациент ранее был подвергнут лечению экулизумабом или равулизумабом.

В одном варианте осуществления представлен способ лечения PNH у субъекта, при этом способ предусматривает введение субъекту терапевтически эффективного количества ингибитора фактора D системы комплемента (CFD) в комбинации с терапевтически эффективным количеством антитела к C5 или его антигенсвязывающего фрагмента,

где у субъекта после 12 и/или 24 недель лечения ингибитором CFD наблюдается одно или несколько из следующих клинических улучшений:

(a) увеличение уровня гемоглобина на 2,0 г/дл или больше по сравнению с исходным уровнем гемоглобина у субъекта;

(b) трансфузионная независимость и/или

(c) увеличение балла по шкале FACIT для показателя утомляемости на 10 единиц или больше (например, 10, 11, 12) по сравнению с исходным баллом по шкале FACIT для показателя утомляемости у субъекта.

В другом варианте осуществления представлен способ лечения PNH у субъекта, у которого ранее наблюдался ненадлежащий ответ на терапию антителом к C5, при этом способ предусматривает

введение субъекту терапевтически эффективного количества ингибитора фактора D системы комплемента (CFD),

при этом ненадлежащий ответ у субъекта представлял собой трансфузионную зависимость и/или анемию; и

при этом у субъекта после 12 и/или 24 недель лечения ингибитором CFD наблюдается одно или несколько из следующих клинических улучшений:

(a) увеличение уровня гемоглобина на 2,0 г/дл или больше по сравнению с исходным уровнем гемоглобина у субъекта;

(b) трансфузионная независимость и/или

(c) увеличение балла по шкале FACIT для показателя утомляемости на 10 единиц или больше (например, 10, 11, 12) по сравнению с исходным баллом по шкале FACIT для показателя утомляемости у субъекта.

В другом варианте осуществления представлен способ лечения PNH у субъекта, у

которого ранее наблюдался ненадлежащий ответ на терапию антителом к C5, при этом способ предусматривает

введение субъекту терапевтически эффективного количества ингибитора фактора D системы комплемента (CFD) в комбинации с терапевтически эффективным количеством антитела к C5 или его антигенсвязывающего фрагмента,

при этом ненадлежащий ответ у субъекта представлял собой трансфузионную зависимость и/или анемию; и

при этом у субъекта после 12 и/или 24 недель лечения ингибитором CFD наблюдается одно или несколько из следующих клинических улучшений:

(а) увеличение уровня гемоглобина на 2,0 г/дл или больше по сравнению с исходным уровнем гемоглобина у субъекта;

(b) трансфузионная независимость и/или

(с) увеличение балла по шкале FACIT для показателя утомляемости на 10 единиц или больше (например, 10, 11, 12) по сравнению с исходным баллом по шкале FACIT для показателя утомляемости у субъекта.

В некоторых вариантах осуществления способы дополнительно предусматривают определение у субъекта уровня гемоглобина, трансфузионного статуса и/или балла по шкале FACIT для показателя утомляемости на исходном уровне и после 12 и/или 24 недель лечения, где (а) увеличение уровня гемоглобина на 2,0 г/дл или больше по сравнению с исходным уровнем гемоглобина у субъекта; (b) трансфузионная независимость и/или (с) увеличение балла по шкале FACIT для показателя утомляемости на 10 единиц или больше (например, 10, 11, 12) по сравнению с исходным баллом по шкале FACIT для показателя утомляемости у субъекта свидетельствуют об осуществлении лечения.

В некоторых вариантах осуществления способы предусматривают лечение субъекта с PNH, у которого ранее наблюдался ненадлежащий ответ на терапию антителом к C5 (например, SOLIRIS®, ULTOMIRIS®, антителом 7086, антителом 8110, антителом 305LO5, антителом SKY59 или антителом REGN3918). В некоторых вариантах осуществления у субъекта с PNH ранее наблюдался ненадлежащий ответ на SOLIRIS®. В некоторых вариантах осуществления у субъекта с PNH ранее наблюдался ненадлежащий ответ на SOLIRIS® в одобренной или более высокой дозе в течение ≥ 24 недель (например, 24, 25, 26, 27, 28, 29, 30, 31, 32, 33, 34, 35, 36, 37, 38, 39, 40 и больше недель) без изменения режима в течение ≤ 8 недель. В некоторых вариантах осуществления у субъекта с PNH ранее наблюдался ненадлежащий ответ на ULTOMIRIS®.

В некоторых вариантах осуществления ненадлежащий ответ у субъекта представлял собой трансфузионную зависимость (например, 1 или больше трансфузий эритроцитов (RBC) за 12 или меньше недель до скрининга). В некоторых вариантах осуществления ненадлежащий ответ у субъекта представлял собой анемию (например, уровень гемоглобина менее 10 г/дл). В некоторых вариантах осуществления ненадлежащий ответ у субъекта представлял собой трансфузионную зависимость и анемию.

В некоторых вариантах осуществления после лечения в соответствии со способами,

описанными в данном документе, у субъекта наблюдается одно или несколько клинических улучшений. Например, в одном варианте осуществления у субъекта наблюдается увеличение уровня гемоглобина на 2,0 г/дл или больше после лечения по сравнению с исходным уровнем гемоглобина у субъекта. В других вариантах осуществления у субъекта наблюдается увеличение уровня гемоглобина на 2,0 г/дл или больше после 12, 13, 14, 15, 16, 17, 18, 19, 20, 21, 22, 23, 24, 25, 26, 27, 28, 29 или 30 недель лечения по сравнению с исходным уровнем гемоглобина у субъекта. В других вариантах осуществления у субъекта наблюдается увеличение уровня гемоглобина на 2,0 г/дл или больше после 24 недель лечения по сравнению с исходным уровнем гемоглобина у субъекта. В других вариантах осуществления после лечения у субъекта наблюдается трансфузионная независимость. В других вариантах осуществления у субъекта наблюдается трансфузионная независимость после 12, 13, 14, 15, 16, 17, 18, 19, 20, 21, 22, 23, 24, 25, 26, 27, 28, 29 или 30 недель лечения. В других вариантах осуществления у субъекта наблюдается трансфузионная независимость после 24 недель лечения. В других вариантах осуществления после лечения у субъекта наблюдается устранение потребности в трансфузии. В других вариантах осуществления у субъекта наблюдается устранение потребности в трансфузии после 12, 13, 14, 15, 16, 17, 18, 19, 20, 21, 22, 23, 24, 25, 26, 27, 28, 29 или 30 недель лечения. В других вариантах осуществления у субъекта наблюдается устранение потребности в трансфузии после 12 недель лечения. В других вариантах осуществления у субъекта наблюдается увеличение балла по шкале FACIT для показателя утомляемости на 10 единиц или больше (например, 10, 11, 12) после лечения по сравнению с исходным баллом по шкале FACIT для показателя утомляемости у субъекта. В других вариантах осуществления у субъекта наблюдается увеличение балла по шкале FACIT для показателя утомляемости на 11 единиц или больше после лечения по сравнению с исходным баллом по шкале FACIT для показателя утомляемости у субъекта. В других вариантах осуществления у субъекта наблюдается увеличение балла по шкале FACIT для показателя утомляемости на 10 единиц или больше после 12, 13, 14, 15, 16, 17, 18, 19, 20, 21, 22, 23, 24, 25, 26, 27, 28, 29 или 30 недель лечения. В других вариантах осуществления у субъекта наблюдается увеличение балла по шкале FACIT для показателя утомляемости на 11 единиц или больше после 12, 13, 14, 15, 16, 17, 18, 19, 20, 21, 22, 23, 24, 25, 26, 27, 28, 29 или 30 недель лечения. В других вариантах осуществления у субъекта наблюдается увеличение балла по шкале FACIT для показателя утомляемости на 10 единиц или больше после 12 недель лечения. В других вариантах осуществления у субъекта наблюдается увеличение балла по шкале FACIT для показателя утомляемости на 11 единиц или больше после 12 недель лечения. В других вариантах осуществления у субъекта наблюдается увеличение балла по шкале FACIT для показателя утомляемости на 10 единиц или больше после 24 недель лечения. В других вариантах осуществления у субъекта наблюдается увеличение балла по шкале FACIT для показателя утомляемости на 11 единиц или больше после 24 недель лечения.

В других вариантах осуществления у субъекта наблюдается увеличение уровня гемоглобина по сравнению с исходным уровнем гемоглобина у субъекта и трансфузионная

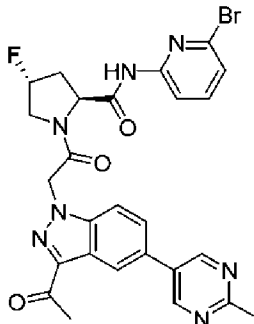
вариантах осуществления у субъекта наблюдается трансфузионная независимость и увеличение балла по шкале FACIT для показателя утомляемости на 11 единиц или больше после лечения (например, после 12, 13, 14, 15, 16, 17, 18, 19, 20, 21, 22, 23, 24, 25, 26, 27, 28, 29 или 30 недель лечения). В других вариантах осуществления у субъекта наблюдается трансфузионная независимость и увеличение балла по шкале FACIT для показателя утомляемости на 10 единиц или больше после 24 недель лечения. В других вариантах осуществления у субъекта наблюдается трансфузионная независимость и увеличение балла по шкале FACIT для показателя утомляемости на 11 единиц или больше после 24 недель лечения.

В других вариантах осуществления у субъекта наблюдается увеличение уровня гемоглобина на 2,0 г/дл по сравнению с исходным уровнем гемоглобина у субъекта, трансфузионная независимость или устранение потребности в трансфузии и увеличение балла по шкале FACIT для показателя утомляемости на 10 единиц или больше после лечения (например, после 12, 13, 14, 15, 16, 17, 18, 19, 20, 21, 22, 23, 24, 25, 26, 27, 28, 29 или 30 недель лечения). В других вариантах осуществления у субъекта наблюдается увеличение уровня гемоглобина на 2,0 г/дл по сравнению с исходным уровнем гемоглобина у субъекта, трансфузионная независимость или устранение потребности в трансфузии и увеличение балла по шкале FACIT для показателя утомляемости на 11 единиц или больше после лечения (например, после 12, 13, 14, 15, 16, 17, 18, 19, 20, 21, 22, 23, 24, 25, 26, 27, 28, 29 или 30 недель лечения). В других вариантах осуществления у субъекта наблюдается увеличение уровня гемоглобина на 2,0 г/дл по сравнению с исходным уровнем гемоглобина у субъекта, трансфузионная независимость или устранение потребности в трансфузии и увеличение балла по шкале FACIT для показателя утомляемости на 10 единиц или больше после 24 недель лечения. В других вариантах осуществления у субъекта наблюдается увеличение уровня гемоглобина на 2,0 г/дл по сравнению с исходным уровнем гемоглобина у субъекта, трансфузионная независимость или трансфузионная независимость и увеличение балла по шкале FACIT для показателя утомляемости на 10 единиц или больше после 24 недель лечения. В других вариантах осуществления у субъекта наблюдается увеличение уровня гемоглобина на 2,0 г/дл по сравнению с исходным уровнем гемоглобина у субъекта, трансфузионная независимость или устранение потребности в трансфузии и увеличение балла по шкале FACIT для показателя утомляемости на 11 единиц или больше после 24 недель лечения.

В некоторых вариантах осуществления способ дополнительно предусматривает определение у субъекта уровня гемоглобина, трансфузионного статуса и/или балла по шкале FACIT для показателя утомляемости на исходном уровне и после 12 и/или 24 недель лечения, где (a) увеличение уровня гемоглобина на 2,0 г/дл или больше по сравнению с исходным уровнем гемоглобина у субъекта; (b) трансфузионная независимость и/или (c) увеличение балла по шкале FACIT для показателя утомляемости на 10 единиц или больше по сравнению с исходным баллом по шкале FACIT для показателя утомляемости у субъекта свидетельствуют об осуществлении лечения.

В описанных в данном документе способах можно применять любой подходящий ингибитор CFD. В некоторых вариантах осуществления ингибитор CFD представляет собой низкомолекулярный ингибитор, нуклеотид, пептид, белок, пептидомиметик, аптамер или любую другую молекулу, которая связывается с фактором D. В других вариантах

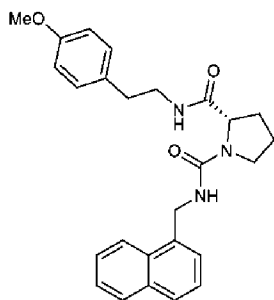
осуществления ингибитор CFD представляет собой нуклеотид, выбранный из группы, состоящей из ДНК, РНК, shRNA, miRNA, siRNA и антисмысловой ДНК. В других вариантах осуществления ингибитор CFD представляет собой антитело или его антигенсвязывающий фрагмент, которые связываются с фактором D. В других вариантах осуществления ингибитор CFD предусматривает



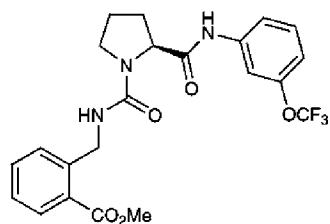
или его фармацевтически приемлемую соль.

Иллюстративным ингибитором CFD является даникопан.

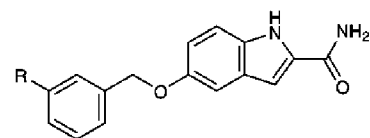
К другим иллюстративным ингибиторам CFD относятся соединения 1-7, представленные в работе Maibaum, J., *et al.* (*Nature Chemical Biology*, том 12, страницы 1105-1110 (2016)). Соответственно, в одном варианте осуществления ингибитор CFD предусматривает



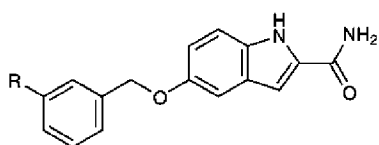
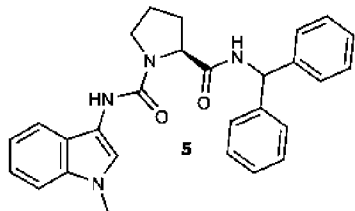
Соединение 1



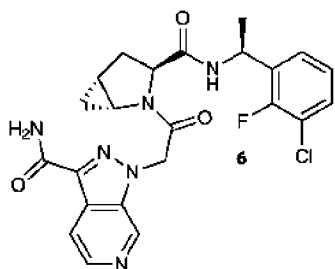
Соединение 2



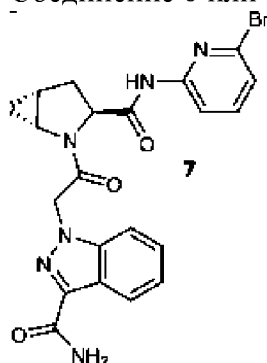
Соединение 3 (R=H)

Соединение 4 (R=CO₂H)

Соединение 5



Соединение 6 или



Соединение 7.

Другим иллюстративным ингибитором CFD является лампализумаб (также называемый "FCFD4 14S" и "aFD"), описанный в WO2015168468 и в патенте США № 10407510. К дополнительным иллюстративным ингибиторам CFD относятся антитела к фактору D, описанные в US20190359699, в том числе mAb 11-8A1, mAb 1F10-5 и их варианты, раскрытые в нем идеи и конкретные ингибиторы CFD, которые все явным образом включены в данный документ посредством ссылки.

Дополнительные иллюстративные ингибиторы CFD включают соединения с конденсированным бициклическим кольцом, описанные в патенте США № 6653340 (в том числе ингибитор CFD BCX1470 и соединения, раскрытые в примерах 1-20), а также конкретные ингибиторы CFD, описанные в US 20080269318, в том числе BCX-1470, WO2012/093101 (см., например, US 9085555), WO2014/002057, WO2014/009833 (см., например, US 9550755), WO2014/002051 (см. например, US 9815819), WO2014/002052, WO2014/002053, WO2014/002054, WO2014/002058 (см. например, US 9487483),

WO2014/002059 и WO2014/005150, идеи и ингибиторы CFD, раскрытые в них, которые все явным образом включены в данный документ посредством ссылки.

В описанных в данном документе способах можно применять любое подходящее антитело к C5 или его антигенсвязывающий фрагмент. В некоторых вариантах осуществления антитело к C5 или его антигенсвязывающий фрагмент представляют собой антитело человека, гуманизированное антитело, биспецифическое антитело, химерное антитело, Fab, Fab'2, ScFv, SMIP, Affibody®, нанотело или доменное антитело.

Иллюстративным антителом к C5 является SOLIRIS® (также известное как экулизумаб). SOLIRIS® представляет собой антитело к C5, содержащее тяжелые и легкие цепи, содержащие последовательности, представленные под SEQ ID NO: 10 и 11 соответственно, или его антигенсвязывающие фрагменты и варианты. В некоторых вариантах осуществления антитело к C5 содержит домены CDR1, CDR2 и CDR3 VH-области SOLIRIS®, содержащие последовательность, представленную под SEQ ID NO: 7, и домены CDR1, CDR2 и CDR3 VL-области SOLIRIS®, содержащие последовательность, представленную под SEQ ID NO: 8. В других вариантах осуществления антитело содержит домены CDR1, CDR2 и CDR3 тяжелой цепи, содержащие последовательности, представленные под SEQ ID NO: 1, 2 и 3 соответственно, и домены CDR1, CDR2 и CDR3 легкой цепи, содержащие последовательности, представленные под SEQ ID NO: 4, 5 и 6 соответственно. В других вариантах осуществления антитело содержит VH- и VL-области, содержащие аминокислотные последовательности, представленные под SEQ ID NO: 7 и SEQ ID NO: 8 соответственно.

Другим иллюстративным антителом к C5 является ULTOMIRIS® (равулизумаб), содержащее тяжелые и легкие цепи, содержащие последовательности, представленные под SEQ ID NO: 14 и 11 соответственно, или его антигенсвязывающие фрагменты и варианты. В других вариантах осуществления антитело содержит определяющие комплементарность области (CDR) или переменные области (VR) тяжелой и легкой цепей ULTOMIRIS®. Соответственно, в одном варианте осуществления антитело содержит домены CDR1, CDR2 и CDR3 переменной области тяжелой цепи (VH) ULTOMIRIS®, содержащие последовательность, представленную под SEQ ID NO: 12, и домены CDR1, CDR2 и CDR3 переменной области легкой цепи (VL) ULTOMIRIS®, содержащие последовательность, представленную под SEQ ID NO: 8. В других вариантах осуществления антитело содержит последовательности CDR1, CDR2 и CDR3 тяжелой цепи, представленные под SEQ ID NO: 19, 18 и 3 соответственно, и последовательности CDR1, CDR2 и CDR3 легкой цепи, представленные под SEQ ID NO: 4, 5 и 6 соответственно. В других вариантах осуществления антитело содержит VH- и VL-области, содержащие аминокислотные последовательности, представленные под SEQ ID NO: 12 и SEQ ID NO: 8 соответственно. В других вариантах осуществления антитело содержит константную область тяжелой цепи, последовательность которой представлена под SEQ ID NO: 13.

В других вариантах осуществления указанное антитело содержит вариант константной области Fc человека, который связывается с неонатальным Fc-рецептором

человека (FcRn), где вариант константной CH3-области Fc человека содержит замены Met429Leu и Asn435Ser по остаткам, соответствующим метионину 428 и аспарагину 434 нативной константной области Fc IgG человека, каждый из которых указан в соответствии с системой нумерации EU.

В других вариантах осуществления антитело содержит последовательности тяжелой цепи CDR1, CDR2 и CDR3, представленные под SEQ ID NO:19, 18 и 3 соответственно, и последовательности легкой цепи CDR1, CDR2 и CDR3, представленные под SEQ ID NO:4, 5 и 6 соответственно, и вариант константной области Fc человека, который связывается с неонатальным Fc-рецептором человека (FcRn), где вариант константной CH3-области Fc человека содержит замены Met429Leu и Asn435Ser по остаткам, соответствующим метионину 428 и аспарагину 434 нативной константной области Fc IgG человека, каждый из которых указан в соответствии с системой нумерации EU.

В других вариантах осуществления антитело к C5 содержит CDR или переменные области тяжелой и легкой цепей антитела BNJ421 (описанного в PCT/US2015/019225 и патенте США № 9079949). В других вариантах осуществления антитело к C5 содержит CDR или переменные области тяжелой и легкой цепей антитела 7086 (см. патенты США №№ 8241628 и 8883158). В некоторых вариантах осуществления антитело к C5 или его антигенсвязывающий фрагмент содержат домены CDR1, CDR2 и CDR3 тяжелой цепи, содержащие последовательности, представленные под SEQ ID NO: 21, 22 и 23 соответственно, и домены CDR1, CDR2 и CDR3 легкой цепи, содержащие последовательности, представленные под SEQ ID NO: 24, 25 и 26 соответственно. В некоторых вариантах осуществления антитело к C5 или его антигенсвязывающий фрагмент содержат переменную область тяжелой цепи, содержащую последовательность, представленную под SEQ ID NO:27, и переменную область легкой цепи, содержащую последовательность, представленную под SEQ ID NO:28.

В некоторых вариантах осуществления антитело к C5 содержит CDR или переменные области тяжелой и легкой цепей антитела 8110 (см. патенты США №№ 8241628 и 8883158). В некоторых вариантах осуществления антитело к C5 или его антигенсвязывающий фрагмент содержат домены CDR1, CDR2 и CDR3 тяжелой цепи, содержащие последовательности, представленные под SEQ ID NO: 29, 30 и 31 соответственно, и домены CDR1, CDR2 и CDR3 легкой цепи, содержащие последовательности, представленные под SEQ ID NO: 32, 33 и 34 соответственно. В некоторых вариантах осуществления антитело к C5 или его антигенсвязывающий фрагмент содержат переменную область тяжелой цепи, содержащую последовательность, представленную под SEQ ID NO:35, и переменную область легкой цепи, содержащую последовательность, представленную под SEQ ID NO:36.

В некоторых вариантах осуществления антитело к C5 содержит CDR или переменные области тяжелой и легкой цепей антитела 305LO5 (см. US2016/0176954A1). В некоторых вариантах осуществления антитело к C5 или его антигенсвязывающий фрагмент содержат домены CDR1, CDR2 и CDR3 тяжелой цепи, содержащие

последовательности, представленные под SEQ ID NO: 37, 38 и 39 соответственно, и домены CDR1, CDR2 и CDR3 легкой цепи, содержащие последовательности, представленные под SEQ ID NO: 40, 41 и 42 соответственно. В некоторых вариантах осуществления антитело к C5 или его антигенсвязывающий фрагмент содержат переменную область тяжелой цепи, содержащую последовательность, представленную под SEQ ID NO:43, и переменную область легкой цепи, содержащую последовательность, представленную под SEQ ID NO:44.

В некоторых вариантах осуществления антитело к C5 содержит CDR или переменные области тяжелой и легкой цепей антитела SKY59. В некоторых вариантах осуществления антитело к C5 или его антигенсвязывающий фрагмент содержат тяжелую цепь, содержащую последовательность, представленную под SEQ ID NO: 45, и легкую цепь, содержащую последовательность, представленную под SEQ ID NO: 46.

В некоторых вариантах осуществления антитело к C5 содержит переменные области тяжелой и легкой цепей или тяжелую и легкую цепи антитела REGN3918 (см. US20170355757). В некоторых вариантах осуществления антитело к C5 или его антигенсвязывающий фрагмент содержат последовательность переменной области тяжелой цепи, представленную под SEQ ID NO: 47, и переменную область легкой цепи, содержащую последовательность, представленную под SEQ ID NO: 48. В некоторых вариантах осуществления антитело к C5 или его антигенсвязывающий фрагмент содержат последовательность тяжелой цепи, представленную под SEQ ID NO: 49, и последовательность легкой цепи, представленную под SEQ ID NO: 50.

В других вариантах осуществления антитело конкурирует за связывание и/или связывается с тем же эпитопом на C5, что и любое из вышеупомянутых антител. В других вариантах осуществления антитело характеризуется по меньшей мере приблизительно 90% идентичностью аминокислотной последовательности переменной области с любым из вышеупомянутых антител (например, по меньшей мере приблизительно 90%, 95% или 99% идентичностью переменной области с последовательностью под SEQ ID NO:12 или SEQ ID NO:8).

В других вариантах осуществления антитело связывается с C5 человека при pH 7,4 и 25°C с аффинной константой диссоциации (K_D), которая находится в диапазоне $0,1 \text{ нМ} \leq K_D \leq 1 \text{ нМ}$. В других вариантах осуществления антитело связывается с C5 человека при pH 6,0 и 25°C с $K_D \geq 10 \text{ нМ}$. В еще одном варианте осуществления $[(K_D \text{ антитела или его антигенсвязывающего фрагмента в отношении C5 человека при pH 6,0 и при 25°C}) / (K_D \text{ антитела или его антигенсвязывающего фрагмента в отношении C5 человека при pH 7,4 и при 25°C})]$ антитела составляет более 25.

В некоторых вариантах осуществления ингибитор CFD (например, даникопан) вводят (или он предназначен для введения) в соответствии с конкретным клиническим режимом введения доз (например, при определенном количестве дозы и в соответствии с конкретной схемой введения доз). В некоторых вариантах осуществления ингибитор CFD вводят субъекту перорально. В некоторых вариантах осуществления ингибитор CFD вводят

субъекту перорально три раза в сутки (TID). В некоторых вариантах осуществления ингибитор CFD вводят субъекту перорально в дозе от приблизительно 50 мг до 300 мг. В некоторых вариантах осуществления ингибитор CFD вводят перорально в дозе приблизительно 100 мг, 110 мг, 120 мг, 130 мг, 140 мг, 150 мг, 160 мг, 170 мг, 180 мг, 190 мг, 200 мг, 210 мг, 220 мг, 230 мг, 240 мг, 250 мг, 260 мг, 270 мг, 280 мг, 290 мг или 300 мг. В некоторых вариантах осуществления ингибитор CFD вводят перорально в дозе приблизительно 100 мг. В некоторых вариантах осуществления ингибитор CFD вводят перорально в дозе приблизительно 100 мг TID. В некоторых вариантах осуществления ингибитор CFD вводят перорально в дозе приблизительно 150 мг. В некоторых вариантах осуществления ингибитор CFD вводят перорально в дозе приблизительно 150 мг TID. В некоторых вариантах осуществления ингибитор CFD вводят перорально в дозе приблизительно 200 мг. В некоторых вариантах осуществления ингибитор CFD вводят перорально в дозе приблизительно 200 мг TID.

В некоторых вариантах осуществления ингибитор CFD вводят в течение 4 недель или более (например, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 11, 12, 13, 14, 15, 16, 17, 18, 19, 20, 21, 22, 23, 24, 25, 26, 27, 28, 29, 30, 31, 32, 33, 34, 35, 36, 37, 38, 39, 40, 41, 42, 43, 44, 45, 46, 47, 48, 49, 50, 51, 52, 53, 54, 55, 56, 57, 58, 59 или 60 недель и более). В некоторых вариантах осуществления ингибитор CFD вводят в течение 24 недель. В некоторых вариантах осуществления ингибитор CFD вводят в течение 9 месяцев, 12 месяцев, 15 месяцев, 20 месяцев, 24 месяцев или дольше. В некоторых вариантах осуществления ингибитор CFD вводят в течение 1, 2, 3, 4, 5, 6 или более лет.

В некоторых вариантах осуществления антитело к C5 или его антигенсвязывающий фрагмент (например, SOLIRIS® или ULTOMIRIS®) вводят (или они предназначены для введения) в соответствии с конкретным клиническим режимом введения доз (например, при определенном количестве дозы и в соответствии с конкретной схемой введения доз). Антитела к C5 или их антигенсвязывающие фрагменты можно вводить пациенту любым подходящим способом. В некоторых вариантах осуществления антитело к C5 или его антигенсвязывающий фрагмент вводят субъекту внутривенно.

В некоторых вариантах осуществления доза антитела к C5 или его антигенсвязывающего фрагмента представляет собой фиксированную дозу. Например, в некоторых вариантах осуществления антитело к C5 или его антигенсвязывающий фрагмент вводят субъекту в дозе 600 мг раз в неделю. В некоторых вариантах осуществления антитело к C5 или его антигенсвязывающий фрагмент вводят субъекту в дозе 900 мг раз в две недели.

В некоторых вариантах осуществления антитело к C5 или его антигенсвязывающий фрагмент вводят субъекту в дозе 600 мг раз в неделю, обеспечивая введение четырех таких доз, после чего в дозе 900 мг в неделю 5, а затем в последующий период в дозе 900 мг раз в 2 недели. В некоторых вариантах осуществления SOLIRIS® вводят субъекту (например, взрослому субъекту) в дозе 600 мг раз в неделю, обеспечивая введение четырех таких доз, после чего в дозе 900 мг в неделю 5, а затем в последующий период в дозе 900 мг раз в 2

последующий период в дозе 300 мг раз в три недели.

В некоторых вариантах осуществления доза антитела к C5 или его антигенсвязывающего фрагмента зависит от веса пациента. В некоторых вариантах осуществления, например, 300 мг антитела к C5 или его антигенсвязывающего фрагмента вводят пациенту, вес которого составляет от 5 или больше до менее 10 кг. В некоторых вариантах осуществления 600 мг антитела к C5 или его антигенсвязывающего фрагмента вводят пациенту, вес которого составляет от 10 или больше до менее 20 кг. В некоторых вариантах осуществления 900 мг или 2100 мг антитела к C5 или его антигенсвязывающего фрагмента вводят пациенту, вес которого составляет от 20 или больше до менее 30 кг. В некоторых вариантах осуществления 1200 мг или 2700 мг антитела к C5 или его антигенсвязывающего фрагмента вводят пациенту, вес которого составляет от 30 или больше до менее 40 кг. В некоторых вариантах осуществления 2400 мг или 3000 мг антитела к C5 или его антигенсвязывающего фрагмента вводят пациенту, вес которого составляет от 40 или больше до менее 60 кг. В некоторых вариантах осуществления 2700 мг или 3300 мг антитела к C5 или его антигенсвязывающего фрагмента вводят пациенту, вес которого составляет от 60 или больше до менее 100 кг. В некоторых вариантах осуществления 3000 мг или 3600 мг антитела к C5 или его антигенсвязывающего фрагмента вводят пациенту, вес которого составляет 100 кг или больше. В определенных вариантах осуществления режимы введения доз корректируют для обеспечения оптимального требуемого ответа (например, эффективного ответа).

В некоторых вариантах осуществления антитело к C5 или его антигенсвязывающий фрагмент вводят:

(а) однократно в день 1 цикла введения в дозе 2400 мг пациенту, вес которого составляет от 40 или больше до менее 60 кг, 2700 мг пациенту, вес которого составляет от 60 или больше до менее 100 кг, или 3000 мг пациенту, вес которого составляет 100 кг или больше; и

(б) в день 15 цикла введения и в последующий период раз в восемь недель в дозе 3000 мг пациенту, вес которого составляет от 40 или больше до менее 60 кг, 3300 мг пациенту, вес которого составляет от 60 или больше до менее 100 кг, или 3600 мг пациенту, вес которого составляет 100 кг или больше.

В некоторых вариантах осуществления ULTOMIRIS® вводят:

(а) однократно в день 1 цикла введения в дозе 2400 мг пациенту, вес которого составляет от 40 или больше до менее 60 кг, 2700 мг пациенту, вес которого составляет от 60 или больше до менее 100 кг, или 3000 мг пациенту, вес которого составляет 100 кг или больше; и

(б) в день 15 цикла введения и в последующий период раз в восемь недель в дозе 3000 мг пациенту, вес которого составляет от 40 или больше до менее 60 кг, 3300 мг пациенту, вес которого составляет от 60 или больше до менее 100 кг, или 3600 мг пациенту, вес которого составляет 100 кг или больше.

В некоторых вариантах осуществления антитело к C5 или его антигенсвязывающий

фрагмент вводят пациенту, вес которого составляет от 40 или больше до менее 60 кг:

- (а) однократно в день 1 цикла введения в дозе 2400 мг; и
- (б) в день 15 цикла введения и в последующий период раз в восемь недель в дозе 3000 мг.

В некоторых вариантах осуществления ULTOMIRIS® вводят пациенту, вес которого составляет от 40 или больше до менее 60 кг:

- (а) однократно в день 1 цикла введения в дозе 2400 мг; и
- (б) в день 15 цикла введения и в последующий период раз в восемь недель в дозе 3000 мг.

В некоторых вариантах осуществления антитело к C5 или его антигенсвязывающий фрагмент вводят пациенту, вес которого составляет от 60 или больше до менее 100 кг:

- (а) однократно в день 1 цикла введения в дозе 2700 мг; и
- (б) в день 15 цикла введения и в последующий период раз в восемь недель в дозе 3300 мг.

В некоторых вариантах осуществления ULTOMIRIS® вводят пациенту, вес которого составляет от 60 или больше до менее 100 кг:

- (а) однократно в день 1 цикла введения в дозе 2700 мг; и
- (б) в день 15 цикла введения и в последующий период раз в восемь недель в дозе 3300 мг.

В некоторых вариантах осуществления антитело к C5 или его антигенсвязывающий фрагмент вводят пациенту, вес которого составляет 100 кг или больше:

- (а) однократно в день 1 цикла введения в дозе 3000 мг; и
- (б) в день 15 цикла введения и в последующий период раз в восемь недель в дозе 3600 мг.

В некоторых вариантах осуществления ULTOMIRIS® вводят пациенту, вес которого составляет 100 кг или больше:

- (а) однократно в день 1 цикла введения в дозе 3000 мг; и
- (б) в день 15 цикла введения и в последующий период раз в восемь недель в дозе 3600 мг.

В некоторых вариантах осуществления антитело к C5 или его антигенсвязывающий фрагмент вводят субъекту в возрасте менее 18 лет:

(а) однократно в день 1 в дозе 600 мг пациенту, вес которого составляет от 5 или больше до менее 10 кг, 600 мг пациенту, вес которого составляет от 10 или больше до менее 20 кг, 900 мг пациенту, вес которого составляет от 20 или больше до менее 30 кг, 1200 мг пациенту, вес которого составляет от 30 или больше до менее 40 кг, 2400 мг пациенту, вес которого составляет от 40 или больше до менее 60 кг, 2700 мг пациенту, вес которого составляет от 60 или больше до менее 100 кг, или 3000 мг пациенту, вес которого составляет 100 кг или больше; и

(б) в день 15 и в последующий период раз в четыре недели в дозе 300 мг пациенту, вес которого составляет от 5 или больше до менее 10 кг, или 600 мг пациенту, вес которого

однократно в день 1 в дозе 2700 мг; и (b) в день 15 и в последующий период раз в восемь недель в дозе 3300 мг. В некоторых вариантах осуществления ULTOMIRIS® вводят пациенту, вес которого составляет от 60 или больше до менее 100 кг: (a) однократно в день 1 в дозе 2700 мг; и (b) в день 15 и в последующий период раз в восемь недель в дозе 3300 мг.

В некоторых вариантах осуществления антитело к C5 или его антигенсвязывающий фрагмент вводят пациенту, вес которого составляет 100 кг или больше: (a) однократно в день 1 в дозе 3000 мг; и (b) в день 15 и в последующий период раз в восемь недель в дозе 3600 мг. В некоторых вариантах осуществления ULTOMIRIS® вводят пациенту, вес которого составляет 100 кг или больше: (a) однократно в день 1 в дозе 3000 мг; и (b) в день 15 и в последующий период раз в восемь недель в дозе 3600 мг.

В другом аспекте описанные режимы лечения являются достаточными для поддержания определенных минимальных концентраций антитела к C5 или его антигенсвязывающего фрагмента в сыворотке крови. В одном варианте осуществления, например, режим лечения обеспечивает поддержание минимальной концентрации антитела к C5 или его антигенсвязывающего фрагмента в сыворотке крови, составляющей 50, 55, 60, 65, 70, 75, 80, 85, 90, 95, 100, 105, 110, 115, 120, 125, 130, 135, 140, 145, 150, 155, 160, 165, 170, 175, 180, 185, 190, 200, 205, 210, 215, 220, 225, 230, 240, 245, 250, 255, 260, 265, 270, 280, 290, 300, 305, 310, 315, 320, 325, 330, 335, 340, 345, 350, 355, 360, 365, 370, 375, 380, 385, 390, 395 или 400 мкг/мл или больше. В некоторых вариантах осуществления режим лечения обеспечивает поддержание минимальной концентрации антитела к C5 или его антигенсвязывающего фрагмента в сыворотке крови, составляющей 100 мкг/мл или больше, 150 мкг/мл или больше, 200 мкг/мл или больше, 250 мкг/мл или больше или 300 мкг/мл или больше. В некоторых вариантах осуществления лечение обеспечивает поддержание минимальной концентрации антитела к C5 или его антигенсвязывающего фрагмента в сыворотке крови, составляющей от 100 мкг/мл до 200 мкг/мл. В некоторых вариантах осуществления лечение обеспечивает поддержание минимальной концентрации антитела к C5 или его антигенсвязывающего фрагмента в сыворотке крови, составляющей приблизительно 175 мкг/мл.

В некоторых вариантах осуществления для получения эффективного ответа антитело к C5 или его антигенсвязывающий фрагмент вводят пациенту в количестве и с частотой, которые обеспечивают поддержание присутствия по меньшей мере 50 мкг, 55 мкг, 60 мкг, 65 мкг, 70 мкг, 75 мкг, 80 мкг, 85 мкг, 90 мкг, 95 мкг, 100 мкг, 105 мкг, 110 мкг, 115 мкг, 120 мкг, 125 мкг, 130 мкг, 135 мкг, 140 мкг, 145 мкг, 150 мкг, 155 мкг, 160 мкг, 165 мкг, 170 мкг, 175 мкг, 180 мкг, 185 мкг, 190 мкг, 195 мкг, 200 мкг, 205 мкг, 210 мкг, 215 мкг, 220 мкг, 225 мкг, 230 мкг, 235 мкг, 240 мкг, 245 мкг, 250 мкг, 255 мкг или 260 мкг антитела на миллилитр крови пациента. В некоторых вариантах осуществления антитело к C5 вводят пациенту в количестве и с частотой, которые обеспечивают поддержание присутствия от 50 мкг до 250 мкг антитела на миллилитр крови пациента. В некоторых вариантах осуществления антитело к C5 вводят пациенту в количестве и с частотой, которые

обеспечивают поддержание присутствия от 100 мкг до 200 мкг антитела на миллилитр крови пациента. В некоторых вариантах осуществления антитело к C5 вводят пациенту в количестве и с частотой, которые обеспечивают поддержание присутствия приблизительно 175 мкг антитела на миллилитр крови пациента.

Эффективность способов лечения, представленных в данном документе, можно оценить с применением любых подходящих средств. В некоторых вариантах осуществления лечение приводит к сдвигу уровня билирубина в сторону нормальных значений (например, от приблизительно 0,2 до 1,2 мг/дл). В некоторых вариантах осуществления лечение приводит к снижению числа ретикулоцитов по сравнению с исходным уровнем (например, снижению в 2, 3, 4 или 5 раз). В некоторых вариантах осуществления лечение приводит к увеличению размера клона эритроцитов, специфичных для PNH, по сравнению с исходным уровнем (например, увеличению в 2, 3, 4 или 5 раз). В некоторых вариантах осуществления лечение приводит к снижению количества PNH-эритроцитов, опсонизированных фрагментом C3, по сравнению с исходным уровнем (например снижению в 2, 3, 4 или 5 раз). В некоторых вариантах осуществления лечение обеспечивает снижение потребности в трансфузиях крови по сравнению с исходным уровнем. В некоторых вариантах осуществления лечение приводит к ингибированию терминальных компонентов системы комплемента. В некоторых вариантах осуществления лечение обеспечивает по меньшей мере один терапевтический эффект, выбранный из группы, состоящей из снижения или прекращения боли в животе, одышки, дисфагии, боли в грудной клетке и эректильной дисфункции по сравнению с исходным уровнем. В некоторых вариантах осуществления лечение обеспечивает сдвиг в сторону нормальных уровней для по меньшей мере одного или нескольких связанных с гемолизом гематологических биомаркеров, выбранных из группы, состоящей из свободного гемоглобина, гаптоглобина, количества ретикулоцитов, клона PNH-эритроцитов (RBC) и/или D-димера. В некоторых вариантах осуществления лечение обеспечивает снижение количества существенных нежелательных явлений со стороны сосудов (MAVE). В некоторых вариантах осуществления лечение обеспечивает сдвиг в сторону нормальных уровней для расчетной скорости клубочковой фильтрации (eGFR) или соотношения альбумин:креатинин в разовой порции мочи и содержания натрийуретического пептида головного мозга (BNP) в плазме крови. В некоторых вариантах осуществления по сравнению с исходным уровнем лечение обеспечивает изменение качества жизни, оцениваемое с помощью версии 4 и опросника качества жизни, разработанного Европейской организацией по исследованию и лечению рака, - основная шкала из 30 пунктов, по сравнению с исходным уровнем.

В некоторых вариантах осуществления для оценки восприимчивости к терапии используют уровни LDH (например, снижение гемолиза, оцениваемое по уровням LDH, свидетельствует об улучшении в отношении по меньшей мере одного признака PNH). В некоторых вариантах осуществления у пациентов, которых лечат в соответствии с описанными способами, происходит снижение уровней LDH до уровней, практически

соответствующих норме, или до значений в пределах 10%, 20%, 30%, 40% или 50% ниже уровня, который считается нормальным (например, в пределах 105-333 МЕ/л (международных единиц на литр)). В некоторых вариантах осуществления уровни LDH пациента нормализуются в течение поддерживающего периода лечения. В некоторых вариантах осуществления уровни LDH у подвергаемого лечению пациента являются нормализованными в течение по меньшей мере 95% времени в ходе поддерживающего периода лечения. В некоторых вариантах осуществления уровни LDH у подвергаемого лечению пациента являются нормализованными в течение по меньшей мере 90%, 85% или 80% времени в ходе поддерживающего периода лечения. В некоторых вариантах осуществления уровни LDH у пациента выше верхнего предела нормы в 1,5 раза или больше (LDH составляет $1,5 \times \text{ULN}$ или больше) до начала лечения.

В одном варианте осуществления представлен способ для PNH у субъекта, который характеризовался ненадлежащим ответом на предшествующее лечение с помощью SOLIRIS® (экулизумабом), при этом способ предусматривает

введение субъекту терапевтически эффективного количества даникопана в комбинации с терапевтически эффективным количеством SOLIRIS® (экулизумаба),

при этом ненадлежащий ответ у субъекта представлял собой трансфузионную зависимость и/или анемию; и

при этом даникопан вводят субъекту перорально в дозе 100 мг, 150 мг или 200 мг TID;

при этом SOLIRIS® (экулизумаб) вводят субъекту внутривенно в дозе 600 мг раз в неделю, обеспечивая введение четырех таких доз, после чего в дозе 900 мг в неделю 5, а затем в последующий период в дозе 900 мг раз в 2 недели; и

при этом у субъекта после 12 и/или 24 недель лечения ингибитором CFD наблюдается одно или несколько из следующих клинических улучшений:

(а) увеличение уровня гемоглобина на 2,0 г/дл или больше по сравнению с исходным уровнем гемоглобина у субъекта;

(b) трансфузионная независимость и/или

(c) увеличение балла по шкале FACIT для показателя утомляемости на 10 единиц или больше по сравнению с исходным баллом по шкале FACIT для показателя утомляемости у субъекта.

В другом варианте осуществления представлен способ лечения PNH у субъекта, который характеризовался ненадлежащим ответом на предшествующее лечение с помощью SOLIRIS® (экулизумабом), при этом способ предусматривает введение субъекту терапевтически эффективного количества даникопана в комбинации с терапевтически эффективным количеством SOLIRIS® (экулизумаба),

при этом ненадлежащий ответ у субъекта представлял собой трансфузионную зависимость и/или

анемию; и

при этом даникопан вводят субъекту перорально в дозе 100 мг, 150 мг

или 200 мг TID;

при этом SOLIRIS® (экулизумаб) вводят внутривенно субъекту в возрасте до 18 лет:

(a) в дозе 900 мг раз в неделю, обеспечивая введение четырех таких доз субъекту, вес которого составляет 40 кг и больше, после чего в дозе 1200 мг в неделю 5, а затем в последующий период в дозе 1200 мг раз в две недели;

(b) в дозе 600 мг раз в неделю, обеспечивая введение двух таких доз субъекту, вес которого составляет от 30 кг до менее 40 кг, после чего в дозе 900 мг в неделю 3, а затем в последующий период в дозе 900 мг раз в две недели;

(c) в дозе 600 мг раз в неделю, обеспечивая введение двух таких доз субъекту, вес которого составляет от 20 кг до менее 30 кг, после чего в дозе 600 мг в неделю 3, а затем в последующий период в дозе 600 мг раз в две недели;

(d) в дозе 600 мг раз в неделю, обеспечивая введение одной такой дозы субъекту, вес которого составляет от 10 кг до менее 20 кг, после чего в дозе 300 мг в неделю 3, а затем в последующий период в дозе 300 мг раз в две недели; или

(e) в дозе 300 мг раз в неделю, обеспечивая введение одной такой дозы субъекту, вес которого составляет от 5 кг до менее 10 кг, после чего в дозе 300 мг в неделю 2, а затем в последующий период в дозе 300 мг раз в три недели; и

при этом у субъекта после 12 и/или 24 недель лечения ингибитором CFD наблюдается одно или несколько из следующих клинических улучшений:

i. увеличение уровня гемоглобина на 2,0 г/дл или больше по сравнению с исходным уровнем гемоглобина у субъекта;

ii. трансфузионная независимость и/или

iii. увеличение балла по шкале FACIT для показателя утомляемости на 10 единиц или больше по сравнению с исходным баллом по шкале FACIT для показателя утомляемости у субъекта.

В другом варианте осуществления представлен способ лечения PNH у субъекта, при этом способ предусматривает

введение субъекту терапевтически эффективного количества даникопана в комбинации с терапевтически эффективным количеством SOLIRIS® (экулизумаба), при этом даникопан вводят субъекту перорально в дозе 100 мг, 150 мг или 200 мг TID;

при этом SOLIRIS® (экулизумаб) вводят субъекту внутривенно в дозе 600 мг раз в неделю, обеспечивая введение четырех таких доз, после чего в дозе 900 мг в неделю 5, а затем в последующий период в дозе 900 мг раз в 2 недели; и

при этом у субъекта наблюдается одно или несколько из следующих клинических улучшений после 12 или 24 недель лечения ингибитором CFD:

(a) увеличение уровня гемоглобина на 2,0 г/дл или больше по сравнению с исходным уровнем гемоглобина у субъекта;

(b) трансфузионная независимость и/или

(с) увеличение балла по шкале FACIT для показателя утомляемости на 10 единиц или больше по сравнению с исходным баллом по шкале FACIT для показателя утомляемости у субъекта.

В другом варианте осуществления представлен способ лечения PNH у субъекта в возрасте менее 18 лет, при этом способ предусматривает введение субъекту терапевтически эффективного количества даникопана в комбинации с терапевтически эффективным количеством SOLIRIS® (экулизумаба),

при этом даникопан вводят субъекту перорально в дозе 100 мг, 150 мг или 200 мг TID;

при этом SOLIRIS® (экулизумаб) вводят внутривенно:

(а) в дозе 900 мг раз в неделю, обеспечивая введение четырех таких доз субъекту, вес которого составляет 40 кг и больше, после чего в дозе 1200 мг в неделю 5, а затем в последующий период в дозе 1200 мг раз в две недели;

(b) в дозе 600 мг раз в неделю, обеспечивая введение двух таких доз субъекту, вес которого составляет от 30 кг до менее 40 кг, после чего в дозе 900 мг в неделю 3, а затем в последующий период в дозе 900 мг раз в две недели;

(с) в дозе 600 мг раз в неделю, обеспечивая введение двух таких доз субъекту, вес которого составляет от 20 кг до менее 30 кг, после чего в дозе 600 мг в неделю 3, а затем в последующий период в дозе 600 мг раз в две недели;

(d) в дозе 600 мг раз в неделю, обеспечивая введение одной такой дозы субъекту, вес которого составляет от 10 кг до менее 20 кг, после чего в дозе 300 мг в неделю 3, а затем в последующий период в дозе 300 мг раз в две недели; или

(е) в дозе 300 мг раз в неделю, обеспечивая введение одной такой дозы субъекту, вес которого составляет от 5 кг до менее 10 кг, после чего в дозе 300 мг в неделю 2, а затем в последующий период в дозе 300 мг раз в три недели; и

при этом у субъекта наблюдается одно или несколько из следующих клинических улучшений через 24

недели после лечения ингибиторами CFD:

i. увеличение уровня гемоглобина на 2,0 г/дл или больше по сравнению с исходным уровнем гемоглобина у субъекта;

ii. трансфузионная независимость и/или

iii. увеличение балла по шкале FACIT для показателя утомляемости на 10 единиц или больше по сравнению с исходным баллом по шкале FACIT для показателя утомляемости у субъекта.

В некоторых вариантах осуществления описываемые в данном документе способы дополнительно предусматривают определение у субъекта уровня гемоглобина, трансфузионного статуса и/или балла по шкале FACIT для показателя утомляемости на исходном уровне и после 12 и/или 24 недель лечения, при этом

(а) увеличение уровня гемоглобина на 2,0 г/дл или больше по сравнению с исходным уровнем гемоглобина у субъекта;

(b) трансфузионная независимость и/или

(c) увеличение балла по шкале FACIT для показателя утомляемости на 10 единиц или больше по сравнению с исходным баллом по шкале FACIT для показателя утомляемости у субъекта

свидетельствуют об осуществлении лечения.

В некоторых вариантах осуществления настоящее изобретение относится к способу лечения PNH у субъекта, у которого ранее наблюдался ненадлежащий ответ на ингибитор C5, например терапию антителом к C5, предусматривающему введение субъекту терапевтически эффективного количества ингибитора альтернативного пути (AP) системы комплемента, выбранного из группы, состоящей из следующего:

a) ингибитора MASP-3 (например, моноклонального антитела (Mab) к α -MASP-3, такого как OMS906);

b) ингибитора фактора D (FD) (например, Mab к FD, такого как лампализумаб, или низкомолекулярного ингибитора FD, такого как даникопан (ACH-4471) или BCX9930);

c) ингибитора фактора В (например, LNP023);

d) молекулы, представляющей собой компстатин или его производное (например, APL2, APL9, AMY-101);

e) мини-варианта фактора Н (например, мини-варианта FH AMY-201) и

f) слитого белка на основе фактора Н (например, TT30).

В некоторых вариантах осуществления настоящее изобретение относится к способу лечения PNH у субъекта, у которого ранее наблюдался ненадлежащий ответ на ингибитор C5, например терапию антителом к C5, предусматривающему введение субъекту терапевтически эффективного количества даникопана; в частности где фармацевтическую композицию, содержащую от приблизительно 100 до приблизительно 200 мг даникопана, вводят субъекту-человеку раз в 8 часов.

В некоторых вариантах осуществления настоящее изобретение относится к способу лечения PNH у субъекта, у которого ранее наблюдался ненадлежащий ответ на ингибитор C5, выбранный из группы, состоящей из следующего:

a) биоаналога экулизумаба (например, АВР 959, элизарии или SB12);

b) номакопана (коверсина, rVA576);

c) ULTOMIRIS® (равулизумаба);

d) тесидолумаба (LFG316);

e) позелимаба и

f) кровалимаба (SKY059).

Кроме того, в данном документе представлены наборы для лечения PNH. В некоторых вариантах осуществления набор содержит: (a) дозу ингибитора фактора D системы комплемента (CFD) и (b) инструкции по применению CFD в любом из описанных в данном документе способов. В некоторых вариантах осуществления набор содержит: (a) дозу ингибитора фактора D системы комплемента (CFD), (b) дозу антитела к C5 и

(c) инструкции по применению CFD и антитела к C5 в любом из описанных в данном

документе способов. В некоторых вариантах осуществления CFD представляет собой даникопан. В некоторых вариантах осуществления антитело к C5 представляет собой SOLIRIS® или ULTOMIRIS®.

КРАТКОЕ ОПИСАНИЕ ГРАФИЧЕСКИХ МАТЕРИАЛОВ

На **фиг. 1** представлена схема, на которой изображен режим введения доз для клинического испытания.

На **фиг. 2** изображены данные по трансфузии в предыдущих периодах и "в ходе лечения" для индивидуальных пациентов в клиническом испытании. В частности, на **фиг. 2** показаны данные по происшествиям и единицам трансфузии для каждого отдельного пациента за 52 недели до начала лечения даникопаном и во время лечения даникопаном.

На **фиг. 3** представлен график, на котором изображена частота и количество единиц трансфузии в виде среднегодовых значений частоты и единиц.

На **фиг. 4A-4D** представлены графики, на которых изображен эффект в отношении биомаркеров системы комплемента и размера клона PNH. В частности, образцы сыворотки крови, плазмы крови и цельной крови собирали в день 1 перед введением дозы даникопана (исходный уровень) и в выбранные моменты времени в ходе курса исследования, как представлено на изображениях, и подвергали измерению в отношении активности компонентов CP (**фиг. 4A**), активности компонентов AP с помощью анализа гемолиза посредством компонентов AP (**фиг. 4B**), концентрации Bb в плазме крови (**фиг. 4C**) и размера клона PNH-гранулоцитов, PNH-эритроцитов и C3d⁺ PNH-эритроцитов (**фиг. 4D**). Среднее арифметическое и стандартное отклонение (SD) показаны для всех значений, кроме размера клона C3d⁺ PNH-эритроцитов, где использовали среднее геометрическое, и показан диапазон в каждый момент времени. NHS - нормальная сыворотка крови человека; VL - исходный уровень; LLN - нижний предел нормы; ULN - верхний предел нормы.

Подробное описание изобретения

I. Определения

Используемый в данном документе термин "субъект" или "пациент" представляет собой пациента-человека (например, пациента, у которого имеется пароксизмальная ночная гемоглобинурия (PNH)).

Используемый в данном документе термин пациент-"ребенок" представляет собой пациента-человека в возрасте менее 18 лет (в возрасте <18 лет).

PNH представляет собой приобретенное гемолитическое нарушение, чаще всего встречающееся у взрослых (Brodsky, R., *Blood*, 126:2459-65, 2015). Заболевание начинается с клонального размножения гемопоэтической стволовой клетки, приобретшей соматическую мутацию в гене PIGA (Brodsky, R., *Blood*, 124:2804-11, 2014). Как следствие, в PNH-клетках крови отсутствует якорный белок гликофосфатидилинозитол (GPI) и они характеризуются дефицитом связанных с мембраной белков-ингибиторов системы комплемента CD55 и CD59. В отсутствие CD55 происходит увеличенное отложение продуктов расщепления белка C3 системы комплемента на поверхности мембран клеток крови, что, в свою очередь, приводит к расщеплению C5 на C5a и C5b. Патология и

клинические проявления у пациентов с PNH обусловлены неконтролируемой активацией терминальных компонентов системы комплемента.

C5a представляет собой мощный анафилатоксин, хемотаксический фактор и активирующую клетки молекулу, которая опосредует больше количество провоспалительных и протромботических видов активности (Matis, L & Rollins, S., *Nat. Med.*, 1:839-42, 1995; Prodinger *et al.*, Complement в под ред. Paul WE, *Fundamental immunology* (4-е изд.). Philadelphia: Lippincott-Raven Publishers; 1999. стр. 967-95). C5b рекрутирует терминальные компоненты C6, C7, C8 и C9 системы комплемента с образованием провоспалительной, протромботической, цитолитической молекулы поры C5b-9, процесс, который в нормальных условиях блокируется на мембране эритроцитов (RBC) посредством CD59. Однако у пациентов с PNH данные последние стадии протекают бесконтрольно, завершаясь гемолизом и высвобождением свободного гемоглобина, а также активацией тромбоцитов (Hill, A. *et al.*, *Blood*, 121:4985-96, 2013). Признаки и симптомы PNH могут быть связаны с хроническим неконтролируемым расщеплением C5 системы комплемента и высвобождением C5a и C5b-9, приводящему к гемолизу эритроцитов, что в совокупности приводит к следующему:

- высвобождению внутриклеточного свободного гемоглобина и лактатдегидрогеназы (LDH) в кровотоке в качестве прямого следствия гемолиза;
- необратимому связыванию и инактивации оксида азота (NO) гемоглобином и ингибированию синтеза NO;
- вазоконстрикции и ишемии тканевого русла по причине отсутствия сосудорасширяющего NO, а также возможным микротромбам, проявляющимся в виде болей в животе, дисфагии и эректильной дисфункции;
- активации тромбоцитов и
- провоспалительному и протромботическому состоянию.

У значительной части пациентов с PNH наблюдается почечная дисфункция и легочная гипертензия (Hillmen, P. *et al.*, *Am. J. Hematol.*, 85:553-9, 2010 [поправка в *Am. J. Hematol.*, 85:911, 2010]; Hill, A. *et al.*, *Br. J. Haematol.*, 158:409-14, 2012). У пациентов также наблюдается венозный или артериальный тромбоз в различных местах, в том числе брюшной полости или центральной нервной системе.

В отличие от этого, у детей с PNH обычно проявляются неспецифические симптомы, связанные с основным нарушением со стороны костного мозга, такие как бледность, утомляемость или желтуха, при этом гемоглобинурия проявляется менее часто (Ware, R. *et al.*, *N. Engl. J. Med.*, 325:991-6, 1991). Клиническая оценка у пациентов-детей также выявляет синдромы недостаточности костного мозга, такие как, например, апластическая анемия и рефрактерная цитопения (van den Heuvel-Eibrink, M., *Paediatr. Drugs*, 9:11-6, 2007). После разрешения заболевания костного мозга у ребенка или размножения PNH-клона (причина чего до сих пор неизвестна) заболевание в конечном итоге превращается в такое, которое обычно наблюдается у взрослых при проявлении.

Используемый в данном документе термин "анемия" или "анемичный" относится к

низкому количеству эритроцитов, т. е. содержанию гемоглобина на уровне менее 10 г/дл.

Используемый в данном документе термин "гемолиз" относится к разрыву или разрушению эритроцитов (RBC). "Внутрисосудистый гемолиз" относится к лизису RBC в кровотоке, в результате чего гемоглобин высвобождается в плазму крови. Образовавшиеся в результате фрагментированные эритроциты называются "шистоцитами". "Внесосудистый гемолиз" относится к лизису и фагоцитозу эритроцитов макрофагами в селезенке и печени. Внесосудистый гемолиз характеризуется наличием сфероцитов.

Используемый в данном документе термин "трансфузия" относится к акту переливания крови, продуктов крови или другой жидкости в систему кровообращения субъекта. Субъект, который является "трансфузионно зависимым", представляет собой субъекта, которому было проведено 1 или больше трансфузий (например, трансфузий эритроцитов) за 12 недель или меньше до скрининга и/или лечения. Субъект, который является "трансфузионно независимым", представляет собой субъекта, который провел более 12 недель без трансфузии (например, трансфузии эритроцитов).

Используемый в данном документе термин "устранение потребности в трансфузии" относится к субъекту, получающему лечение в соответствии со способами, описанными в данном документе, которому не проводят трансфузию и которому до недели 12 лечения не требуется трансфузия. Трансфузия (например, эритроцитарной массы (pRBC) необходима, когда у субъекта (1) показатель гемоглобина составляет менее 6 г/дл, независимо от наличия клинических признаков или симптомов, или (2) показатель гемоглобина составляет менее 9 г/дл при наличии признаков или симптомов достаточной тяжести для обоснования необходимости трансфузии. Используемый в данном документе термин "эффективное лечение" относится к лечению, обеспечивающему благоприятный эффект, например облегчение по меньшей мере одного симптома заболевания или нарушения. Благоприятный эффект может проявляться в форме улучшения по сравнению с исходным уровнем, например улучшения по сравнению с показателем или результатом наблюдения, сделанным до начала терапии в соответствии со способом по настоящему изобретению. Эффективное лечение может относиться к ослаблению по меньшей мере одного симптома PNH (например, бледности, утомляемости, желтухи, анемии, цитопении, боли в животе, одышки, дисфагии, боли в грудной клетке или эректильной дисфункции).

Термин "эффективное количество" относится к количеству средства, которое обеспечивает требуемый биологический, терапевтический и/или профилактический результат. Такой результат может представлять собой снижение выраженности, облегчение, смягчение, снижение тяжести, задержку и/или ослабление одного или нескольких признаков, симптомов или причин заболевания или любое другое требуемое изменение биологической системы. В одном примере "эффективное количество" представляет собой количество антитела к C5 или его антигенсвязывающего фрагмента, для которого клинически доказано ослабление по меньшей мере одного симптома PNH (например, бледности, утомляемости, желтухи, анемии, цитопении, боли в животе, одышки,

дисфагии или боли в грудной клетке). Эффективное количество может быть введено в виде одного или нескольких введений.

Используемые в данном документе термины "поддержание" и "поддерживающая фаза" используют взаимозаменяемо, и они относятся ко второй фазе лечения. В определенных вариантах осуществления лечение продолжается при условии, что наблюдается клинически благоприятный эффект, или до тех пор, пока не появляется неконтролируемая токсичность или прогрессирование заболевания.

Используемый в данном документе термин "альтернативный компонент системы комплемента" относится к компоненту, отличному от перечисленного компонента, например компоненту, отличному от C5, такому как, например, MASP3, фактор D, фактор В, конвертаза C3/C5 и т. п.

Используемый в данном документе термин "ингибитор C5" относится в наиболее широком смысле к любой молекуле, которая ингибирует C5 или оказывает антагонистическое действие в отношении него, например антителу, выбранному из (a) экулизумаба или его биоаналога, например АБАВР 959, элизарии или SB12; (b) равулизумаба; (c) тесидолумаба (LFG316); (d) позелимаба и (e) кровалимаба (SKY059); или белковому/пептидному ингибитору C5, такому как номакопан (коверсин; rVA576).

Используемый в данном документе термин "минимальный уровень в сыворотке крови" относится к наиболее низкому уровню, в котором средство (например, антитело к C5 или его антигенсвязывающий фрагмент) или лекарственный препарат присутствуют в сыворотке крови. В отличие от этого, термин "пиковый уровень в сыворотке крови" относится к наиболее высокому уровню средства в сыворотке крови. Термин "средний уровень в сыворотке крови" относится к среднему уровню средства в сыворотке крови за период времени.

II. Ингибиторы альтернативного пути

Система комплемента активируется тремя путями (т. е. классическим путем (CP), лектиновым путем (LP) и альтернативным путем (AP)), которые сходятся в общей точке, - точке активации компонента C3 (см., например, Ricklin D., *et al.*, 2010., *Nat. Immunol.* 11: 785-797). AP активации системы комплемента находится в постоянном состоянии низкоуровневой активации (зачастую называемой "холостой"). C3 гидролизуется в плазме крови до C3i, который обладает многими свойствами C3b. Затем C3i связывается с белком плазмы крови, фактором В. Связанный фактор В расщепляется фактором D с образованием Va и Vb. Va высвобождается, а остальной комплекс, состоящий из C3iVb, образует конвертазу C3 альтернативного пути. Большая часть C3b, образуемая конвертазой, гидролизуется. Тем не менее, если C3b вступает в контакт с вторгшимся микроорганизмом, он связывается, и в результате связывания C3b с фактором В стимулируется усиление альтернативного пути. Белок плазмы крови, пропердин, стабилизирует конвертазу C3, продлевая ее активность. C3b, продуцируемый в данном пути, также дает конвертазу C5, C3bVb3b, что приводит к продуцированию C5a и C5b. Следует отметить, что C3b, образующийся в CP, поступает в AP, обеспечивая усиление

активации системы комплемента.

В описанных в данном документе способах можно применять любой подходящий ингибитор AP системы комплемента. В некоторых вариантах осуществления ингибитор представляет собой ингибитор, который ингибирует мишень, расположенную в пути передачи сигнала до компонента 5 системы комплемента (C5). В некоторых вариантах осуществления ингибитор представляет собой ингибитор C3. Иллюстративным ингибитором C3 является APL-2 (пегцетакоплан), синтетический циклический пептид, конъюгированный с полимером, представляющим собой полиэтиленгликоль (PEG), который специфически связывается с C3 и C3b. В таблице 1 представлены типичные ингибиторы путей системы комплемента.

Таблица 1. Молекулы и мишени, оцениваемые в настоящее время для терапии PNH

Мишень	Терапевтическое средство
MASP-3	OMS906 (mAb к α -MASP-3) (Omeros)
Фактор D	ACH-4471 (Achillion) mAb к FD (лампализумаб) (Genentech) BCX9930 (Biocryst) Различные (см., Maibaum <i>et al.</i> (<i>Nat Chem Biol.</i> 2016 12(12):1105-10)) (Novartis)
Фактор B	LNP023 (Novartis)
Конвертазы C3/C5	Компстатин/производное - APL2, APL9 (Apellis) Компстатин/производное - AMY-101 (Amyndas) Мини-FH (Amyndas) CR2-фактор H/TT30 (Alexion)
C5	mAb к C5: экулизумаб SOLIRIS® (Alexion)
C5 - последующие компоненты	Биоаналоги экулизумаба, например, ABP 959 (Amgen), элизария (Generium), SB12 (Samsung) Номакопан (коверсин; rVA576) (Akari) Равулизумаб (ULTOMIRIS®) (Alexion) Тезидолумаб (LFG316) (Novartis) Позелимаб (Regeneron) Кровалимаб (SKY059) (Roche/Chugai)

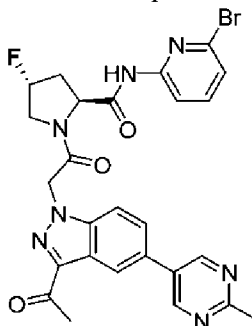
(В скобках приведены названия разработчиков/дистрибьюторов)

В некоторых вариантах осуществления ингибитор представляет собой ингибитор фактора D системы комплемента (CFD). Фактор D системы комплемента представляет

собой сериновую протеиназу лишь с одним известным природным субстратом: фактором В, связанным с С3b (см. Volanakis, J. E., *et al.*, 1993, *Methods in Enzymol.*, 223:82-97). Концентрация фактора D в сыворотке крови, составляющая 2 мкг/мл, является наиболее низкой среди всех белков системы комплемента (см., например, Liszewski, M. K. и J. P. Atkinson, 1993, в *Fundamental Immunology*, третье издание., под редакцией W. E. Paul., Raven Press, Ltd. Нью-Йорк). Фактор D участвует в образовании С3-конвертазы путем расщепления фактора В (FB) на двух стадиях каскада AP: образование исходной С3-конвертазы (С3(Н2О)Вb) после спонтанной активации AP ("холостой") в жидкой фазе; и продуцирования поверхностно-связанной С3-конвертазы (С3bВb), которая опосредует резкое усиление начальной активации (петля усиления) и активацию терминального пути, что приводит к опсонизации поверхностей-мишеней посредством С3b, высвобождению анафилатоксинов С3а и С5а и образованию мембраноатакующего комплекса (МАС) (см., например, Yuan *et al.*, *Haematologica*. 2017 Mar;102(3):466-475). Дополнительные регуляторные белки могут стимулировать (пропердин) или ослаблять (фактор H, фактор I, многочисленные мембраносвязанные белки, в том числе CD55 и CD59) активность компонентов AP.

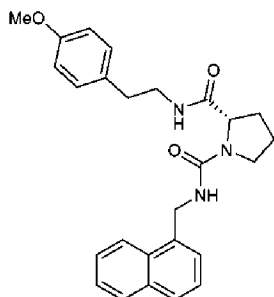
Используемый в данном документе термин "ингибитор фактора D" или "ингибитор CFD" обозначает молекулу или вещество, которое предупреждает, уменьшает или блокирует активность фактора D. В некоторых вариантах осуществления ингибитор CFD представляет собой антитело или его антигенсвязывающий фрагмент, например, антитело или его антигенсвязывающий фрагмент, которые связываются с фактором D. В некоторых вариантах осуществления ингибитор CFD является низкомолекулярным ингибитором. В некоторых вариантах осуществления ингибитор CFD представляет собой нуклеотид (например, ДНК, РНК, shRNA, miRNA, siRNA или антисмысловую ДНК). В некоторых вариантах осуществления ингибитор CFD представляет собой пептид, белок, пептидомиметик, аптамер или любую другую молекулу, которая связывается с фактором D.

Иллюстративным ингибитором CFD является даникопан (также называемый "ALXN2040", "ACH-4471" и "ACH-0144471"). Даникопан является селективным и активным при пероральном введении низкомолекулярным ингибитором фактора D, который обладает высокой аффинностью связывания с фактором D человека со значением K_d , составляющим 0,54 нМ. Даникопан ингибирует активность AP системы комплемента (APC). В одном варианте осуществления ингибитор CFD предусматривает

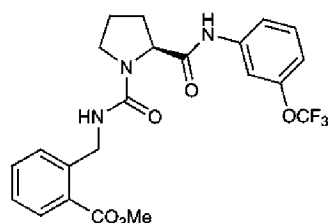


или его фармацевтически приемлемую соль.

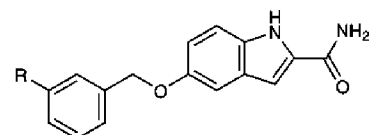
Дополнительные иллюстративные ингибиторы CFD включают низкомолекулярные ингибиторы CFD, описанные Maibaum, J. и соавт. (*Nature Chemical Biology*, том 12, страницы 1105-1110 (2016)), т. е. соединения 1-7 или их фармацевтически приемлемые соли. Соответственно, в одном варианте осуществления ингибитор CFD предусматривает:



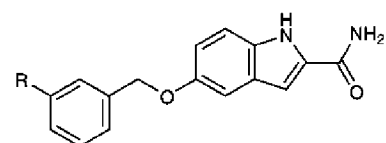
Соединение 1



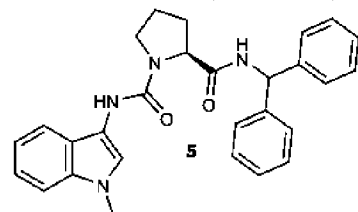
Соединение 2



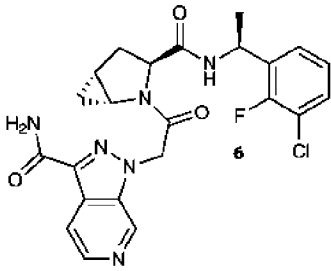
Соединение 3 (R=H)



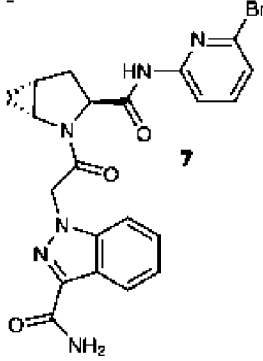
Соединение 4 (R=CO₂H)



Соединение 5



Соединение 6 или



Соединение 7.

Другой иллюстративный ингибитор CFD представляет собой лампализумаб (также называемый "FCFD4 14S" и "aFD") - антигенсвязывающий фрагмент гуманизированного моноклонального антитела, которое связывается с фактором D системы комплемента. Конкретно, лампализумаб представляет собой Fab-фрагмент антитела, состоящий из легкой цепи из 214 остатков (SEQ ID NO:51) и тяжелой цепи из 223 остатков (SEQ ID NO:52). Лампализумаб описан в WO2015168468 и в патенте США № 10407510, идеи которых явным образом включены в данный документ посредством ссылки. Дополнительные иллюстративные ингибиторы CFD включают антитела к фактору D, описанные в US20190359699, в том числе mAb 11-8A1, mAb 1F10-5 и их варианты (см., например, абзацы [007]-[0021]), идеи которых явным образом включены в данный документ посредством ссылки.

Другие иллюстративные ингибиторы CFD включают соединения с конденсированным бициклическим кольцом, описанные в патенте США № 6653340 (см., например, со столбца 6 (строки 15) по столбец 56 (строку 48), (в том числе ингибитор CFD BCX1470) и соединения, раскрытые в примерах 1-20), а также конкретные ингибиторы CFD, описанные в US 20080269318, в том числе BCX-1470 (см., например, абзацы [0023] и [0032]), WO2012/093101 (см., например, страницы 5-67), WO2014/002057 (см., например, страницы 3-13), WO2014/009833 (см., например, страницы 4-11), WO2014/002051 (см., например, страницы 5-16), WO2014/002052 (см., например, страницы 4-11), WO2014/002053 (см., например, страницы 4-11), WO2014/002054 (см., например, страницы 5-19), WO2014/002058 (см., например, страницы 5-20), WO2014/002059 (см., например, страницы 6-8 и страницы 13-20) и WO2014/005150 (см., например, страницы 3-4 и страницы 7-30), при этом все идеи и конкретные ингибиторы CFD, раскрытые в них, явным образом включены в данный документ посредством ссылки.

Раскрытые в данном документе ингибиторы CFD можно вводить, например, либо системно, либо местно. Системное введение включает, например, пероральное, чрескожное, субдермальное, внутривенное, подкожное, трансназальное, подязычное или ректальное введение. Местное введение включает, например, наружное введение. В одном варианте осуществления ингибитор CFD представляет собой даникопан, вводимый перорально.

В некоторых вариантах осуществления ингибитор альтернативного компонента системы комплемента представляет собой ингибитор компонента 3 системы комплемента (C3), который применим для уменьшения эффектов недостаточной блокады C5, например постоянной анемии. Предполагается, что ослабление гематологического благоприятного эффекта, обеспечиваемого антителами к C5, у многих пациентов с PNH может быть обусловлено опсонизацией выживших PNH-эритроцитов фрагментами C3, что снижает период полужизни эритроцитов в условиях *in vivo*. Следовательно, в некоторых вариантах осуществления способ по настоящему изобретению относится к применению ингибиторов C3 (отдельно или вместе с ингибиторами FD) при терапии пациентов с PNH, у которых возникает ненадлежащий ответ на ингибиторы C5, например терапии антителом к C5 с использованием экулизумаба.

В некоторых вариантах осуществления ингибитор C3 представляет собой компстатин или его аналог. Компстатин представляет собой циклический пептид, который связывается с C3 и ингибирует активацию системы комплемента (см. патент США № 6319897). Были разработаны аналоги компстатина, которые обладают более высокой активностью, ингибирующей систему комплемента, чем у компстатина, например, WO2004/026328 (см., например, US 7989589). Используемый в данном документе термин "аналог компстатина" включает аналог компстатина, ингибирующий систему комплемента. См. WO2017/062879, WO/2014/152391 и WO/2012/178083, раскрытые сведения в данных публикациях и их американских аналогах (см., например, US 2019-0381129, US 10308687 и US 10039802) включены в данный документ посредством ссылки во всей своей полноте. Предпочтительные аналоги компстатина включают пегцетакоплан (APL-2) и родственные молекулы (например, APL-9). Аналоги компстатина могут быть ацетилированы или амидированы, например, на N-конце и/или C-конце, в частности ацетилированы на N-конце и амидированы на C-конце.

В некоторых вариантах осуществления ингибитор C3 представляет собой миметик компстатина. Типичные миметики компстатина представлены в WO2004/026328, WO2007/062249, WO/2008/140637, WO/2015/142701, раскрытые сведения в данных публикациях и их американских аналогах (см., например, US 7989589, US 7888323, US 2011-0046075 и US 10213476) включены в данный документ посредством ссылки во всей своей полноте. Предпочтительные миметики компстатина включают AMY-101 (CAS: 1427001-89-5).

В некоторых вариантах осуществления альтернативный компонент системы комплемента модулирует фактор H. Фактор H регулирует активацию системы комплемента

на клетках и поверхностях, обладая как активностью кофактора в отношении опосредованного фактором I расщепления C3b, так и ускоряющей распад активностью в отношении C3-конвертазы альтернативного пути, C3bBb. Фактор H оказывает свое защитное действие в отношении клеток и "своих" поверхностей, но не в отношении поверхностей бактерий или вирусов. Полагают, что это является результатом того, что фактор H обладает способностью принимать конформации с более низкой или более высокой активностью в качестве кофактора для расщепления C3 или ускоряющей распад активности. В предпочтительных вариантах осуществления компонент системы комплемента представляет собой мини-вариант фактора H (мини-FH/AMU-201).

III. Антитела к C5

Антитела к C5, описанные в данном документе, связываются с компонентом C5 системы комплемента (например, C5 человека) и ингибируют расщепление C5 на фрагменты C5a и C5b. Антитела к C5 (или домены VH/VL, полученные из них), подходящие для применения в настоящем изобретении, могут быть созданы с применением способов, хорошо известных из уровня техники. В качестве альтернативы, можно применять известные в данной области техники антитела к C5. Также можно применять антитела или любые другие средства, которые конкурируют за связывание с C5 с любым из известных в данной области техники антител.

Термин "антитело" описывает полипептиды, содержащие по меньшей мере один полученный из антитела антигенсвязывающий сайт (например, VH-/VL-область, или Fv, или CDR). Антитела включают известные формы антител. Например, антитело может представлять собой антитело человека, гуманизированное антитело, биспецифическое антитело или химерное антитело. Антитело также может представлять собой Fab, Fab'2, ScFv, SMIP, аффитело®, нанотело или доменное антитело. Антитело также может относиться к любому из следующих изотипов: IgG1, IgG2, IgG3, IgG4, IgM, IgA1, IgA2, секреторному IgA, IgD и IgE. Антитело может представлять собой антитело, встречающееся в природе, или может представлять собой антитело, которое было изменено с помощью технологии белковой инженерии (например, посредством мутации, делеции, замены, конъюгирования с фрагментом, отличным от антитела). Например, антитело может содержать один или несколько вариантов аминокислот (по сравнению со встречающимся в природе антителом), которые обеспечивают изменение свойства (например, функционального свойства) антитела. Например, из уровня техники известны такие многочисленные изменения, которые влияют, например, на время полужизни, эффекторную функцию и/или иммунные ответы на антитело у пациента. Термин «антитело» также включает искусственные или сконструированные полипептидные конструкции, которые содержат по меньшей мере один антигенсвязывающий участок, полученный из антитела.

Экулизумаб (также известный как SOLIRIS®) представляет собой антитело к C5, содержащее тяжелые и легкие цепи, содержащие последовательности, представленные под SEQ ID NO: 10 и 11 соответственно, или его антигенсвязывающие фрагменты и варианты.

Вариабельные области SOLIRIS® описаны в PCT/US1995/005688 и в патенте США № 6355245, идеи которых включены в данный документ посредством ссылки. Полные тяжелые и легкие цепи SOLIRIS® описаны в PCT/US2007/006606 (см., например, US 9718880), идеи которых включены в данный документ посредством ссылки. В одном варианте осуществления антитело к C5 содержит домены CDR1, CDR2 и CDR3 VH-области SOLIRIS®, содержащие последовательность, представленную под SEQ ID NO: 7, и домены CDR1, CDR2 и CDR3 VL-области SOLIRIS®, содержащие последовательность, представленную под SEQ ID NO: 8. В другом варианте осуществления антитело содержит домены CDR1, CDR2 и CDR3 тяжелой цепи, содержащие последовательности, представленные под SEQ ID NO: 1, 2 и 3 соответственно, и домены CDR1, CDR2 и CDR3 легкой цепи, содержащие последовательности, представленные под SEQ ID NO: 4, 5 и 6 соответственно. В другом варианте осуществления антитело содержит VH- и VL-области, содержащие аминокислотные последовательности, представленные под SEQ ID NO: 7 и SEQ ID NO: 8 соответственно.

Другим иллюстративным антителом к C5 является ULTOMIRIS® (равулизумаб), содержащее тяжелые и легкие цепи, содержащие последовательности, представленные под SEQ ID NO:14 и 11 соответственно, или его антигенсвязывающие фрагменты и варианты. ULTOMIRIS® (равулизумаб) (также известный как BNJ441 и ALXN1210) описан в PCT/US2015/019225 и патенте США № 9079949, идеи которых включены в данный документ посредством ссылки. Термины равулизумаб, BNJ441 и ALXN1210 в данном документе могут использоваться взаимозаменяемо, но все они относятся к одному и тому же антителу. ULTOMIRIS® (равулизумаб) селективно связывается с белком C5 системы комплемента человека, ингибируя его расщепление на C5a и C5b во время активации системы комплемента. Данное ингибирование предупреждает высвобождение провоспалительного медиатора C5a и образование цитолитического порообразующего мембраноатакующего комплекса (MAC) C5b-9 при сохранении проксимальных или ранних компонентов пути активации системы комплемента (например, C3 и C3b), существенных для опсонизации микроорганизмов и клиренса иммунных комплексов.

В других вариантах осуществления антитело содержит CDR или вариабельные области тяжелой и легкой цепей ULTOMIRIS® (равулизумаб). Например, в одном варианте осуществления антитело содержит домены CDR1, CDR2 и CDR3 VH-области ULTOMIRIS® (равулизумаба), содержащей последовательность, представленную под SEQ ID NO:12, и домены CDR1, CDR2 и CDR3 VL-области ULTOMIRIS® (равулизумаба), содержащей последовательность, представленную под SEQ ID NO:8. В другом варианте осуществления антитело содержит домены CDR1, CDR2 и CDR3 тяжелой цепи, содержащие последовательности, представленные под SEQ ID NO:19, 18 и 3 соответственно, и домены CDR1, CDR2 и CDR3 легкой цепи, содержащие последовательности, представленные под SEQ ID NO:4, 5 и 6 соответственно. В другом варианте осуществления антитело содержит VH- и VL-области, имеющие аминокислотные последовательности, представленные под SEQ ID NO:12 и SEQ ID NO:8 соответственно.

Другим иллюстративным антителом к C5 является антитело BNJ421, содержащее тяжелые и легкие цепи, содержащие последовательности, представленные под SEQ ID NO:20 и 11 соответственно, или его антигенсвязывающие фрагменты и варианты. BNJ421 (также известный как ALXN1211) описан в PCT/US2015/019225 и патенте США № 9079949, идеи которых включены в данный документ посредством ссылки.

В других вариантах осуществления антитело содержит CDR тяжелой и легкой цепей или переменные области BNJ421. Соответственно, в одном варианте осуществления антитело содержит домены CDR1, CDR2 и CDR3 VH-области BNJ421, имеющей последовательность, представленную под SEQ ID NO:12, и домены CDR1, CDR2 и CDR3 VL-области BNJ421, имеющей последовательность, представленную под SEQ ID NO:8. В другом варианте осуществления антитело содержит домены CDR1, CDR2 и CDR3 тяжелой цепи, содержащие последовательности, представленные под SEQ ID NO:19, 18 и 3 соответственно, и домены CDR1, CDR2 и CDR3 легкой цепи, содержащие последовательности, представленные под SEQ ID NO:4, 5 и 6 соответственно. В другом варианте осуществления антитело содержит VH- и VL-области, имеющие аминокислотные последовательности, представленные под SEQ ID NO:12 и SEQ ID NO:8 соответственно.

Точные границы CDR определялись различным образом в соответствии с различными способами. В некоторых вариантах осуществления положения CDR или каркасных областей в переменной домене легкой цепи или тяжелой цепи могут быть определены в соответствии с Kabat *et al.* [(1991) "Sequences of Proteins of Immunological Interest." NIH Publication No. 91-3242, U.S. Department of Health and Human Services, Bethesda, MD]. В таких случаях CDR могут называться "CDR согласно Kabat" (например, "LCDR2 согласно Kabat" или "HCDR1 согласно Kabat"). В некоторых вариантах осуществления положения CDR переменной области легкой или тяжелой цепи могут быть определены в соответствии с Chothia *et al.* (1989) *Nature* 342:877-883. Соответственно, данные области могут называться "CDR согласно Chothia" (например, "LCDR2 согласно Chothia" или "HCDR3 согласно Chothia"). В некоторых вариантах осуществления положения CDR переменной области легкой и тяжелой цепей могут быть определены с помощью комбинированного определения Kabat и Chothia. В таких вариантах осуществления данные области могут называться "CDR согласно комбинированному определению Kabat и Chothia". В работе Thomas *et al.* [(1996) *Mol Immunol* 33(17/18):1389-1401] проиллюстрирована идентификация границ CDR согласно определению Kabat и Chothia.

В некоторых вариантах осуществления антитело к C5, описанное в данном документе, содержит CDR1 тяжелой цепи, содержащую следующую аминокислотную последовательность или состоящую из нее: GHIFSNYWIQ (SEQ ID NO:19). В некоторых вариантах осуществления антитело к C5, описанное в данном документе, содержит CDR2 тяжелой цепи, содержащую следующую аминокислотную последовательность или состоящую из нее: EILPGSGHTEYTENFKD (SEQ ID NO:18). В некоторых вариантах осуществления антитело к C5, описанное в данном документе, содержит переменную

область тяжелой цепи, содержащую следующую аминокислотную последовательность:
 QVQLVQSGAEVKKPGASVKVSCKASGHIFSNIWVVRQAPGQGLEWMGEILPGSGH
 TEYTENFKDRVMTTRDTSTSTVYMESSLRSEDTAVYYCARYFFGSSPNWYFDVWGQG
 TLVTVSS (SEQ ID NO:12).

В некоторых вариантах осуществления антитело к C5, описанное в данном документе, содержит переменную область легкой цепи, содержащую следующую аминокислотную последовательность:
 DIQMTQSPSSLSASVGDRVTITCGASENIYGALNHWYQQKPGKAPKLLIYGATNLDGVP
 SRFGSGSGTDFTLTISSLQPEDFATYYCQNVLNTPLTFGQGTKVEIK (SEQ ID NO:8).

Другим иллюстративным антителом к C5 является антитело 7086, описанное в патентах США №№ 8241628 и 8883158. В одном варианте осуществления антитело содержит CDR или переменные области тяжелой и легкой цепей антитела 7086 (см. патенты США №№ 8241628 и 8883158). В другом варианте осуществления антитело или его антигенсвязывающий фрагмент содержат домены CDR1, CDR2 и CDR3 тяжелой цепи, содержащие последовательности, представленные под SEQ ID NO: 21, 22 и 23 соответственно, и домены CDR1, CDR2 и CDR3 легкой цепи, содержащие последовательности, представленные под SEQ ID NO: 24, 25 и 26 соответственно. В другом варианте осуществления антитело или его антигенсвязывающий фрагмент содержат VH-область антитела 7086, содержащую последовательность, представленную под SEQ ID NO:27, и VL-область антитела 7086, содержащую последовательность, представленную под SEQ ID NO:28.

Другим иллюстративным антителом к C5 является антитело 8110, также описанное в патентах США №№ 8241628 и 8883158. В одном варианте осуществления антитело содержит CDR или переменные области тяжелой и легкой цепей антитела 8110. В другом варианте осуществления антитело или его антигенсвязывающий фрагмент содержат домены CDR1, CDR2 и CDR3 тяжелой цепи, содержащие последовательности, представленные под SEQ ID NO: 29, 30 и 31 соответственно, и домены CDR1, CDR2 и CDR3 легкой цепи, содержащие последовательности, представленные под SEQ ID NO: 32, 33 и 34 соответственно. В другом варианте осуществления антитело содержит VH-область антитела 8110, содержащую последовательность, представленную под SEQ ID NO: 35, и VL-область антитела 8110, содержащую последовательность, представленную под SEQ ID NO: 36.

Другим иллюстративным антителом к C5 является антитело 305LO5, описанное в US 2016/0176954A1. В одном варианте осуществления антитело содержит CDR или переменные области тяжелой и легкой цепей антитела 305LO5. В другом варианте осуществления антитело или его антигенсвязывающий фрагмент содержат домены CDR1, CDR2 и CDR3 тяжелой цепи, содержащие последовательности, представленные под SEQ ID NO: 37, 38 и 39 соответственно, и домены CDR1, CDR2 и CDR3 легкой цепи, содержащие последовательности, представленные под SEQ ID NO: 40, 41 и 42 соответственно. В другом варианте осуществления антитело содержит VH-область антитела 305LO5, содержащую

последовательность, представленную под SEQ ID NO: 43, и VL-область антитела 305LO5, содержащую последовательность, представленную под SEQ ID NO: 44.

Другим иллюстративным антителом к C5 является антитело SKY59, описанное в работе Fukuzawa T., *et al.*, Rep. 2017 Apr 24;7(1):1080). В одном варианте осуществления антитело содержит CDR или переменные области тяжелой и легкой цепей антитела SKY59. В другом варианте осуществления антитело или его антигенсвязывающий фрагмент содержат тяжелую цепь, содержащую SEQ ID NO: 45, и легкую цепь, содержащую SEQ ID NO: 46.

Другим иллюстративным антителом к C5 является антитело REGN3918 (также известное как H4H12166PP), описанное в US20170355757 (см. US 10633434). В одном варианте осуществления антитело содержит переменную область тяжелой цепи, содержащую последовательность под SEQ ID NO:47, и переменную область легкой цепи, содержащую последовательность под SEQ ID NO:48. В другом варианте осуществления антитело содержит тяжелую цепь, содержащую последовательность под SEQ ID NO:49, и легкую цепь, содержащую последовательность под SEQ ID NO:50.

Антитело к C5, описанное в данном документе, может в некоторых вариантах осуществления содержать вариант константной области Fc человека, который связывается с неонатальным Fc-рецептором человека (FcRn) с большей аффинностью, чем нативная константная область Fc человека, из которой был получен вариант константной области Fc человека. Например, константная область Fc может содержать одну или несколько (например, две, три, четыре, пять, шесть, семь или восемь или больше) аминокислотных замен относительно нативной константной области Fc человека, из которой был получен вариант константной области Fc человека. Замены могут обеспечивать увеличение аффинности связывания антитела IgG, содержащего вариант константной области Fc, с FcRn при pH 6,0 при сохранении зависимости взаимодействия от pH. Способы тестирования того, приводят ли одна или несколько замен в константной области Fc антитела к увеличению аффинности константной области Fc в отношении FcRn при pH 6,0 (при сохранении зависимости взаимодействия от pH), известны из уровня техники.

Замены, которые обеспечивают усиление аффинности связывания константной области Fc антитела с FcRn, известны из уровня техники и включают, например, (1) тройную замену M252Y/S254T/T256E, описанную в работе Dall'Acqua *et al.* (2006) *J Biol Chem* 281: 23514-23524; (2) замены M428L или T250Q/M428L, описанные в работах Hinton *et al.* (2004) *J Biol Chem* 279:6213-6216 и Hinton *et al.* (2006) *J Immunol* 176:346-356; и (3) замены N434A или T307/E380A/N434A, описанные в работе Petkova *et al.* (2006) *Int Immunol* 18(12):1759-69. Дополнительные пары замен P257I/Q311I, P257I/N434H и D376V/N434H описаны, например, в работе Datta-Mannan *et al.* (2007) *J Biol Chem* 282(3):1709-1717, раскрытие которой во всей своей полноте включено в данный документ посредством ссылки.

В некоторых вариантах осуществления вариант константной области характеризуется наличием замены в положении аминокислотного остатка 255 согласно EU

на валин. В некоторых вариантах осуществления вариант константной области характеризуется наличием замены в положении аминокислотного остатка 309 согласно EU на аспарагин. В некоторых вариантах осуществления вариант константной области характеризуется наличием замены в положении аминокислотного остатка 312 согласно EU на изолейцин. В некоторых вариантах осуществления вариант константной области характеризуется наличием замены в положении аминокислотного остатка 386 согласно EU.

В некоторых вариантах осуществления вариант константной области Fc содержит не более 30 (например, не более 29, 28, 27, 26, 25, 24, 23, 22, 21, 20, 19, 18, 17, 16, 15, 14, 13, 12, 11, 10, девяти, восьми, семи, шести, пяти, четырех, трех или двух) аминокислотных замен, вставок или делеций относительно нативной константной области, из которой он был получен. В некоторых вариантах осуществления вариант константной области Fc характеризуется наличием одной или нескольких замен, выбранных из группы, состоящей из M252Y, S254T, T256E, N434S, M428L, V259I, T250I и V308F. В некоторых вариантах осуществления вариант константной области Fc человека содержит метионин в положении 428 и аспарагин в положении 434 нативной константной области Fc IgG человека, в каждом случае согласно нумерации EU. В некоторых вариантах осуществления вариант константной области Fc содержит двойную замену 428L/434S, как описано, например, в патенте США № 8088376.

В некоторых вариантах осуществления точное местоположение данных мутаций может быть смещено относительно положения нативной константной области Fc человека в связи с конструированием антител. Например, двойная замена 428L/434S при использовании в химерном Fc IgG2/4 может соответствовать 429L и 435S, как в вариантах M429L и N435S, обнаруженных в BNJ441. (ULTOMIRIS® (равулизумаб)) и описанных в патенте США № 9079949, раскрытие которого во всей его полноте включено в данный документ посредством ссылки.

В некоторых вариантах осуществления вариант константной области содержит замену в положении аминокислоты 237, 238, 239, 248, 250, 252, 254, 255, 256, 257, 258, 265, 270, 286, 289, 297, 298, 303, 305, 307, 308, 309, 311, 312, 314, 315, 317, 325, 332, 334, 360, 376, 380, 382, 384, 385, 386, 387, 389, 424, 428, 433, 434 или 436 (согласно нумерации EU) по сравнению с нативной константной областью Fc человека. В некоторых вариантах осуществления замена выбрана из группы, состоящей из метионина вместо глицина в положении 237; аланина вместо пролина в положении 238; лизина вместо серина в положении 239; изолейцина вместо лизина в положении 248; аланина, фенилаланина, изолейцина, метионина, глутамина, серина, валина, триптофана или тирозина вместо треонина в положении 250; фенилаланина, триптофана или тирозина вместо метионина в положении 252; треонина вместо серина в положении 254; глутаминовой кислоты вместо аргинина в положении 255; аспарагиновой кислоты, глутаминовой кислоты или глутамина вместо треонина в положении 256; аланина, глицина, изолейцина, лейцина, метионина, аспарагина серина, треонина или валина вместо пролина в положении 257; гистидина вместо глутаминовой кислоты в положении 258; аланина вместо аспарагиновой кислоты в

положении 265; фенилаланина вместо аспарагиновой кислоты в положении 270; аланина или глутаминовой кислоты вместо аспарагина в положении 286; гистидина вместо треонина в положении 289; аланина вместо аспарагина в положении 297; глицина вместо серина в положении 298; аланина вместо валина в положении 303; аланина вместо валина в положении 305; аланина, аспарагиновой кислоты, фенилаланина, глицина, гистидина, изолейцина, лизина, лейцина, метионина, аспарагина, пролина, глутамина, аргинина, серина, валина, триптофана или тирозина вместо треонина в положении 307; аланина, фенилаланина, изолейцина, лейцина, метионина, пролина, глутамина или треонина вместо валина в положении 308; аланина, аспарагиновой кислоты, глутаминовой кислоты, пролина или аргинина вместо лейцина или валина в положении 309; аланина, гистидина или изолейцина вместо глутамина в положении 311; аланина или гистидина вместо аспарагиновой кислоты в положении 312; лизина или аргинина вместо лейцина в положении 314; аланина или гистидина вместо аспарагина в положении 315; аланина вместо лизина в положении 317; глицина вместо аспарагина в положении 325; валина вместо изолейцина в положении 332; лейцина вместо лизина в положении 334; гистидина вместо лизина в положении 360; аланина вместо аспарагиновой кислоты в положении 376; аланина вместо глутаминовой кислоты в положении 380; аланина вместо глутаминовой кислоты в положении 382; аланина вместо аспарагина или серина в положении 384; аспарагиновой кислоты или гистидина вместо глицина в положении 385; пролина вместо глутамина в положении 386; глутаминовой кислоты вместо пролина в положении 387; аланина или серина вместо аспарагина в положении 389; аланина вместо серина в положении 424; аланина, аспарагиновой кислоты, фенилаланина, глицина, гистидина, изолейцина, лизина, лейцина, аспарагина, пролина, глутамина, серина, треонина, валина, триптофана или тирозина вместо метионина в положении 428; лизина вместо гистидина в положении 433; аланина, фенилаланина, гистидина, серина, триптофана или тирозина вместо аспарагина в положении 434 и гистидина вместо тирозина или фенилаланина в положении 436, каждый из которых указан согласно нумерации EU.

Подходящие антитела к C5 для применения в способах, описанных в данном документе, в некоторых вариантах осуществления содержат полипептид тяжелой цепи, содержащий аминокислотную последовательность, представленную под SEQ ID NO:14, и/или полипептид легкой цепи, содержащий аминокислотную последовательность, представленную под SEQ ID NO:11. В качестве альтернативы, антитела к C5 для применения в способах, описанных в данном документе, в некоторых вариантах осуществления содержат полипептид тяжелой цепи, содержащий аминокислотную последовательность, представленную под SEQ ID NO:20, и/или полипептид легкой цепи, содержащий аминокислотную последовательность, представленную под SEQ ID NO:11.

В одном варианте осуществления антитело связывается с C5 при pH 7,4 и 25°C (и в иных случаях при физиологических условиях) с аффинной константой диссоциации (K_D), которая составляет по меньшей мере 0,1 (например, по меньшей мере 0,15, 0,175, 0,2, 0,25, 0,275, 0,3, 0,325, 0,35, 0,375, 0,4, 0,425, 0,45, 0,475, 0,5, 0,525, 0,55, 0,575, 0,6, 0,625, 0,65,

0,675, 0,7, 0,725, 0,75, 0,775, 0,8, 0,825, 0,85, 0,875, 0,9, 0,925, 0,95 или 0,975) нМ. В некоторых вариантах осуществления K_D антитела к C5 или его антигенсвязывающего фрагмента составляет не более 1 (например, не более 0,9, 0,8, 0,7, 0,6, 0,5, 0,4, 0,3 или 0,2) нМ.

В других вариантах осуществления [$(K_D$ антитела к C5 при pH 6,0 при C)/(K_D антитела к C5 при pH 7,4 при 25°C)] составляет более 21 (например, более 22, 23, 24, 25, 26, 27, 28, 29, 30, 35, 40, 45, 50, 55, 60, 65, 70, 75, 80, 85, 90, 95, 100, 110, 120, 130, 140, 150, 160, 170, 180, 190, 200, 210, 220, 230, 240, 250, 260, 270, 280, 290, 300, 350, 400, 450, 500, 600, 700, 800, 900, 1000, 1500, 2000, 2500, 3000, 3500, 4000, 4500, 5000, 5500, 6000, 6500, 7000, 7500 или 8000).

Способы определения того, связывается ли антитело с белковым антигеном, и/или аффинности антитела к белковому антигену известны из уровня техники. Например, связывание антитела с белковым антигеном можно выявить и/или рассчитать количественно с применением разнообразных методик, таких как без ограничения вестерн-блот, дот-блот, метод поверхностного плазмонного резонанса (SPR) (например, в системе BIAcore; Pharmacia Biosensor AB, Уппсала, Швеция и Пискатауэй, Нью-Джерси) или твердофазный иммуноферментный анализ (ELISA). См., например, Benny K. C. Lo (2004) "Antibody Engineering: Methods and Protocols," Humana Press (ISBN: 1588290921); Johne et al. (1993) *J Immunol Meth* 160:191-198; Jonsson et al. (1993) *Ann Biol Clin* 51:19-26; и Jonsson et al. (1991) *Biotechniques* 11:620-627. Кроме того, способы измерения аффинности (например, констант диссоциации и ассоциации) приведены в демонстрационных примерах.

Используемый в данном документе термин " k_a " относится к константе скорости ассоциации антитела с антигеном. Термин " k_d " относится к константе скорости диссоциации антитела из комплекса антитело/антиген. Термин " K_D " относится к равновесной константе диссоциации для взаимодействия антитело-антиген. Равновесная константа диссоциации выводится из соотношений кинетических констант скоростей $K_D = k_d/k_a$. Такие определения предпочтительно измеряют при 25°C или 37°C (см. демонстрационные примеры). Например, кинетику связывания антитела с C5 человека можно определить при pH 8,0, 7,4, 7,0, 6,5 и 6,0 посредством поверхностного плазмонного резонанса (SPR) на приборе BIAcore 3000 с применением способа с использованием антител к Fc для иммобилизации антитела.

В одном варианте осуществления антитело к C5 или его антигенсвязывающий фрагмент блокируют образование или активность активных фрагментов C5a и/или C5b белка C5 (например, белка C5 человека). Благодаря такому эффекту блокирования антитела ингибируют, например, провоспалительные эффекты C5a и образование мембраноатакующего комплекса (MAC) C5b-9 на поверхности клетки.

Способы определения того, ингибирует ли описанное в данном документе конкретное антитело или терапевтическое средство расщепление C5, известны из уровня техники. Ингибирование компонента C5 системы комплемента человека может приводить

к снижению способности системы комплемента к лизису клеток в биологических жидкостях организма субъекта. Такие снижения способности системы комплемента, присутствующей в биологической(биологических) жидкости(жидкостях) организма, к клеточному лизису можно измерить с помощью способов, хорошо известных из уровня техники, как, например, с помощью традиционного анализа гемолиза, такого как анализ гемолиза, описанный Kabat и Mayer (ред.), "Experimental Immunochimistry", 2-е издание, 135-240, Springfield, IL, CC Thomas (1961), страницы 135-139, или традиционного варианта такого анализа, такого как способ с использованием гемолиза куриных эритроцитов, описанный, например, в работе Hillmen et al. (2004) *N Engl J Med* 350(6):552. Способы определения того, ингибирует ли соединение-кандидат расщепление C5 человека на формы C5a и C5b, известны из уровня техники и описаны в работе Evans et al. (1995) *Mol Immunol* 32(16):1183-95. Например, концентрацию и/или физиологическую активность C5a и C5b в биологической жидкости можно измерять с помощью способов, хорошо известных из уровня техники. Для C5b можно применять анализы гемолиза или анализы на растворимый C5b-9, как обсуждается в данном документе. Также можно применять другие анализы, известные из уровня техники. С применением анализов этих или других подходящих типов можно подвергать скринингу средства-кандидаты, способные ингибировать компонент C5 системы комплемента человека.

Иммунологические методики, такие как без ограничения ELISA, можно использовать для измерения концентрации белка C5 и/или его продуктов расщепления для определения способности антитела к C5 или его антигенсвязывающего фрагмента ингибировать преобразование C5 в биологически активные продукты. В некоторых вариантах осуществления измеряют образование C5a. В некоторых вариантах осуществления для выявления образования терминальных компонентов системы комплемента применяют антитела, специфичные к неоэпиту C5b-9.

Анализы гемолиза можно применять для определения ингибирующей активности антитела к C5 или его антигенсвязывающего фрагмента в отношении активации системы комплемента. Для определения эффекта антитела к C5 или его антигенсвязывающего фрагмента в отношении гемолиза, опосредованного классическим путем активации системы комплемента, в тестируемом растворе сыворотки крови *in vitro*, например, в качестве клеток-мишеней используют эритроциты овцы, покрытые гемолизином, или куриные эритроциты, сенсibilизированные антителами к куриным эритроцитам. Процент лизиса нормализовали, рассматривая 100% лизис как равный лизису, происходящему в отсутствие ингибитора. В некоторых вариантах осуществления система комплемента активируется по классическому пути антителом IgM человека, например, используемым в наборе для активации системы комплемента по классическому пути Wieslab® (Wieslab® COMPL CP310, Euro-Diagnostica, Швеция). Вкратце, тестируемую сыворотку крови инкубируют с антителом к C5 или его антигенсвязывающим фрагментом в присутствии антитела IgM человека. Образующееся количество C5b-9 измеряют путем приведения смеси в контакт с антителом к C5b-9, конъюгированным с ферментом, и флуорогенным

субстратом и измерения поглощения при соответствующей длине волны. В качестве контроля тестируемую сыворотку крови инкубируют в отсутствие антитела к C5 или его антигенсвязывающего фрагмента. В некоторых вариантах осуществления тестируемая сыворотка крови представляет собой сыворотку крови с дефицитом C5, восстановленную с помощью полипептида C5.

Для определения эффекта антитела к C5 или его антигенсвязывающего фрагмента в отношении гемолиза, опосредованного альтернативным путем, в качестве клеток-мишеней можно использовать несенсибилизированные эритроциты кролика или морской свинки. В некоторых вариантах осуществления тестируемый раствор сыворотки крови представляет собой сыворотку крови с дефицитом C5, восстановленную с помощью полипептида C5. Процент лизиса нормализовали, рассматривая 100% лизис как равный лизису, происходящему в отсутствие ингибитора. В некоторых вариантах осуществления система комплемента активируется по альтернативному пути молекулами липополисахаридов, например, используемыми в наборе для активации системы комплемента по альтернативному пути Wieslab® (Wieslab® COMPL AP330, Euro-Diagnostica, Швеция). Вкратце, тестируемую сыворотку крови инкубируют с антителом к C5 или его антигенсвязывающим фрагментом в присутствии липополисахарида. Образующееся количество C5b-9 измеряют путем приведения смеси в контакт с антителом к C5b-9, конъюгированным с ферментом, и флуорогенным субстратом и измерения флуоресценции при соответствующей длине волны. В качестве контроля тестируемую сыворотку крови инкубируют в отсутствие антитела к C5 или его антигенсвязывающего фрагмента.

В некоторых вариантах осуществления активность C5 или ее ингибирование оценивают количественно с применением анализа CH50eq. Анализ CH50eq представляет собой способ измерения общей активности системы комплемента, активируемой по классическому пути, в сыворотке крови. Данный тест представляет собой анализ лизиса, в котором используют эритроциты, сенсибилизированные антителами, в качестве активатора системы комплемента по классическому пути и различные разведения тестируемой сыворотки крови для определения количества, необходимого для обеспечения 50% лизиса (CH50). Процентную степень гемолиза можно определить, например, с помощью спектрофотометра. Анализ CH50eq обеспечивает косвенную меру образования терминального комплекса системы комплемента (ТСС), поскольку сам ТСС непосредственно отвечает за измеряемую степень гемолиза.

Анализ хорошо известен и обычно практикуется специалистами в данной области. Вкратце, для активации системы комплемента по классическому пути неразбавленные образцы сыворотки крови (например, восстановленные образцы сыворотки крови человека) добавляют в ячейки микропланшета, содержащие эритроциты, сенсибилизированные антителами, с получением таким образом ТСС. Затем активированные образцы сыворотки крови разбавляют в ячейках микропланшета, которые покрыты реагентом захвата (например, антителом, которое связывается с одним или несколькими компонентами ТСС). ТСС, присутствующий в активированных образцах, связывается с моноклональными

антителами, покрывающими поверхность ячеек микропланшета. Ячейки промывают, и в каждую лунку добавляют детекторный реагент, который имеет детектируемую метку и распознает связанный ТСС. Детектируемая метка может представлять собой, например, флуоресцентную метку или ферментативную метку. Результаты анализа выражают в единицах эквивалентов CH50 на миллилитр (ед. экв. CH50/мл).

Ингибирование, например, в той мере, в какой оно относится к активности терминальных компонентов системы комплемента, включает по меньшей мере 5% (например, по меньшей мере 6, 7, 8, 9, 10, 15, 20, 25, 30, 35, 40, 45, 50, 55 или 60%) снижение активности терминальных компонентов системы комплемента, например, в анализе гемолиза или анализе CH50eq по сравнению с эффектом контрольного антитела (или его антигенсвязывающего фрагмента) в аналогичных условиях и при эквимоллярной концентрации. Значительное ингибирование в контексте данного документа относится к ингибированию указанной активности (например, активности терминальных компонентов системы комплемента) на по меньшей мере 40% (например, по меньшей мере 45, 50, 55, 60, 65, 70, 75, 80, 85, 90 или 95% или больше). В некоторых вариантах осуществления антитело к C5, описанное в данном документе, характеризуется наличием одной или нескольких аминокислотных замен относительно CDR SOLIRIS® (т. е. SEQ ID NO:1-6), но при этом сохраняет по меньшей мере 30% (например, по меньшей мере 31, 32, 33, 34, 35, 36, 37, 38, 39, 40, 41, 42, 43, 44, 45, 46, 47, 48, 49, 50, 55, 60, 65, 70, 75, 80, 85, 90 или 95%) от ингибирующей активности SOLIRIS® в отношении системы комплемента в анализе гемолиза или анализе CH50eq.

В одном варианте осуществления антитело конкурирует за связывание и/или связывается с тем же эпитопом на C5, что и антитела, описанные в данном документе. Термин «связывается с тем же эпитопом» в отношении двух или более антител означает, что антитела связываются с одним и тем же сегментом из аминокислотных остатков, определяемым с помощью данного способа. Методики определения того, связываются ли антитела с «тем же эпитопом на C5», что и антитела, описанные в данном документе, включают, например, способы картирования эпитопов, такие как рентгеновские анализы кристаллов комплексов антиген:антитело, которые обеспечивают атомное разрешение эпитопа, и масс-спектрометрия водородно-дейтериевого обмена (HDX-MS). Другие способы обеспечивают мониторинг связывания антитела с пептидными фрагментами антигена или мутантными вариантами антигена, где утрата связывания вследствие модификации аминокислотного остатка в пределах последовательности антигена часто считается указанием на компонент эпитопа. Кроме того, также можно применять способы вычислительной комбинаторики для картирования эпитопов. В основе этих способов лежит способность антитела, представляющего интерес, к аффинному выделению специфических коротких пептидов из комбинаторных фаг-дисплейных библиотек пептидов. Ожидается, что антитела, имеющие одинаковые последовательности VH и VL или одинаковые последовательности CDR1, 2 и 3, связываются с одним и тем же эпитопом.

Антитела, которые "конкурируют с другим антителом за связывание с мишенью",

относятся к антителам, которые ингибируют (частично или полностью) связывание другого антитела с мишенью. То, конкурируют ли два антитела друг с другом за связывание с мишенью, т. е. то, ингибирует ли одно антитело связывание другого антитела с мишенью и в какой степени это происходит, можно определить с применением известных экспериментов по конкуренции. В определенных вариантах осуществления антитело конкурирует с другим антителом и ингибирует его связывание с мишенью на по меньшей мере 10%, 20%, 30%, 40%, 50%, 60%, 70%, 80%, 90% или 100%. Уровень ингибирования или конкуренции может отличаться в зависимости от того, какое антитело представляет собой "блокирующее антитело" (т. е. холодное антитело, которое инкубируется с мишенью первым). Конкурирующие антитела связываются с тем же эпитопом, перекрывающимся эпитопом или смежными эпитопами (например, как свидетельствует стерическое несоответствие).

Антитела к С5 или их антигенсвязывающие фрагменты, описанные в данном документе, применяемые в способах, описанных в данном документе, могут быть получены с применением разнообразных методик, известных в данной области техники. Моноклональные антитела можно получить с помощью различных методик, известных специалистам в данной области. Вкратце, клетки селезенки животного, иммунизированного требуемым антигеном, иммортализируют, обычно путем слияния с клеткой миеломы (см. Kohler & Milstein, Eur. J. Immunol. 6: 511-519 (1976)). Альтернативные способы иммортализации включают трансформацию с помощью вируса Эпштейна-Барр, онкогенов или ретровирусов или других способов, хорошо известных из уровня техники. Колонии, возникающие из отдельных иммортализованных клеток, подвергают скринингу в отношении продуцирования антител требуемой специфичности и аффинности к антигену, а выход моноклональных антител, продуцируемых такими клетками, можно усилить с помощью различных методик, включая инъекцию в брюшную полость хозяина, относящегося к позвоночным. В качестве альтернативы, можно выделять последовательности ДНК, которые кодируют моноклональное антитело или его связывающий фрагмент, посредством скрининга библиотеки ДНК из В-клеток человека в соответствии с общим протоколом, описанным в работе Huse, *et al.*, Science 246: 1275-1281 (1989).

IV. Композиции

Композиции могут быть составлены в виде фармацевтического раствора, например, для введения субъекту для лечения или предупреждения комплемент-ассоциированного нарушения. Фармацевтические композиции обычно содержат фармацевтически приемлемый носитель. Используемый в данном документе термин "фармацевтически приемлемый носитель" относится к любым возможным растворителям, дисперсионным средам, покрытиям, антибактериальным и противогрибковым средствам, изотоническим средствам и средствам, замедляющим абсорбцию, и т. п., которые являются физиологически совместимыми, и предусматривает их. Композиции могут содержать фармацевтически приемлемую соль, например соль присоединения кислоты или соль

присоединения основания, сахара, углеводы, полиолы и/или модификаторы тоничности.

Композиции могут быть составлены в соответствии со стандартными способами. Получение фармацевтических составов является общепризнанной областью техники (см., например, Gennaro (2000) "Remington: The Science and Practice of Pharmacy," 20-е издание, Lippincott, Williams & Wilkins (ISBN: 0683306472); Ansel *et al.* (1999) "Pharmaceutical Dosage Forms and Drug Delivery Systems," 7-е издание, Lippincott Williams & Wilkins Publishers (ISBN: 0683305727); и Kibbe (2000) "Handbook of Pharmaceutical Excipients American Pharmaceutical Association," 3-е издание (ISBN: 091733096X)). В некоторых вариантах осуществления композиция может быть составлена, например, в виде буферного раствора с подходящей концентрацией и быть подходящей для хранения при 2-8°C (например, 4°C). В некоторых вариантах осуществления композиция может быть составлена для хранения при температуре ниже 0°C (например, -20°C или -80°C). В некоторых вариантах осуществления композиция может быть составлена для хранения в течение периода до 2 лет (например, в течение 1 месяца, 2 месяцев, 3 месяцев, 4 месяцев, 5 месяцев, 6 месяцев, 7 месяцев, 8 месяцев, 9 месяцев, 10 месяцев, 11 месяцев, 1 года, 1½ года или 2 лет) при 2-8°C (например, при 4°C). Таким образом, в некоторых вариантах осуществления композиции, описанные в данном документе, стабильны при хранении в течение по меньшей мере 1 года при 2-8°C (например, 4°C).

Фармацевтические композиции могут находиться в различных формах. Данные формы включают, например, жидкие, полутвердые и твердые лекарственные формы, такие как жидкие растворы (например, растворы для инъекций и инфузий), дисперсии или суспензии, таблетки, пилюли, порошки, липосомы и суппозитории. Предпочтительная форма частично зависит от предполагаемого способа введения и терапевтического применения. Композиции, содержащие композицию, предназначенную для системной или местной доставки, например, могут находиться в форме растворов для инъекций или инфузий. Соответственно, композиции могут быть составлены для введения парентеральным способом (например, путем внутривенной, подкожной, внутрибрюшинной или внутримышечной инъекции). Термины "парентеральное введение", "вводимый парентерально" и другие грамматически эквивалентные выражения, используемые в данном документе, относятся к способам введения, отличным от энтерального и наружного введения, обычно путем инъекции, и включают без ограничения внутривенную, интраназальную, внутриглазную, легочную, внутримышечную, внутриартериальную, интратекальную, внутрикапсулярную, внутриглазничную, внутрисердечную, внутрикожную, внутрилегочную, внутрибрюшинную, транстрахеальную, подкожную, субкутикулярную, внутрисуставную, субкапсулярную, субарахноидальную, интраспинальную, эпидуральную, интрацеребральную, внутричерепную, интракаротидную и интратермальную инъекцию и инфузию.

V. Способы

В данном документе представлены способы лечения PNH у субъекта, у которого ранее наблюдался ненадлежащий ответ на терапию антителом к C5, путем введения

субъекту терапевтически эффективного количества ингибитора AP. В некоторых вариантах осуществления ингибитор AP представляет собой ингибитор, который ингибирует мишень, расположенную в пути передачи сигнала до C5, такую как фактор D или компонент 3 системы комплемента (C3).

В некоторых вариантах осуществления лечение приводит у субъекта к снижению одного или нескольких из следующего: (a) постоянного внесосудистого гемолиза (EVH); (b) анемии и/или (c) трансфузионной зависимости; и/или улучшению балла по шкале FACIT для показателя утомляемости. В некоторых вариантах осуществления после лечения у субъекта с PNH с ненадлежащим ответом сохраняется или улучшается контроль MAC-опосредованного внутрисосудистого гемолиза.

В некоторых вариантах осуществления ненадлежащий ответ на терапию антителом к C5 связан

с фармакокинетическим (PK) аспектом, например (a) неэффективным ингибированием расщепления C5 у субъекта; (b) низкой дозой антитела к C5 и/или его низкими уровнями в плазме крови субъекта; (c) усиленным клиренсом антитела к C5 у субъекта; и/или (d) непереносимостью антитела к C5 у субъекта, что приводит к введению сниженной дозы антитела к C5, предпочтительно где непереносимость антитела к C5 предусматривает утомляемость и боль после инфузии. В некоторых вариантах осуществления ненадлежащий ответ на терапию антителом к C5 связан с фармакодинамическим (PD) аспектом, например со следующим: (a) полиморфизмом CR1; (b) внесосудистым гемолизом (EVH), например, путем опсонизации клеток крови, выживших после внутрисосудистого гемолиза (IVH); и/или (c) ослабленным эффектом активности антитела к C5 в результате воздействия фрагментов C3. В некоторых вариантах осуществления ненадлежащий ответ на терапию антителом к C5 связан с одним или несколькими PK и PD аспектами.

Также в данном документе представлены способы лечения PNH у пациента-человека, предусматривающие введение пациенту ингибитора CFD отдельно или в комбинации с антителом к C5 или его антигенсвязывающим фрагментом. В некоторых вариантах осуществления ингибитор CFD и/или антитело к C5 или его антигенсвязывающий фрагмент вводят (или они предназначены для введения) в соответствии с конкретным клиническим режимом введения доз (например, при определенном количестве дозы и в соответствии с конкретной схемой введения доз).

В одном варианте осуществления представлен способ лечения PNH у субъекта, при этом способ предусматривает введение субъекту терапевтически эффективного количества ингибитора фактора D системы комплемента (CFD) в комбинации с терапевтически эффективным количеством антитела к C5 или его антигенсвязывающего фрагмента,

при этом у субъекта после 12 и/или 24 недель лечения ингибитором CFD наблюдается одно или несколько из следующих клинических улучшений:

(a) увеличение уровня гемоглобина на 2,0 г/дл или больше по сравнению с исходным уровнем гемоглобина у субъекта;

(b) трансфузионная независимость и/или

(c) увеличение балла по шкале FACIT для показателя утомляемости на 10 единиц или больше по сравнению с исходным баллом по шкале FACIT для показателя утомляемости у субъекта.

В другом варианте осуществления представлен способ лечения PNH у субъекта, у которого ранее наблюдался ненадлежащий ответ на терапию антителом к C5, при этом способ предусматривает

введение субъекту терапевтически эффективного количества ингибитора фактора D системы комплемента (CFD),

при этом ненадлежащий ответ у субъекта представлял собой трансфузионную зависимость и/или анемию; и

при этом у субъекта после 12 и/или 24 недель лечения ингибитором CFD наблюдается одно или несколько из следующих клинических улучшений:

(d) увеличение уровня гемоглобина на 2,0 г/дл или больше по сравнению с исходным уровнем гемоглобина у субъекта;

(e) трансфузионная независимость или устранение потребности в трансфузии и/или

(f) увеличение балла по шкале FACIT для показателя утомляемости на 10 единиц или больше по сравнению с исходным баллом по шкале FACIT для показателя утомляемости у субъекта.

В другом варианте осуществления представлен способ лечения PNH у субъекта, у которого ранее наблюдался ненадлежащий ответ на терапию антителом к C5, при этом способ предусматривает

введение субъекту терапевтически эффективного количества ингибитора фактора D системы комплемента (CFD) в комбинации с терапевтически эффективным количеством антитела к C5 или его антигенсвязывающего фрагмента,

при этом ненадлежащий ответ у субъекта представлял собой трансфузионную зависимость и/или анемию; и

при этом у субъекта после 12 и/или 24 недель лечения ингибитором CFD наблюдается одно или несколько из следующих клинических улучшений:

(a) увеличение уровня гемоглобина на 2,0 г/дл или больше по сравнению с исходным уровнем гемоглобина у субъекта;

(b) трансфузионная независимость или устранение потребности в трансфузии и/или

(c) увеличение балла по шкале FACIT для показателя утомляемости на 10 единиц или больше по сравнению с исходным баллом по шкале FACIT для показателя утомляемости у субъекта.

В некоторых вариантах осуществления способы дополнительно предусматривают определение у субъекта уровня гемоглобин, трансфузионного статуса и/или балла по шкале FACIT для показателя утомляемости на исходном уровне и после 12 и/или 24 недель лечения, при этом (a) увеличение уровня гемоглобина на 2,0 г/дл или больше по сравнению с исходным уровнем гемоглобина у субъекта; (b) трансфузионная независимость или

устранение потребности в трансфузии и/или (с) увеличение балла по шкале FACIT для показателя утомляемости на 10 единиц или больше по сравнению с исходным баллом по шкале FACIT для показателя утомляемости у субъекта свидетельствуют об осуществлении лечения. В некоторых вариантах осуществления способы предусматривают лечение субъекта с PNH, у которого ранее наблюдался ненадлежащий ответ на терапию антителом к C5 (например, SOLIRIS®, ULTOMIRIS®, антителом 7086, антителом 8110, антителом 305LO5, антителом SKY59 или антителом REGN3918). В некоторых вариантах осуществления у субъекта с PNH ранее наблюдался ненадлежащий ответ на SOLIRIS®. В некоторых вариантах осуществления у субъекта с PNH ранее наблюдался ненадлежащий ответ на SOLIRIS® в одобренной или более высокой дозе в течение ≥ 24 недель (например, 24, 25, 26, 27, 28, 29, 30, 31, 32, 33, 34, 35, 36, 37, 38, 39, 40 и больше недель) без изменения режима в течение ≤ 8 недель. В некоторых вариантах осуществления у субъекта с PNH ранее наблюдался ненадлежащий ответ на ULTOMIRIS®.

В некоторых вариантах осуществления ненадлежащий ответ у субъекта представлял собой трансфузионную зависимость (например, 1 или больше трансфузий эритроцитов (RBC) за 12 или меньше недель до скрининга). В некоторых вариантах осуществления ненадлежащий ответ у субъекта представлял собой анемию (например, уровень гемоглобина менее 10 г/дл). В некоторых вариантах осуществления ненадлежащий ответ у субъекта представлял собой трансфузионную зависимость и анемию.

В некоторых вариантах осуществления способ дополнительно предусматривает определение у субъекта уровня гемоглобина, трансфузионного статуса и/или балла по шкале FACIT для показателя утомляемости на исходном уровне и после 12 и/или 24 недель лечения, при этом

(а) увеличение уровня гемоглобина на 2,0 г/дл или больше по сравнению с исходным уровнем гемоглобина у субъекта;

(b) трансфузионная независимость или устранение потребности в трансфузии и/или

(с) увеличение балла по шкале FACIT для показателя утомляемости на 10 единиц или больше по сравнению с исходным баллом по шкале FACIT для показателя утомляемости у субъекта свидетельствуют об осуществлении лечения.

В некоторых вариантах осуществления ингибитор CFD (например, даникопан) вводят (или он предназначен для введения) в соответствии с конкретным клиническим режимом введения доз (например, при определенном количестве дозы и в соответствии с конкретной схемой введения доз). В некоторых вариантах осуществления ингибитор CFD вводят субъекту перорально. В некоторых вариантах осуществления ингибитор CFD вводят субъекту перорально три раза в сутки (TID). В некоторых вариантах осуществления ингибитор CFD вводят субъекту перорально в дозе от приблизительно 50 мг до 300 мг. В некоторых вариантах осуществления ингибитор CFD вводят перорально в дозе приблизительно 100 мг, 110 мг, 120 мг, 130 мг, 140 мг, 150 мг, 160 мг, 170 мг, 180 мг, 190 мг, 200 мг, 210 мг, 220 мг, 230 мг, 240 мг, 250 мг, 260 мг, 270 мг, 280 мг, 290 мг или 300 мг. В некоторых вариантах осуществления ингибитор CFD вводят перорально в дозе

приблизительно 100 мг. В некоторых вариантах осуществления ингибитор CFD вводят перорально в дозе приблизительно 100 мг TID. В некоторых вариантах осуществления ингибитор CFD вводят перорально в дозе приблизительно 150 мг. В некоторых вариантах осуществления ингибитор CFD вводят перорально в дозе приблизительно 150 мг TID. В некоторых вариантах осуществления ингибитор CFD вводят перорально в дозе приблизительно 200 мг. В некоторых вариантах осуществления ингибитор CFD вводят перорально в дозе приблизительно 200 мг TID.

В некоторых вариантах осуществления ингибитор CFD вводят в течение 4 недель или более (например, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 11, 12, 13, 14, 15, 16, 17, 18, 19, 20, 21, 22, 23, 24, 25, 26, 27, 28, 29, 30, 31, 32, 33, 34, 35, 36, 37, 38, 39, 40, 41, 42, 43, 44, 45, 46, 47, 48, 49, 50, 51, 52, 53, 54, 55, 56, 57, 58, 59 или 60 недель и более). В некоторых вариантах осуществления ингибитор CFD вводят в течение 24 недель. В некоторых вариантах осуществления ингибитор CFD вводят в течение 9 месяцев, 12 месяцев, 15 месяцев, 20 месяцев, 24 месяцев или дольше. В некоторых вариантах осуществления ингибитор CFD вводят в течение 1, 2, 3, 4, 5, 6 или более лет.

В некоторых вариантах осуществления антитело к C5 или его антигенсвязывающий фрагмент (например, SOLIRIS® или ULTOMIRIS®) вводят (или они предназначены для введения) в соответствии с конкретным клиническим режимом введения доз (например, при определенном количестве дозы и в соответствии с конкретной схемой введения доз). Антитела к C5 или их антигенсвязывающие фрагменты можно вводить пациенту любым подходящим способом. В некоторых вариантах осуществления антитело к C5 или его антигенсвязывающий фрагмент вводят субъекту внутривенно.

В некоторых вариантах осуществления доза антитела к C5 или его антигенсвязывающего фрагмента представляет собой фиксированную дозу. Например, в некоторых вариантах осуществления антитело к C5 или его антигенсвязывающий фрагмент вводят субъекту в дозе 600 мг раз в неделю. В некоторых вариантах осуществления антитело к C5 или его антигенсвязывающий фрагмент вводят субъекту в дозе 900 мг раз в две недели.

В некоторых вариантах осуществления антитело к C5 или его антигенсвязывающий фрагмент вводят субъекту в дозе 600 мг раз в неделю, обеспечивая введение четырех таких доз, после чего в дозе 900 мг в неделю 5, а затем в последующий период в дозе 900 мг раз в 2 недели. В некоторых вариантах осуществления SOLIRIS® вводят субъекту (например, взрослому субъекту) в дозе 600 мг раз в неделю, обеспечивая введение четырех таких доз, после чего в дозе 900 мг в неделю 5, а затем в последующий период в дозе 900 мг раз в 2 недели.

В некоторых вариантах осуществления антитело к C5 или его антигенсвязывающий фрагмент вводят субъекту в возрасте менее 18 лет в дозе 900 мг раз в неделю, обеспечивая введение четырех таких доз субъекту, вес которого составляет 40 кг и больше, после чего в дозе 1200 мг в неделю 5, а затем в последующие периоды в дозе 1200 мг раз в две недели. В некоторых вариантах осуществления SOLIRIS® вводят субъекту в возрасте менее 18 лет

в дозе 900 мг раз в неделю, обеспечивая введение четырех таких доз субъекту, вес которого составляет 40 кг и больше, после чего в дозе 1200 мг в неделю 5, а затем в последующий период в дозе 1200 мг раз в две недели.

В некоторых вариантах осуществления антитело к C5 или его антигенсвязывающий фрагмент вводят субъекту в возрасте менее 18 лет в дозе 600 мг раз в неделю, обеспечивая введение двух таких доз субъекту, вес которого составляет от 30 кг до менее 40 кг, после чего в дозе 900 мг в неделю 3, а затем в последующий период в дозе 900 мг раз в две недели. В некоторых вариантах осуществления SOLIRIS® вводят субъекту в возрасте менее 18 лет в дозе 600 мг раз в неделю, обеспечивая введение двух таких доз субъекту, вес которого составляет от 30 кг до менее 40 кг, после чего в дозе 900 мг в неделю 3, а затем в последующий период в дозе 900 мг раз в две недели.

В некоторых вариантах осуществления антитело к C5 или его антигенсвязывающий фрагмент вводят субъекту в возрасте менее 18 лет в дозе 600 мг раз в неделю, обеспечивая введение двух таких доз субъекту, вес которого составляет от 20 кг до менее 30 кг, после чего в дозе 600 мг в неделю 3, а затем в последующий период в дозе 600 мг раз в две недели. В некоторых вариантах осуществления SOLIRIS® вводят субъекту в возрасте менее 18 лет в дозе 600 мг раз в неделю, обеспечивая введение двух таких доз субъекту, вес которого составляет от 20 кг до менее 30 кг, после чего в дозе 600 мг в неделю 3, а затем в последующий период в дозе 600 мг раз в две недели.

В некоторых вариантах осуществления антитело к C5 или его антигенсвязывающий фрагмент вводят субъекту в возрасте менее 18 лет в дозе 600 мг раз в неделю, обеспечивая введение одной такой дозы субъекту, вес которого составляет от 10 кг до менее 20 кг, после чего в дозе 300 мг в неделю 3, а затем в последующий период в дозе 300 мг раз в две недели. В некоторых вариантах осуществления SOLIRIS® вводят субъекту в возрасте менее 18 лет в дозе 600 мг раз в неделю, обеспечивая введение одной такой дозы субъекту, вес которого составляет от 10 кг до менее 20 кг, после чего в дозе 300 мг в неделю 3, а затем в последующий период в дозе 300 мг раз в две недели.

В некоторых вариантах осуществления антитело к C5 или его антигенсвязывающий фрагмент вводят субъекту в возрасте менее 18 лет в дозе 300 мг раз в неделю, обеспечивая введение одной такой дозы субъекту, вес которого составляет от 5 кг до менее 10 кг, после чего в дозе 300 мг в неделю 2, а затем в последующий период в дозе 300 мг раз в три недели. В некоторых вариантах осуществления SOLIRIS® вводят субъекту в возрасте менее 18 лет в дозе 300 мг раз в неделю, обеспечивая введение одной такой дозы субъекту, вес которого составляет от 5 кг до менее 10 кг, после чего в дозе 300 мг в неделю 2, а затем в последующий период в дозе 300 мг раз в три недели.

В некоторых вариантах осуществления доза антитела к C5 или его антигенсвязывающего фрагмента зависит от веса пациента. В некоторых вариантах осуществления, например, 300 мг антитела к C5 или его антигенсвязывающего фрагмента вводят пациенту, вес которого составляет от 5 или больше до менее 10 кг. В некоторых вариантах осуществления 600 мг антитела к C5 или его антигенсвязывающего фрагмента

вводят пациенту, вес которого составляет от 10 или больше до менее 20 кг. В некоторых вариантах осуществления 900 мг или 2100 мг антитела к C5 или его антигенсвязывающего фрагмента вводят пациенту, вес которого составляет от 20 или больше до менее 30 кг. В некоторых вариантах осуществления 1200 мг или 2700 мг антитела к C5 или его антигенсвязывающего фрагмента вводят пациенту, вес которого составляет от 30 или больше до менее 40 кг. В некоторых вариантах осуществления 2400 мг или 3000 мг антитела к C5 или его антигенсвязывающего фрагмента вводят пациенту, вес которого составляет от 40 или больше до менее 60 кг. В некоторых вариантах осуществления 2700 мг или 3300 мг антитела к C5 или его антигенсвязывающего фрагмента вводят пациенту, вес которого составляет от 60 или больше до менее 100 кг. В некоторых вариантах осуществления 3000 мг или 3600 мг антитела к C5 или его антигенсвязывающего фрагмента вводят пациенту, вес которого составляет 100 кг или больше. В определенных вариантах осуществления режимы введения доз корректируют для обеспечения оптимального требуемого ответа (например, эффективного ответа).

В некоторых вариантах осуществления антитело к C5 или его антигенсвязывающий фрагмент вводят:

(а) однократно в день 1 цикла введения в дозе 2400 мг пациенту, вес которого составляет от 40 или больше до менее 60 кг, 2700 мг пациенту, вес которого составляет от 60 или больше до менее 100 кг, или 3000 мг пациенту, вес которого составляет 100 кг или больше; и

(b) в день 15 цикла введения и в последующий период раз в восемь недель в дозе 3000 мг пациенту, вес которого составляет от 40 или больше до менее 60 кг, 3300 мг пациенту, вес которого составляет от 60 или больше до менее 100 кг, или 3600 мг пациенту, вес которого составляет 100 кг или больше.

В некоторых вариантах осуществления ULTOMIRIS® вводят:

(а) однократно в день 1 цикла введения в дозе 2400 мг пациенту, вес которого составляет от 40 или больше до менее 60 кг, 2700 мг пациенту, вес которого составляет от 60 или больше до менее 100 кг, или 3000 мг пациенту, вес которого составляет 100 кг или больше; и

(b) в день 15 цикла введения и в последующий период раз в восемь недель в дозе 3000 мг пациенту, вес которого составляет от 40 или больше до менее 60 кг, 3300 мг пациенту, вес которого составляет от 60 или больше до менее 100 кг, или 3600 мг пациенту, вес которого составляет 100 кг или больше.

В некоторых вариантах осуществления антитело к C5 или его антигенсвязывающий фрагмент вводят пациенту, вес которого составляет от 40 или больше до менее 60 кг:

(а) однократно в день 1 цикла введения в дозе 2400 мг; и

(b) в день 15 цикла введения и в последующий период раз в восемь недель в дозе 3000 мг.

В некоторых вариантах осуществления ULTOMIRIS® вводят пациенту, вес которого составляет от 40 или больше до менее 60 кг:

- (a) однократно в день 1 цикла введения в дозе 2400 мг; и
- (b) в день 15 цикла введения и в последующий период раз в восемь недель в дозе 3000 мг.

В некоторых вариантах осуществления антитело к C5 или его антигенсвязывающий фрагмент вводят пациенту, вес которого составляет от 60 или больше до менее 100 кг:

- (a) однократно в день 1 цикла введения в дозе 2700 мг; и
- (b) в день 15 цикла введения и в последующий период раз в восемь недель в дозе 3300 мг.

В некоторых вариантах осуществления ULTOMIRIS® вводят пациенту, вес которого составляет от 60 или больше до менее 100 кг:

- (a) однократно в день 1 цикла введения в дозе 2700 мг; и
- (b) в день 15 цикла введения и в последующий период раз в восемь недель в дозе 3300 мг.

В некоторых вариантах осуществления антитело к C5 или его антигенсвязывающий фрагмент вводят пациенту, вес которого составляет 100 кг или больше:

- (a) однократно в день 1 цикла введения в дозе 3000 мг; и
- (b) в день 15 цикла введения и в последующий период раз в восемь недель в дозе 3600 мг.

В некоторых вариантах осуществления ULTOMIRIS® вводят пациенту, вес которого составляет 100 кг или больше:

- (a) однократно в день 1 цикла введения в дозе 3000 мг; и
- (b) в день 15 цикла введения и в последующий период раз в восемь недель в дозе 3600 мг.

В некоторых вариантах осуществления антитело к C5 или его антигенсвязывающий фрагмент вводят субъекту в возрасте менее 18 лет:

(a) однократно в день 1 в дозе 600 мг пациенту, вес которого составляет от 5 или больше до менее 10 кг, 600 мг пациенту, вес которого составляет от 10 или больше до менее 20 кг, 900 мг пациенту, вес которого составляет от 20 или больше до менее 30 кг, 1200 мг пациенту, вес которого составляет от 30 или больше до менее 40 кг, 2400 мг пациенту, вес которого составляет от 40 или больше до менее 60 кг, 2700 мг пациенту, вес которого составляет от 60 или больше до менее 100 кг, или 3000 мг пациенту, вес которого составляет 100 кг или больше; и

(b) в день 15 и в последующий период раз в четыре недели в дозе 300 мг пациенту, вес которого составляет от 5 или больше до менее 10 кг, или 600 мг пациенту, вес которого составляет от 10 или больше до менее 20 кг; или в день 15 и в последующий период раз в восемь недель в дозе 2100 мг пациенту, вес которого составляет от 20 или больше до менее 30 кг, 2700 мг пациенту, вес которого составляет от 30 или больше до менее 40 кг, 3000 мг пациенту, вес которого составляет от 40 или больше до менее 60 кг, 3300 мг пациенту, вес которого составляет от 60 или больше до менее 100 кг, или 3600 мг пациенту, вес которого составляет 100 кг или больше.

фрагмент вводят пациенту, вес которого составляет 100 кг или больше: (а) однократно в день 1 в дозе 3000 мг; и (b) в день 15 и в последующий период раз в восемь недель в дозе 3600 мг. В некоторых вариантах осуществления ULTOMIRIS® вводят пациенту, вес которого составляет 100 кг или больше: (а) однократно в день 1 в дозе 3000 мг; и (b) в день 15 и в последующий период раз в восемь недель в дозе 3600 мг.

В другом аспекте описанные режимы лечения являются достаточными для поддержания определенных минимальных концентраций антитела к C5 или его антигенсвязывающего фрагмента в сыворотке крови. В одном варианте осуществления, например, режим лечения обеспечивает поддержание минимальной концентрации антитела к C5 или его антигенсвязывающего фрагмента в сыворотке крови, составляющей 50, 55, 60, 65, 70, 75, 80, 85, 90, 95, 100, 105, 110, 115, 120, 125, 130, 135, 140, 145, 150, 155, 160, 165, 170, 175, 180, 185, 190, 200, 205, 210, 215, 220, 225, 230, 240, 245, 250, 255, 260, 265, 270, 280, 290, 300, 305, 310, 315, 320, 325, 330, 335, 340, 345, 350, 355, 360, 365, 370, 375, 380, 385, 390, 395 или 400 мкг/мл или больше. В некоторых вариантах осуществления режим лечения обеспечивает поддержание минимальной концентрации антитела к C5 или его антигенсвязывающего фрагмента в сыворотке крови, составляющей 100 мкг/мл или больше, 150 мкг/мл или больше, 200 мкг/мл или больше, 250 мкг/мл или больше или 300 мкг/мл или больше. В некоторых вариантах осуществления лечение обеспечивает поддержание минимальной концентрации антитела к C5 или его антигенсвязывающего фрагмента в сыворотке крови, составляющей от 100 мкг/мл до 200 мкг/мл. В некоторых вариантах осуществления лечение обеспечивает поддержание минимальной концентрации антитела к C5 или его антигенсвязывающего фрагмента в сыворотке крови, составляющей приблизительно 175 мкг/мл.

В некоторых вариантах осуществления для получения эффективного ответа антитело к C5 или его антигенсвязывающий фрагмент вводят пациенту в количестве и с частотой, которые обеспечивают поддержание присутствия по меньшей мере 50 мкг, 55 мкг, 60 мкг, 65 мкг, 70 мкг, 75 мкг, 80 мкг, 85 мкг, 90 мкг, 95 мкг, 100 мкг, 105 мкг, 110 мкг, 115 мкг, 120 мкг, 125 мкг, 130 мкг, 135 мкг, 140 мкг, 145 мкг, 150 мкг, 155 мкг, 160 мкг, 165 мкг, 170 мкг, 175 мкг, 180 мкг, 185 мкг, 190 мкг, 195 мкг, 200 мкг, 205 мкг, 210 мкг, 215 мкг, 220 мкг, 225 мкг, 230 мкг, 235 мкг, 240 мкг, 245 мкг, 250 мкг, 255 мкг или 260 мкг антитела на миллилитр крови пациента. В некоторых вариантах осуществления антитело к C5 вводят пациенту в количестве и с частотой, которые обеспечивают поддержание присутствия от 50 мкг до 250 мкг антитела на миллилитр крови пациента. В некоторых вариантах осуществления антитело к C5 вводят пациенту в количестве и с частотой, которые обеспечивают поддержание присутствия от 100 мкг до 200 мкг антитела на миллилитр крови пациента. В некоторых вариантах осуществления антитело к C5 вводят пациенту в количестве и с частотой, которые обеспечивают поддержание присутствия приблизительно 175 мкг антитела на миллилитр крови пациента.

В одном варианте осуществления представлен способ для PNH у субъекта, который характеризовался ненадлежащим ответом на предшествующее лечение с помощью

SOLIRIS® (экулизумабом), при этом способ предусматривает

введение субъекту терапевтически эффективного количества даникопана в комбинации с терапевтически эффективным количеством SOLIRIS® (экулизумаба),

при этом ненадлежащий ответ у субъекта представлял собой трансфузионную зависимость и/или анемию; и

при этом даникопан вводят субъекту перорально в дозе 100 мг, 150 мг или 200 мг TID;

при этом SOLIRIS® (экулизумаб) вводят субъекту внутривенно в дозе 600 мг раз в неделю, обеспечивая введение четырех таких доз, после чего в дозе 900 мг в неделю 5, а затем в последующий период в дозе 900 мг раз в 2 недели; и

при этом у субъекта после 12 и/или 24 недель лечения ингибитором CFD наблюдается одно или несколько из следующих клинических улучшений:

(a) увеличение уровня гемоглобина на 2,0 г/дл или больше по сравнению с исходным уровнем гемоглобина у субъекта;

(b) трансфузионная независимость или устранение потребности в трансфузии и/или

(c) увеличение балла по шкале FACIT для показателя утомляемости на 10 единиц или больше по сравнению с исходным баллом по шкале FACIT для показателя утомляемости у субъекта.

В другом варианте осуществления представлен способ лечения PNH у субъекта, который характеризовался ненадлежащим ответом на предшествующее лечение с помощью SOLIRIS® (экулизумабом), при этом способ предусматривает введение субъекту терапевтически эффективного количества даникопана в комбинации с терапевтически эффективным количеством SOLIRIS® (экулизумаба),

при этом ненадлежащий ответ у субъекта представлял собой трансфузионную зависимость и/или

анемию; и

при этом даникопан вводят субъекту перорально в дозе 100 мг, 150 мг или 200 мг TID;

при этом SOLIRIS® (экулизумаб) вводят внутривенно субъекту в возрасте до 18 лет:

(a) в дозе 900 мг раз в неделю, обеспечивая введение четырех таких доз субъекту, вес которого составляет 40 кг и больше, после чего в дозе 1200 мг в неделю 5, а затем в последующий период в дозе 1200 мг раз в две недели;

(b) в дозе 600 мг раз в неделю, обеспечивая введение двух таких доз субъекту, вес которого составляет от 30 кг до менее 40 кг, после чего в дозе 900 мг в неделю 3, а затем в последующий период в дозе 900 мг раз в две недели;

(c) в дозе 600 мг раз в неделю, обеспечивая введение двух таких доз субъекту, вес которого составляет от 20 кг до менее 30 кг, после чего в дозе 600 мг в неделю 3, а затем в последующий период в дозе 600 мг раз в две недели;

(d) в дозе 600 мг раз в неделю, обеспечивая введение одной такой дозы субъекту, вес

которого составляет от 10 кг до менее 20 кг, после чего в дозе 300 мг в неделю 3, а затем в последующий период в дозе 300 мг раз в две недели; или

(е) в дозе 300 мг раз в неделю, обеспечивая введение одной такой дозы субъекту, вес которого составляет от 5 кг до менее 10 кг, после чего в дозе 300 мг в неделю 2, а затем в последующий период в дозе 300 мг раз в три недели; и

при этом у субъекта после 12 и/или 24 недель лечения ингибитором CFD наблюдается одно или несколько из следующих клинических улучшений:

iv. увеличение уровня гемоглобина на 2,0 г/дл или больше по сравнению с исходным уровнем гемоглобина у субъекта;

v. трансфузионная независимость или устранение потребности в трансфузии и/или

vi. увеличение балла по шкале FACIT для показателя утомляемости на 10 единиц или больше по сравнению с исходным баллом по шкале FACIT для показателя утомляемости у субъекта.

В другом варианте осуществления представлен способ лечения PNH у субъекта, при этом способ предусматривает

введение субъекту терапевтически эффективного количества даникопана в комбинации с терапевтически эффективным количеством SOLIRIS® (экулизумаба), при этом даникопан вводят субъекту перорально в дозе 100 мг, 150 мг или 200 мг TID;

при этом SOLIRIS® (экулизумаб) вводят субъекту внутривенно в дозе 600 мг раз в неделю, обеспечивая введение четырех таких доз, после чего в дозе 900 мг в неделю 5, а затем в последующий период в дозе 900 мг раз в 2 недели; и

при этом у субъекта после 12 и/или 24 недель лечения ингибитором CFD наблюдается одно или несколько из следующих клинических улучшений:

(a) увеличение уровня гемоглобина на 2,0 г/дл или больше по сравнению с исходным уровнем гемоглобина у субъекта;

(b) трансфузионная независимость или устранение потребности в трансфузии и/или

(c) увеличение балла по шкале FACIT для показателя утомляемости на 10 единиц или больше по сравнению с исходным баллом по шкале FACIT для показателя утомляемости у субъекта.

В другом варианте осуществления представлен способ лечения PNH у субъекта в возрасте менее 18 лет, при этом способ предусматривает введение субъекту терапевтически эффективного количества даникопана в комбинации с терапевтически эффективным количеством SOLIRIS® (экулизумаба),

при этом даникопан вводят субъекту перорально в дозе 100 мг, 150 мг или 200 мг TID;

при этом SOLIRIS® (экулизумаб) вводят внутривенно:

(a) в дозе 900 мг раз в неделю, обеспечивая введение четырех таких доз субъекту, вес которого составляет 40 кг и больше, после чего в дозе 1200 мг в неделю 5, а затем в последующий период в дозе 1200 мг раз в две недели;

(b) в дозе 600 мг раз в неделю, обеспечивая введение двух таких доз субъекту, вес которого составляет от 30 кг до менее 40 кг, после чего в дозе 900 мг в неделю 3, а затем в последующий период в дозе 900 мг раз в две недели;

(c) в дозе 600 мг раз в неделю, обеспечивая введение двух таких доз субъекту, вес которого составляет от 20 кг до менее 30 кг, после чего в дозе 600 мг в неделю 3, а затем в последующий период в дозе 600 мг раз в две недели;

(d) в дозе 600 мг раз в неделю, обеспечивая введение одной такой дозы субъекту, вес которого составляет от 10 кг до менее 20 кг, после чего в дозе 300 мг в неделю 3, а затем в последующий период в дозе 300 мг раз в две недели; или

(e) в дозе 300 мг раз в неделю, обеспечивая введение одной такой дозы субъекту, вес которого составляет от 5 кг до менее 10 кг, после чего в дозе 300 мг в неделю 2, а затем в последующий период в дозе 300 мг раз в три недели; и

при этом у субъекта после 12 и/или 24 недель лечения ингибитором CFD наблюдается одно или несколько из следующих клинических улучшений:

i. увеличение уровня гемоглобина на 2,0 г/дл или больше по сравнению с исходным уровнем гемоглобина у субъекта;

ii. трансфузионная независимость или устранение потребности в трансфузии и/или

iii. увеличение балла по шкале FACIT для показателя утомляемости на 10 единиц или больше по сравнению с исходным баллом по шкале FACIT для показателя утомляемости у субъекта.

В некоторых вариантах осуществления описываемые в данном документе способы дополнительно предусматривают определение у субъекта уровня гемоглобин, трансфузионного статуса и/или балла по шкале FACIT для показателя утомляемости на исходном уровне и после 12 и/или 24 недель лечения, при этом (a) увеличение уровня гемоглобина на 2,0 г/дл или больше по сравнению с исходным уровнем гемоглобина у субъекта; (b) трансфузионная независимость или устранение потребности в трансфузии и/или (c) увеличение балла по шкале FACIT для показателя утомляемости на 10 единиц или больше по сравнению с исходным баллом по шкале FACIT для показателя утомляемости у субъекта свидетельствуют об осуществлении лечения.

VI. Результаты

В данном документе представлены способы лечения PNH у пациента. Симптомы PNH включают без ограничения бледность, утомляемость (например, усталость, трудности при выполнении повседневных дел, проблемы с концентрацией внимания, головокружение, слабость), боль (например, боль в желудке, боль в ногах или отек ног, боль в грудной клетке, боль в спине), приобретение мочой темного цвета, одышку, затрудненное глотание, пожелтение кожи и/или глаз, анемию, цитопению, эректильную дисфункцию, тромбы, заболевание почек, повреждение органов, инсульт или сердечный приступ.

Пациенты, которых лечили в соответствии с описанными в данном документе способами, испытывают улучшение в отношении по меньшей мере одного признака PNH. Лечение может обеспечивать по меньшей мере один терапевтический эффект, выбранный

из группы, состоящей, например, из снижения или устранения бледности, утомляемости, желтухи, анемии, цитопении, боли в животе, одышки, дисфагии, боли в грудной клетке или эректильной дисфункции.

В некоторых вариантах осуществления у субъекта наблюдается одно или несколько других клинических улучшений после лечения в соответствии со способами, описанными в данном документе. Например, в одном варианте осуществления у субъекта наблюдается увеличение уровня гемоглобина на 2,0 г/дл или больше после лечения по сравнению с исходным уровнем гемоглобина у субъекта. В некоторых вариантах осуществления у субъекта наблюдается увеличение уровня гемоглобина на 2,0 г/дл или больше после 12, 13, 14, 15, 16, 17, 18, 19, 20, 21, 22, 23, 24, 25, 26, 27, 28, 29 или 30 недель лечения по сравнению с исходным уровнем гемоглобина у субъекта. В некоторых вариантах осуществления у субъекта наблюдается увеличение уровня гемоглобина на 2,0 г/дл или больше после 24 недель лечения по сравнению с исходным уровнем гемоглобина у субъекта.

В некоторых вариантах осуществления после лечения у субъекта наблюдается трансфузионная независимость. В некоторых вариантах осуществления у субъекта наблюдается трансфузионная независимость после 12, 13, 14, 15, 16, 17, 18, 19, 20, 21, 22, 23, 24, 25, 26, 27, 28, 29 или 30 недель лечения. В некоторых вариантах осуществления у субъекта наблюдается трансфузионная независимость после 24 недель лечения. В некоторых вариантах осуществления после лечения у субъекта наблюдается устранение потребности в трансфузии. В некоторых вариантах осуществления у субъекта после 12 недель лечения наблюдается устранение потребности в трансфузии.

В некоторых вариантах осуществления у субъекта наблюдается увеличение балла по шкале FACIT для показателя утомляемости на 10 единиц или больше, например 10, 11, 12, после лечения по сравнению с исходным баллом по шкале FACIT для показателя утомляемости у субъекта. В некоторых вариантах осуществления у субъекта наблюдается увеличение балла по шкале FACIT для показателя утомляемости на 10 единиц или больше после 12, 13, 14, 15, 16, 17, 18, 19, 20, 21, 22, 23, 24, 25, 26, 27, 28, 29 или 30 недель лечения. В некоторых вариантах осуществления у субъекта наблюдается увеличение балла по шкале FACIT для показателя утомляемости на 10 единиц или больше после 12 и/или 24 недель лечения.

В некоторых вариантах осуществления у субъекта наблюдается увеличение уровня гемоглобина на 2,0 г/дл по сравнению с исходным уровнем гемоглобина у субъекта и трансфузионная независимость после лечения (например, после 12, 13, 14, 15, 16, 17, 18, 19, 20, 21, 22, 23, 24, 25, 26, 27, 28, 29 или 30 недель лечения). В некоторых вариантах осуществления у субъекта наблюдается увеличение уровня гемоглобина на 2,0 г/дл по сравнению с исходным уровнем гемоглобина у субъекта и трансфузионная независимость после 12 и/или 24 недель лечения.

В некоторых вариантах осуществления у субъекта наблюдается увеличение уровня гемоглобина на 2,0 г/дл по сравнению с исходным уровнем гемоглобина у субъекта и увеличение балла по шкале FACIT для показателя утомляемости на 10 единиц или больше

после лечения (например, после 12, 13, 14, 15, 16, 17, 18, 19, 20, 21, 22, 23, 24, 25, 26, 27, 28, 29 или 30 недель лечения). В некоторых вариантах осуществления у субъекта наблюдается увеличение уровня гемоглобина на 2,0 г/дл по сравнению с исходным уровнем гемоглобина у субъекта и увеличение балла по шкале FACIT для показателя утомляемости на 10 единиц или больше после 12 и/или 24 недель лечения.

В некоторых вариантах осуществления у субъекта наблюдается трансфузионная независимость или устранение потребности в трансфузии и увеличение балла по шкале FACIT для показателя утомляемости на 10 единиц или больше после лечения (например, через 12, 13, 14, 15, 16, 17, 18, 19, 20, 21, 22, 23, 24, 25, 26, 27, 28, 29 или 30 недель лечения). В некоторых вариантах осуществления у субъекта наблюдается трансфузионная независимость или устранение потребности в трансфузии и увеличение балла по шкале FACIT для показателя утомляемости на 10 единиц или больше после 12 или 24 недель лечения.

В некоторых вариантах осуществления у субъекта наблюдается увеличение уровня гемоглобина на 2,0 г/дл по сравнению с исходным уровнем гемоглобина у субъекта, трансфузионная независимость или устранение потребности в трансфузии и увеличение балла по шкале FACIT для показателя утомляемости на 10 единиц или больше после лечения (например, после 12, 13, 14, 15, 16, 17, 18, 19, 20, 21, 22, 23, 24, 25, 26, 27, 28, 29 или 30 недель лечения). В некоторых вариантах осуществления у субъекта наблюдается увеличение уровня гемоглобина на 2,0 г/дл по сравнению с исходным уровнем гемоглобина у субъекта, трансфузионная независимость или устранение потребности в трансфузии и увеличение балла по шкале FACIT для показателя утомляемости на 10 единиц или больше после 12 или 24 недель лечения.

В некоторых вариантах осуществления лечение приводит к сдвигу уровня билирубина в сторону нормальных значений (например, от приблизительно 0,2 до 1,2 мг/дл).

В некоторых вариантах осуществления лечение приводит к снижению числа ретикулоцитов по сравнению с исходным уровнем (например, снижению в 2, 3, 4 или 5 раз).

В некоторых вариантах осуществления лечение приводит к увеличению размера клона эритроцитов, специфичных для PNH, по сравнению с исходным уровнем (например, увеличению в 2, 3, 4 или 5 раз).

В некоторых вариантах осуществления лечение приводит к снижению количества PNH-эритроцитов, опсонизированных фрагментом C3, по сравнению с исходным уровнем (например, снижению в 2, 3, 4 или 5 раз).

В некоторых вариантах осуществления лечение обеспечивает снижение потребности в трансфузиях крови по сравнению с исходным уровнем.

В некоторых вариантах осуществления лечение обеспечивает устранение потребности в трансфузии.

В некоторых вариантах осуществления лечение приводит к ингибированию терминальных компонентов системы комплемента.

В некоторых вариантах осуществления лечение обеспечивает сдвиг в сторону нормальных уровней для по меньшей мере одного или нескольких связанных с гемолизом гематологических биомаркеров, выбранных из группы, состоящей из свободного гемоглобина, гаптоглобина, количества ретикулоцитов, клона PNH-эритроцитов (RBC) и/или D-димера.

В некоторых вариантах осуществления для оценки восприимчивости к терапии можно использовать уровни лактатдегидрогеназы (LDH) (например, снижение гемолиза, оцениваемое по уровням лактатдегидрогеназы (LDH), свидетельствует об улучшении по меньшей мере одного признака PNH). LDH является маркером внутрисосудистого гемолиза (Hill, A. *et al.*, *Br. J. Haematol.*, 149:414-25, 2010; Hillmen, P. *et al.*, *N. Engl. J. Med.*, 350:552-9, 2004; Parker, C. *et al.*, *Blood*, 106:3699-709, 2005). Эритроциты содержат большие количества LDH, и сообщалось о корреляции между внеклеточным гемоглобином и концентрацией LDH в условиях *in vitro* (Van Lente, F. *et al.*, *Clin. Chem.*, 27:1453-5, 1981) и *in vivo* (Kato, G. *et al.*, *Blood*, 107:2279-85, 2006). Последствия гемолиза не связаны с анемией (Hill, A. *et al.*, *Haematologica*, 93(s1):359 Abs.0903, 2008; Kanakura, Y. *et al.*, *Int. J. Hematol.*, 93:36-46, 2011). Концентрация LDH, полученная на исходном уровне, а затем периодически в течение периода лечения, является важным показателем гемолиза. Исходные уровни внеклеточного гемоглобина плазмы крови сильно повышены у пациентов с PNH, у которых LDH выше верхнего предела нормы в 1,5 раза или больше (LDH составляет $1,5 \times \text{ULN}$ или больше) при значительной корреляцией между LDH и внеклеточным гемоглобином плазмы крови (Hillmen, P. *et al.*, *N. Engl. J. Med.*, 355:1233-43, 2006). Нормальный диапазон значений LDH составляет 105-333 МЕ/л (международных единиц на литр).

Уровни LDH можно измерить с помощью любого подходящего теста или анализа, таких как описанные Ferri FF, ред., в *Ferri's Clinical Advisor 2014*. Philadelphia: Pa: Elsevier Mosby; 2014: Section IV- Laboratory tests and interpretation of results. Концентрацию LDH можно измерять в различных образцах, полученных от пациента, в частности, в образцах сыворотки крови. Используемый в данном документе термин "образец" относится к биологическому материалу, полученному от субъекта. Хотя интерес представляет концентрация LDH в сыворотке крови, образцы можно получить и из других источников, в том числе, например, отдельных клеток, совокупностей клеток, тканей, опухолей, биологических жидкостей, биологических молекул или супернатантов или экстрактов любого из вышеперечисленных. Примеры включают ткань, удаленную в ходе биопсии, ткань, удаленную во время резекции, образцы крови, мочи, лимфатической ткани, лимфатической жидкости, спинномозговой жидкости, слизи и кала. Используемый образец может варьировать в зависимости от формата анализа, способа обнаружения и природы подлежащих анализу опухолей, тканей, клеток или экстрактов. Способы получения образцов известны в данной области техники и могут быть легко адаптированы для получения образца, совместимого с используемым способом.

В некоторых вариантах осуществления у пациентов, которых лечат в соответствии с описанными способами, происходит снижение уровней LDH до уровней, практически

соответствующих норме, или до значений в пределах 10%, 20%, 30%, 40% или 50% ниже уровня, который считается нормальным (например, в пределах 105-333 МЕ/л (международных единиц на литр)). В некоторых вариантах осуществления уровни LDH пациента нормализуются в течение поддерживающего периода лечения. В некоторых вариантах осуществления уровни LDH у подвергаемого лечению пациента являются нормализованными в течение по меньшей мере 95% времени в ходе поддерживающего периода лечения. В некоторых вариантах осуществления уровни LDH у подвергаемого лечению пациента являются нормализованными в течение по меньшей мере 90%, 85% или 80% времени в ходе поддерживающего периода лечения. В некоторых вариантах осуществления уровни LDH у пациента выше верхнего предела нормы в 1,5 раза или больше (LDH составляет $1,5 \times \text{ULN}$ или больше) до начала лечения.

В некоторых вариантах осуществления лечение обеспечивает снижение количества существенных нежелательных явлений со стороны сосудов (MAVE; например, тромбоз/тромбоза глубоких вен, легочной эмболии, инфаркта миокарда, переходящего ишемического приступа, нестабильной стенокардии, тромбоза почечной вены/тромбоза почечной артерии/гломерулярного тромбоза, инфаркта почки, острой окклюзии периферических сосудов, тромбоза или инфаркта брыжеечных/висцеральных вен/артерий, тромбоза печеночной/воротной вены, окклюзии мозговых артерий/острого нарушения мозгового кровообращения, окклюзии мозговых вен, тромбоза почечных артерий или мультиинфарктной деменции).

В некоторых вариантах осуществления лечение обеспечивает сдвиг в сторону нормальных уровней для биомаркера, ассоциированного с хроническим заболеванием, выбранного из группы, состоящей из расчетной скорости клубочковой фильтрации (eGFR) и соотношения альбумин:креатинин в разовой порции мочи и содержания натрийуретического пептида головного мозга (BNP) в плазме крови.

В некоторых вариантах осуществления по сравнению с исходным уровнем лечение обеспечивает изменение качества жизни, оцениваемое с помощью версии 4 и опросника качества жизни, разработанного Европейской организацией по исследованию и лечению рака, - основная шкала из 30 пунктов, по сравнению с исходным уровнем.

VII. Наборы

Также, в данном документе представлены наборы для лечения PNH. Наборы необязательно также могут содержать инструкции, например, содержать схемы введения, позволяющие практикующему специалисту (например, врачу, медсестре или пациенту) вводить композицию(композиции), содержащуюся(содержащиеся) в них, для введения композиции(композиций) пациенту с PNH. Набор также может содержать шприц.

Необязательно, наборы содержат несколько упаковок однократных доз фармацевтической(фармацевтических) композиции(композиций), каждая из которых содержит эффективное количество ингибитора CFD и/или антитела к C5 для введения в соответствии с представленными выше способами. Приборы или устройства, необходимые для введения фармацевтической(фармацевтических) композиции(композиций), также

могут быть включены в наборы. Например, набор может содержать один или несколько предварительно заполненных шприцев, содержащих эффективное количество ингибитора CFD и/или антитела к C5.

В некоторых вариантах осуществления набор содержит: (а) дозу ингибитора фактора D системы комплемента (CFD) и (b) инструкции по применению CFD в любом из описанных в данном документе способов. В некоторых вариантах осуществления набор содержит: (а) дозу ингибитора фактора D системы комплемента (CFD), (b) дозу антитела к C5 и (c) инструкции по применению CFD и антитела к C5 в любом из описанных в данном документе способов. В некоторых вариантах осуществления CFD представляет собой даникопан. В некоторых вариантах осуществления антитело к C5 представляет собой экулизумаб (например, SOLIRIS®) или равулизумаб (например, ULTOMIRIS®).

Следующие примеры являются лишь иллюстративными и не должны рассматриваться как ограничивающие объем настоящего изобретения каким-либо образом, поскольку многие изменения и эквиваленты станут очевидными специалистам в данной области после прочтения настоящего изобретения. Содержимое всех литературных источников, записей в Genbank, патентов и опубликованных патентных заявок, цитируемых во всей настоящей заявке, явным образом включено в данный документ посредством ссылки.

ПРИМЕРЫ

ПРИМЕР 1: открытое исследование фазы 2 даникопана (ACH 4471) на пациентах с пароксизмальной ночной гемоглобинурией (PNH) с ненадлежащим ответом на монотерапию с помощью SOLIRIS®

Клиническое исследование фазы 2 проводили на пациентах с PNH, которые характеризовались наличием ненадлежащего ответа на монотерапию с помощью SOLIRIS® (экулизумаб), с июня 2018 года по сентябрь 2019 года. В частности, цель исследования состояла в том, чтобы оценить добавление ингибитора фактора D, даникопана, в отношении потребности в трансфузии у пациентов с PNH с недостаточным ответом на SOLIRIS® (экулизумаб).

А. СПОСОБЫ

1. Пациенты

Двенадцать взрослых пациентов с PNH в возрасте до 65 лет, которые характеризовались наличием недостаточного ответа на SOLIRIS® (экулизумаб) (т. е. уровнем гемоглобина [Hgb] менее 10 г/дл и трансфузионной зависимостью [1 или больше трансфузий RBC за 12 или меньше недель скрининга]), получали даникопан для перорального применения (ACH-4471; ACH-0144471) по 100-150 мг три раза в день (TID) в дополнение к продолжению их текущего режима введения SOLIRIS® (экулизумаба), как показано на **фиг. 1**, с повышением дозы, исходя из ответа, до 200 мг TID. Основные критерии включения и исключения приведены в таблице 2.

Таблица 2. Основные критерии включения и исключения

Основные критерии включения	Основные критерии исключения
<p>-Зависимые от трансфузии RBC: ≥ 21 трансфузий RBC за ≤ 12 недель до скрининга</p> <p>-Анемия (Hgb < 10 г/дл) с надлежащим ретикулоцитозом</p> <p>-Стабильный режим введения экулизумаба: одобренная доза или выше за ≥ 24 недель до начала приема без изменения режима в течение ≤ 8 недель</p> <p>-Документальное подтверждение проведения необходимых вакцинаций и антибиотикопрофилактики или готовность получить таки</p>	<p>-Наличие в анамнезе трансплантации органов/стволовых клеток/костного мозга</p> <p>-Недавно полученное подтверждение наличия недостаточности костного мозга или апластической анемии, для которых необходимо лечение</p> <p>-eGFR $530 \text{ мл/мин/1,73 м}^2$ и/или диализ</p> <p>-Отклонения лабораторных показателей от нормы</p> <p>ALP $>1,5 \times \text{ULN}$, ANC $<1000/\text{мкл}$, ALT $>1,5 \times \text{ULN}$</p> <p>Прямой билирубин $>1,5 \times \text{ULN}$ (кроме 2° до внесосудистого гемолиза)</p> <p>-Наличие в анамнезе билиарного холестаза или недавно полученное подтверждение наличия такового</p> <p>-Наличие синдрома Жильбера или наличие такового в личном семейном анамнезе</p>

В частности, пациенты получали даникопан для перорального применения в начальной дозе 100 мг или 150 мг три раза в день и были проинструктированы принимать дозы примерно в одно и то же время каждый день и как можно ближе друг к интервалу 8 часов. Все дозы принимались примерно через 15-30 минут после завершения приема пищи или перекуса. Повышения дозы до максимальной дозы 200 мг три раза в день осуществляли исходя из безопасности и показателей гемоглобина, и осуществление повышений дозы разрешалось с 4-недельными интервалами до недели 12 с шагами 50 мг. Если пациент еще не достиг максимальной дозы 200 мг три раза в сутки к неделе 12, повышение дозы разрешали по клиническим показаниям. На протяжении всего исследования пациенты продолжали введение SOLIRIS® (экулизумаба) согласно своему уже имеющемуся режиму. Замену SOLIRIS® (экулизумаба) на другой ингибитор C5 не разрешали в течение 24-недельного периода лечения. Пациенты, завершившие лечение с клиническим благоприятным эффектом, входили в фазу долгосрочного расширенного исследования.

2. Конечные точки

Основная цель исследования состояла в оценке эффективности даникопана в дополнение к их стандарту лечения SOLIRIS® (экулизумаб) на основе увеличения уровня Hgb по сравнению с исходным уровнем в неделю 24 лечения (TW). Вторичные цели включали снижение количества единиц RBC, полученных в ходе трансфузий в течение 24

недель лечения даникопаном, по сравнению с 24 неделями до лечения даникопаном, а также процент пациентов, которые не зависели от трансфузии RBC в течение 24 недель лечения даникопаном, и изменение по сравнению с исходным уровнем лактатдегидрогеназы (LDH) в TW24. Дополнительные конечные точки включали эффект даникопана в отношении биомаркеров комплемента и оценку утомляемости, которую осуществляли с помощью инструмента FACIT-утомляемость, где общие баллы по данному инструменту варьируют от 0 до 52, причем более высокие баллы указывают на улучшение (см., например, Cella D, *et al.*, *Cancer*. 2002; 94(2): 528-538). Измеряли общую безопасность, переносимость, фармакокинетику и фармакодинамику даникопана. После завершения 24 недель лечения пациенты входили в долгосрочное расширенное исследование.

3. Способы изучения фармакокинетических и фармакодинамических характеристик

Концентрации даникопана в плазме крови определяли посредством осаждения белка путем добавления 0,15% муравьиной кислоты в ацетонитриле к 75 мкл аликвоты плазмы крови (K2EDTA в качестве антикоагулянта) с последующей жидкостной хроматографией/тандемной масс-спектрометрией в режиме положительной ионизации с применением дейтерированного внутреннего стандарта для количественной оценки. Для даникопана и внутреннего стандарта соответственно осуществляли мониторинг ионных переходов от 580,2 до 360,2 а. е. м. и от 587,2 до 362,2 а. е. м.

Фармакодинамику определяли путем измерения активности компонентов AP в сыворотке крови с помощью анализа опосредованного AP гемолиза. Также осуществляли мониторинг активности компонентов CP в сыворотке крови, концентрации Bb в плазме крови, концентраций FD и C3 в сыворотке крови. Тесты системы комплемента проводились центральной лабораторией с применением коммерческих наборов, за исключением анализа опосредованного AP гемолиза, который проводили внутри компании в исследовательских целях. При каждом анализе опосредованного AP гемолиза в дополнение к образцам сыворотки крови пациентов включали один образец нормальной сыворотки крови человека для того, чтобы значения гемолиза индивидуальных образцов сыворотки крови пациентов можно было стандартизировать к значению гемолиза образца нормальной сыворотки крови человека. Наконец, размер клона PNH и отложение фрагмента C3 на эритроцитах измеряли с помощью проточной цитометрии с использованием конъюгированного с FITC антитела к C3d человека.

4. Статистические способы

Описательная статистика была представлена для биохимических показателей, показателей качества жизни и данных по трансфузиях. Непрерывные переменные суммированы со средним, медианным, минимальным и максимальным значениями. Категориальные переменные, например независимые от трансфузии, суммированы с количественными и процентными значениями. Отсутствующие значения не замещали.

Частоту и величину трансфузий оценивали с помощью годовых значений частоты и единиц соответственно. Средний показатель интенсивности трансфузий до лечения рассчитывали путем суммирования количества случаев трансфузии за 52 недели до

скрининга плюс количество дней от скрининга до дня 1 введения дозы у 10 пациентов и деления данной суммы на значения общей продолжительности воздействия на пациентов. Тем же способом рассчитывали средний показатель интенсивности после 24 недель лечения. Для количественной оценки эффекта лечения использовали соотношение данных двух показателей интенсивности (после относительно до). Для сравнения двух показателей интенсивности (после лечения относительно до лечения) проводили стандартный статистический анализ. Снижение количества перелитой трансфузией крови оценивали в виде среднегодового количества перелитых трансфузией единиц с помощью той же процедуры.

В. РЕЗУЛЬТАТЫ

1. Характеристики пациентов

Для участия в исследовании были зарегистрированы двенадцать пациентов, и они получали по меньшей мере одну дозу даникопана. Один пациент преждевременно прекратил участие после приема 2 доз по причине серьезного нежелательного явления в виде ухудшения основного патологического состояния (легочная гипертония/отек), связь которого с даникопаном посчитали маловероятной. У данного пациента уже была легочная гипертония (как клапанная, так и вследствие PNH), и его сердечные лекарственные препараты были изменены за несколько дней до начала приема исследуемого лекарственного средства. Связь серьезного нежелательного явления с исследуемым лекарственным средством посчитали маловероятной, и данные пациента были исключены из данного анализа.

Лечение завершили одиннадцать пациентов. Режим лечения представлена в таблице 3. Результаты представлены в таблице 4. Средний возраст составлял 42,5 года, а средняя продолжительность лечения с помощью C5 до введения дозы составляла 36 месяцев. У всех пациентов был стабильный режим приема SOLIRIS® (экулизумаба), при этом 8 пациентов получали одобренную дозу 900 мг внутривенно раз в 14 дней. Два пациента получали 1200 мг SOLIRIS® (экулизумаб), и один пациент получал 1500 мг раз в 14 дней.

На стадии вхождения в исследование у пациентов был слегка повышенный уровень LDH, несмотря на стабильную терапию с помощью SOLIRIS® (экулизумаба). Пациенты являлись анемичными, при этом со средний уровень Hgb составлял 7,9 мг/дл ($SD \pm 1,5$ г/дл), и у всех пациентов, кроме одного, в анамнезе были трансфузии RBC, в среднем 3,4 трансфузии (в среднем 5,8 единицы) в течение 24 недель до скрининга. Пациентка без трансфузий в анамнезе не соглашалась на проведение трансфузий из религиозных соображений; она начинала с исходным уровнем Hgb 5,0 г/дл (пациент А, таблица 4) и диагностированным генетически подтвержденным наследственным эллиптоцитозом.

Таблица 3. Режим лечения

	Исходный уровень	Неделя 24
	N=11	N=11
	Среднее (SD)	Среднее (SD)

Даникопан для перорального применения T1D	100 мг (n=9)	100 мг (n=2)
	150 мг (n=2)	150 мг (n=6)
		200 мг (n=3)
Экулизумаб IV Q2WK	900 мг (n=7)	900 мг (n=8)
	1200 мг (n=3)	1200 мг (n=2)
	1500 мг (n=1)	1500 мг (n=1)

Таблица 4. Основные клинические параметры на исходном уровне, в неделю 12 и неделю 24

	Исходный уровень		Неделя 12	Неделя 24
А: F, 41 год				
Доза	даникопана 100 мг TID		150 мг TID	150 мг TID
(перорально)				
Доза экулизумаба (IV)	900 мг q14d		900 мг q14d	900 мг q14d
Hgb (г/дл)	5,00		7,70	8,50
LDH (xULN)	1,7		1,2	1,1
Ретикулоциты (10 ⁹ /мкл)	159		121	112
Общий билирубин (мг/дл)	2,14		1,80	2,40
Прямой билирубин (мг/дл)	0,44		0,33	0,48
Размер клона PNH-RBC (%)	41		83	-††
C3d ⁺ PNH-RBC (%)	6,30		-†	2,20
FACIT-утомляемость*	33		48	52
В: F, 51 год				
Доза	даникопана 100 мг TID		100 мг TID	100 мг TID
(перорально)				
Доза экулизумаба (IV)	1200 мг q14d		900 мг q14d	900 мг q14d
Hgb (г/дл)	9,80		11,8	13,3
LDH (xULN)	1,0		0,8	0,9
Ретикулоциты (10 ⁹ /мкл)	250		123	162
Общий билирубин (мг/дл)	1,24		0,89	0,81
Прямой билирубин (мг/дл)	0,29		0,18	0,20
Размер клона PNH-RBC (%)	80		89	-††
C3d ⁺ PNH-RBC (%)	8,20		-†	1,00
FACIT-утомляемость*	45		49	48
С: M, 67 лет				
Доза	даникопана 150 мг TID		150 мг TID	150 мг TID

(перорально)			
Доза экулизумаба (IV)	900 мг q14d	900 мг q14d	900 мг q14d
Hgb (г/дл)	7,60	9,00	9,70
LDH (xULN)	0,8	0,9	0,9
Ретикулоциты (10 ⁹ /мкл)	141	97,0	87,0
Общий билирубин (мг/дл)	1,03	0,580	0,580
Прямой билирубин (мг/дл)	0,24	0,16	0,16
Размер клона PNH-RBC (%)	22	59	51
C3d ⁺ PNH-RBC (%)	17,5	18,6	16,7
FAСIT-утомляемость*	17	36	26

D: F, 29 лет

Доза	даникопана 150 мг TID	150 мг TID	150 мг TID
(перорально)			
Экулизумаб (IV)	900 мг q14d	900 мг q14d	900 мг q14d
Hgb (г/дл)	10,4	11,7	11,5
LDH (xULN)	1,1	1,2	0,9
Ретикулоциты (10 ⁹ /мкл)	191	56,0	56,0
Общий билирубин (мг/дл)	2,26	0,700	0,650
Прямой билирубин (мг/дл)	0,43	0,15	0,17
Размер клона PNH-RBC (%)	52	99	100
C3d ⁺ PNH-RBC (%)	15,9	0,200	5,20
FAСIT-утомляемость*	18	41	41

E: F, 22 года

Доза	даникопана 100 мг TID	150 мг TID	150 мг TID
(перорально)			
Доза экулизумаба (IV)	1200 мг q14d	1200 мг q14d	1200 мг q14d
Hgb (г/дл)	8,60	7,60	9,40
LDH (xULN)	1,2	1,3	1,2
Ретикулоциты (10 ⁹ /мкл)	120	179	90,0
Общий билирубин (мг/дл)	2,35	2,22	1,75
Прямой билирубин (мг/дл)	0,72	0,40	0,60
Размер клона PNH-RBC (%)	21	37	53
C3d ⁺ PNH-RBC (%)	21,3	11,8	4,90
FAСIT-утомляемость*	42	25	38

F: F, 44 года

Доза	даникопана 100 мг TID	150 мг TID	150 мг TID
(перорально)			
Доза экулизумаба (IV)	900 мг q14d	900 мг q14d	900 мг q14d
Hgb (г/дл)	7,20	9,30	10,6
LDH (xULN)	0,9	0,9	0,9
Ретикулоциты (10 ⁹ /мкл)	405	243	253
Общий билирубин (мг/дл)	3,93	1,50	2,95
Прямой билирубин (мг/дл)	0,82	0,49	0,78
Размер клона PNH-RBC (%)	95	99	98
C3d ⁺ PNH-RBC (%)	71,0	48,0	53,4
FACIT-утомляемость*	9	48	52
G: F, 35 лет			
Доза	даникопана 100 мг TID	100 мг TID	100 мг TID
(перорально)			
Доза экулизумаба (IV)	1500 мг q14d	1500 мг q14d	1500 мг q14d
Hgb (г/дл)	7,10	9,40	9,10
LDH (xULN)	0,6	0,5	0,9
Ретикулоциты (10 ⁹ /мкл)	262	200	239
Общий билирубин (мг/дл)	1,20	1,90	1,25
Прямой билирубин (мг/дл)	0,39	0,50	0,39
Размер клона PNH-RBC (%)	62,8	90,4	96,0
C3d ⁺ PNH-RBC (%)	80,0	29,4	57,0
FACIT-утомляемость*	28	44	38
H: F, 52 года			
Доза	даникопана 100 мг TID	200 мг TID	200 мг TID
(перорально)			
Доза экулизумаба (IV)	900 мг q14d	900 мг q14d	900 мг q14d
Hgb (г/дл)	7,70	7,30	7,50
LDH (xULN)	1,5	1,8	1,4
Ретикулоциты (10 ⁹ /мкл)	238	206	169
Общий билирубин (мг/дл)	2,18	2,04	1,57
Прямой билирубин (мг/дл)	0,78	0,53	0,52
Размер клона PNH-RBC (%)	19	71	-††
C3d ⁺ PNH-RBC (%)	38,8	14,9	22,8
FACIT-утомляемость*	47	49	49

I: F, 50 лет

Доза	даникопана 100 мг TID	100 мг TID	200 мг TID
(перорально)			
Доза экулизумаба (IV)	900 мг q14d	900 мг q14d	900 мг q14d
Hgb (г/дл)	7,70	10,8	11,5
LDH (xULN)	0,9	0,9	0,9
Ретикулоциты (10^9 /мкл)	200	110	96
Общий билирубин (мг/дл)	0,56	0,34	0,32
Прямой билирубин (мг/дл)	0,23	0,18	0,18
Размер клона PNH-RBC (%)	73	95	-††
C3d ⁺ PNH-RBC (%)	13,6	0,400	0,100
FACIT-утомляемость*	48	50	49

J: M, 19 лет

Доза	даникопана 100 мг TID	100 мг TID	200 мг TID
(перорально)			
Экулизумаб (IV)	1200 мг q14d	1200 мг q14d	1200 мг q14d
Hgb (г/дл)	7,80	10,2	11,0
LDH (xULN)	1,3		1,2
Ретикулоциты (10^9 /мкл)	258	292	152
Общий билирубин (мг/дл)	3,24	-††	1,14
Прямой билирубин (мг/дл)	0,68		0,23
Размер клона PNH-RBC (%)	60	99	99
C3d ⁺ PNH-RBC (%)	34,3	59,5	28,7
FACIT-утомляемость*	49	51	51

K: F, 57 лет

Доза	даникопана 100 мг TID	100 мг TID	150 мг TID
(перорально)			
Доза экулизумаба (IV)	900 мг q14d	900 мг q14d	900 мг q14d
Hgb (г/дл)	8,40	9,40	11,5
LDH (xULN)	0,9	1,2	1,1
Ретикулоциты (10^9 /мкл)	188	88,0	69,0
Общий билирубин (мг/дл)	3,76	1,85	1,41
Прямой билирубин (мг/дл)	0,64	0,39	0,31
Размер клона PNH-RBC (%)	55	84	91
C3d ⁺ PNH-RBC (%)	20,2	44,2	6,30

FACIT-утомляемость*	33	46	50
Описательная статистика: Среднее (SD); N			
Hgb (г/дл)	7,9 (1,42), 11		10,3 (1,66), 11
LDH (xULN)	1,06 (0,321), 11		1,04 (0,181), 11
Ретикулоциты (10 ⁹ /мкл)	219 (78,1), 11		135 (66,3), 11
Общий билирубин (мг/дл)	2,17 (1,118), 11		1,35 (0,798), 11
Прямой билирубин (мг/дл)	0,51 (0,220), 11		0,37 (0,207), 11
Размер клона PNH-RBC (%)	54 (24,9), 11		84 (22,1), 7
C3d ⁺ PNH-RBC (%) [§]	22,2 (6,3-80,0), 11		6,68 (0,100-57,0), 11
FACIT-утомляемость*	34 (14,1), 11		45 (8,2), 11

F - женщина; Hgb - гемоглобин; IV - внутривенно; LDH - дегидрогеназа молочной кислоты; M - мужчина; PNH - пароксизмальная ночная гемоглобинурия; q14d - раз в 14 дней; RBC - эритроциты; TID - три раза в день.

*Баллы по шкале функциональной оценки утомляемости при терапии хронических заболеваний (FACIT) для показателя утомляемости V4. Диапазон баллов 0-52. Балл менее 30 указывает на сильную утомляемость.

†Отложение фрагмента C3 не тестировали в неделю 12 для данного субъекта. Без ввода данных.

†† Была нарушена стабильность образца

§ N=7; для четырех пациентов образцы были вне диапазона стабильности.

§ Среднее геометрическое (диапазон)

2. Распределение в ходе исследования

Девять пациентов начинали принимать даникопан по 100 мг раз в 8 часов, и двое начинали принимать по 150 мг раз в 8 часов. Из пациентов, начинавших со 100 мг, одному пациенту была подобрана доза 200 мг раз в 8 часов, а шести пациентам была подобрана доза 150 мг раз в 8 часов, при этом двоим из пациентов, принимавших 150 мг, к концу исследования была подобрана доза 200 мг раз в 8 часов. На протяжении всего исследования все пациенты сохраняли режим приема SOLIRIS® (экулизумаба), за исключением одного пациента в США, у которого доза SOLIRIS® (экулизумаба) была снижена страховой компанией (с 1200 мг до 900 мг) до недели 16 по причине улучшения уровня Hgb. Один пациент преждевременно прекратил лечение после приема 2 доз даникопана по причине серьезного нежелательного явления, связь которого с даникопаном являлась маловероятной, как описано выше, оставив 11 пациентов, которые достигли основной конечной точки при лечении и были включены в окончательный анализ.

3. Фармакокинетика

В дни интенсивного сбора образцов для фармакокинетического исследования у 11 пациентов в неделю 7 для даникопана в равновесном состоянии средние (%CV) значения

C_{\max} , T_{\max} и $AUC_{(0-8 \text{ ч})}$ составляли 432 (37) нг/мл, 2,14 (33) ч и 1806 (37) нг ч/мл соответственно. В течение этих дней интенсивного сбора образцов среднее значение (% CV) $C_{\text{минимальная}}$ составляло 105 (57) нг/мл. В результате сбора образцов в моменты времени с минимальным содержанием лекарственного средства в течение остального времени исследования в менее контролируемых условиях было получено среднее значение (% CV) $C_{\text{минимальная}}$ составляющее 150 (59) нг/мл. Данные результаты согласовывались с фармакокинетическими значениями для даникопана, наблюдаемыми в исследованиях на здоровых добровольцах.

4. Клиническая эффективность

Благоприятные эффекты наблюдали по нескольким лабораторным маркерам PNH, представленным в таблице 4. В неделю 24 лечения наблюдали среднее увеличение уровня Hgb на 2,4 г/дл. Данный эффект лечения в отношении гемоглобина проявлялся к неделе 2 у большинства пациентов и сохранялся на протяжении всего исследования.

В дополнение к наблюдаемому повышению уровня гемоглобина у пациентов, получавших даникопан, было продемонстрировано клинически значимое снижение потребности в трансфузии RBC в течение 24-недельного периода лечения, как показано на **фиг. 2**. У десяти пациентов с 52-недельным трансфузионным анамнезом до момента скрининга и времени между скринингом и днем введения дозы (день 1) было проведено 57 трансфузий, суммарно 101 единицы эритроцитарной массы (PRBC), на основании данных о предыдущих периодах. Следует отметить, что одна пациентка (пациент А) была исключена из анализа, поскольку она отказывалась от трансфузии из религиозных соображений. С момента начала лечения даникопаном лишь один пациент получил однократную трансфузию в течение недели 24, всего 2 единицы, которые были введены во время госпитализации по поводу пневмонии, связь которой, по мнению исследователя, с даникопаном являлась маловероятной. Средние значения среднегодовой частоты случаев трансфузии составляли 5,234 до приема даникопана и 0,217 после приема даникопана с соотношением (после приема даникопана относительно до приема даникопана) 0,042 (95% CI=0, 0,176; $p=0,0001$), демонстрируя статистически высокозначимое снижение частоты трансфузий на 95,8% при использовании даникопана (см. **фиг. 3**). Средние значения среднегодового количества трансфузионных единиц составляли 9,27 до приема даникопана и 0,43 после приема даникопана с соотношением (после приема даникопан относительно до приема даникопана) 0,047 (95% CI=0, 0,224, $p=0,0019$), что также отражало высокозначимое снижение количества трансфузионных единиц в результате добавления даникопана (см. **фиг. 3**).

В дополнение к улучшению в отношении гемоглобина и потребности в трансфузии наблюдали улучшения клинически релевантных параметров (таблица 4). У пациентов, получающих даникопан в исследовании, продолжали проявляться дополнительные улучшения в отношении LDH относительно верхнего предела нормы и значительные улучшения в отношении абсолютного количества ретикулоцитов. В исследовании также наблюдали снижение показателей как общего, так и прямого билирубина у пациентов с

повышенными значениями на исходном уровне.

В данном исследовании использовали валидированный инструмент оценки качества жизни, представляющий собой шкалу FACIT-утомляемость (версия 4). Данный инструмент самоотчета позволяет измерять тяжесть испытываемой утомляемости по шкале от 0 до 52, где балл менее 30 свидетельствует о сильной утомляемости, а более высокие баллы указывают на уменьшение утомляемости. Изменение на 3 единицы по данной шкале являлось клинически значимым. Изменение на 10 единиц или больше по данной шкале являлось высокозначимым. Регистрировали баллы по шкале FACIT-утомляемость, при этом среднее увеличение в неделю 24 по сравнению с исходным уровнем при приеме SOLIRIS® (экулизумаб) составляло 11 единиц (таблица 4). Наибольшее улучшение наблюдали у пациентки F (женщины 44 лет), у которой произошло улучшение на 43 единицы от исходного уровня до недели 24 (т. е. 9 баллов на исходном уровне по сравнению с 52 баллами в неделю 24). Это является верхним пределом настоящего изобретения.

В ходе исследования осуществляли мониторинг биомаркеров системы комплемента. Концентрации FD и C3 в сыворотке крови были нормальными на исходном уровне и мало менялись во время лечения даникопаном (данные не представлены). Ингибирование активности компонентов CP было почти полным на исходном уровне, что указывало на присутствие небольшого количества свободного C5 в сыворотке крови (фиг. 4А). Это сохранялось на протяжении всего исследования. В отличие от этого, остаточная активность компонентов AP была обнаружена с помощью анализа опосредованного AP гемолиза на исходном уровне и снижалась после введения доз даникопана (фиг. 4В). Параллельно с этим после введения доз даникопана снижался и уровень Bb в плазме крови (фиг. 4С).

Согласуясь с предыдущей публикацией Hill и соавт., оценка опсонизации C3 у пациентов с PNH, которых лечили посредством SOLIRIS® (экулизумаба), процент PNH-RBC, опсонизированных фрагментами C3 (т. е. % C3d⁺ PNH-RBC), был высоким (среднее геометрическое 22%; диапазон 6,3-80%) на исходном уровне вследствие накопления фрагмента C3 в PNH-RBC, выживших после внутрисосудистого гемолиза в присутствии ингибитора C5 (см., например, Hill *et al.*, *Haematologica*. 2010;95: 567-573). Добавление даникопана значимо снижало процент PNH-RBC, опсонизированных фрагментами C3 (среднее геометрическое 6,7%; диапазон 0,1-57% в неделю 24) (фиг. 4D). Одновременно, размер клона PNH-RBC увеличивался с 54±24,9% на исходном уровне до 84±22,1% (среднее ± SD) в неделю 24, приближаясь к размеру клона PNH-гранулоцитов, который был высоким на исходном уровне (среднее значение ± SD: 92±9,2%) и оставался высоким в течение всего хода исследования (среднее значение ± SD: 95±7,2% в неделю 24) (фиг. 4D).

5. Безопасность

Даникопан в целом хорошо переносился. Нежелательные явления, возникшие в ходе лечения (TEAE), о которых сообщили по меньшей мере 2 пациента, перечислены в таблице 5, и 96% TEAE характеризовались степени тяжести от легкой до умеренной. Случаев преждевременного прекращения приема препарата по причине TEAE не было.

Все явления были расценены по степени тяжести от легких до умеренных, за

исключением таковых у следующих 2 пациентов. У одного пациента наблюдали повышение прямого билирубина степени 3, которое произошло вместе с повышением ALT степени 1 в день 70. У данного пациента имелось схожее повышение этих параметров на исходном уровне и во время скрининга. Оба нежелательных явления разрешились ко дню 77. Дозу даникопана временно снижали, а затем снова увеличивали после разрешения явления. Данный пациент завершил исследование. Исследователь посчитал, что данные явления были обусловлены прорывным гемолизом по причине ассоциированного с ним повышения LDH примерно вдвое и снижения Hgb на 0,8 мг/дл.

У второго пациента возникло тяжелое неблагоприятное явление в виде пневмонии в день 145, что потребовало госпитализации, пациент выздоровел в день 152. Данное явление развилось по причине вирусного бронхита. Данный пациент также характеризовался наличием нейтропении в анамнезе. Данный пациент получил трансфузию 2 единиц PRBC во время госпитализации в учреждении, отдельном от исследовательского центра. Связь с исследуемым лекарственным средством посчитали маловероятной. Дозу даникопана не меняли, и пациент завершил исследование.

Таблица 5. Безопасность

Предпочтительный термин по MedDRA, о котором сообщили более 10% пациентов	n (%)
Количество пациентов, сообщивших о TEAE	11 (100)
Головная боль	3 (27)
Боль в животе	2 (18)
Кровоподтек	2 (18)
Кашель	2 (18)
Утомляемость	2 (18)
Назофарингит	2 (18)
Тошнота	2 (18)
Боль в ротоглотке	2 (18)
Боль в конечности	2 (18)

С. КРАТКИЕ ВЫВОДЫ

Ингибирование C5 с помощью SOLIRIS® (экулизумаба) или ULTOMIRIS® (равулизумаба), применяемого в настоящее время стандарта лечения, является эффективным подходом к лечению пациентов с PNH. В то время как такой подход к лечению позволяет контролировать внутрисосудистый гемолиз и обеспечивает значительное улучшение общей выживаемости, многие пациенты остаются анемичными, и некоторые могут оставаться зависимыми от трансфузии вследствие постоянного внесосудистого гемолиза.

В вышеописанном клиническом испытании, при добавлении к фоновой терапии с помощью SOLIRIS® (экулизумаба) даникопана у таких пациентов с тяжелой анемией (в

основном вследствие внесосудистого гемолиза (EVH)), это приводило к среднему увеличению уровня Hgb на 2,4 грамма и клинически, а также статистически значимому снижению потребности в трансфузии RBC. Среднее увеличение на 11 единиц по шкале FACIT-утомляемость является значительным и имеет высокую значимость, поскольку пациенты вошли в данное испытание на фоне терапии посредством SOLIRIS® (экулизумаба). Из международного реестра PNH было видно, что утомляемость является одним из наиболее часто сообщаемых пациентами симптомов у не подвергаемых лечению пациентов, при этом примерно 80% пациентов сообщают об утомляемости в течение последних шести месяцев (см., например, Schrezenmeier H., *et al.*, *Haematologica*. 2014;99(5): 922-929). Утомляемость зачастую оценивают с применением шкалы FACIT-утомляемость у пациентов, страдающих анемией, например у пациентов с раком и PNH. Лечение посредством монотерапии с помощью SOLIRIS® (экулизумаб) уменьшало уровни утомляемости у пациентов с PNH, измеряемые с помощью шкалы FACIT-утомляемость, как было показано в знаковых испытаниях SHEPHERD и TRIUMPH, где баллы значимо увеличивались на 12,2 единицы и 6,4 единицы по сравнению с исходным уровнем соответственно (см., например, Brodsky RA, *et al.*, *Blood*. 2008; 111(4): 1840-1847 и Hillmen P, *et al.*, *N. Engl. J. Med.* 2006; 355:1233-1243). В данном текущем испытании при добавлении даникопана к SOLIRIS® (экулизумабу) у пациентов, которые оставались анемичными, не только повышался уровень гемоглобина на более чем 2 г/дл, но также наблюдалось потенциальное влияние добавления даникопана на качество жизни пациента.

Добавление даникопана к SOLIRIS® (экулизумабу) обеспечивало практически полное устранение потребности в трансфузии у большинства пациентов в данном исследовании. В исследование была включена одна пациентка, у которой не было трансфузий в анамнезе из религиозных соображений. Она вошла в исследование с исходным уровнем гемоглобина 5 г/дл при приеме SOLIRIS® (экулизумаба). Добавление даникопана к ее терапии посредством SOLIRIS® (экулизумаба) обеспечило повышение у нее уровня гемоглобина на более чем 3 г/дл через 24 недели и значимое уменьшение ее утомляемости. У нее также диагностирован наследственный эллиптоцитоз, еще одна разновидность гемолитической анемии, на которую даникопан не действует.

Также имели место значимые улучшения в отношении уровня билирубина и числа ретикулоцитов. Общий билирубин был доведен до нормального диапазона в неделю 24 по сравнению с исходным уровнем, а количество ретикулоцитов снизилось почти до нормы в неделю 24. Кроме того, размер клона PNH-эритроцитов приближался к размеру PNH-гранулоцитов, что свидетельствовало о дополнительной защите PNH-RBC от гемолиза при добавлении даникопана. Процент PNH-RBC, опсонизированных фрагментами C3, снижался по сравнению с исходным уровнем до недели 24, что подтверждает механизм действия даникопана на компоненты AP, расположенные выше в пути передачи сигнала. Все вместе это демонстрирует, что даникопан предупреждает C3-опосредованный внесосудистый гемолиз, сохраняя при этом контроль MAC-опосредованного внутрисосудистого гемолиза.

Таким образом, доказана эффективность концепции применения даникопана при лечении PNH в дополнение к стандарту лечения SOLIRIS® (экулизумабу). Даникопан, как правило, хорошо переносился и демонстрировал значимое улучшение в отношении уровня Hgb, потребности в трансфузии, оценки по шкале FACIT-утомляемость, а также достигались другие представляющие интерес параметры. Это свидетельствует о том, что дополнительные благоприятные эффекты могут быть достигнуты у пациентов, получающих стандартное лечение посредством SOLIRIS® (экулизумаба), путем блокирования AP на уровне фактора D посредством даникопана. Данный благоприятный эффект, вероятно, связан с предупреждением C3-опосредованного внесосудистого гемолиза при сохранении контроля над внутрисосудистым гемолизом. Даникопан нацелен в отношении неудовлетворенной потребности при PNH.

ПРИМЕР 2: исследование фазы 3 для даникопана в качестве дополнительной терапии к ингибитору C5 у пациентов с пароксизмальной ночной гемоглобинурией, у которых имеется клинически выраженный внесосудистый гемолиз (EVH)

Клиническое исследование фазы 3 проводят на взрослых пациентах с PNH (18+ лет), у которых имеется клинически выраженный внесосудистый гемолиз (EVH), по сути в соответствии с изложенным протоколом, полное раскрытие которого включено в данный документ посредством ссылки.

А. ЦЕЛИ

Основная цель исследования заключалась в оценке эффективности даникопана (также известного как "ALXN2040" и ACH 4471) по сравнению с пероральным (таблетированным) плацебо в качестве дополнительной терапии к ингибитору C5 (т. е. SOLIRIS® или ULTOMIRIS®) через 12 недель. Основной конечной точкой было изменение уровня гемоглобина (Hgb) относительно исходного уровня после 12 недель лечения даникопаном по сравнению с плацебо.

Ключевые вторичные цели предусматривают оценку доли пациентов с устранением потребности в трансфузии, изменения баллов по шкале функциональной оценки терапии хронических заболеваний (FACIT) для показателя утомляемости по сравнению с исходным уровнем и изменения по сравнению с исходным уровнем абсолютного количества ретикулоцитов.

Оценивают: (1) эффективность даникопана по сравнению с плацебо в качестве дополнительной терапии к ингибитору C5 в отношении устранения потребности в трансфузии через 12 недель (т. е. доля пациентов с устранением потребности в трансфузии (ТА), определяемая как пациенты, которые не проходят трансфузию и которым до недели 12 не требуется трансфузия в соответствии с рекомендациями, указанными в протоколе); (2) эффект даникопана по сравнению с плацебо в качестве дополнительной терапии к ингибитору C5 в отношении баллов по шкале FACIT для показателя утомляемости через 12 недель лечения (т. е. изменение относительно исходного уровня баллов по шкале FACIT для показателя утомляемости в неделю 12) и (3) эффект даникопана по сравнению с плацебо в качестве дополнительной терапии к ингибитору C5 в отношении абсолютного количества

ретикулоцитов (т. е. изменение абсолютного количества ретикулоцитов по сравнению с исходным уровнем в неделю 12).

Дополнительные цели включают оценку: (1) эффективности даникопана в качестве дополнительной терапии к ингибитору C5 в отношении потребности в трансфузии через 24 недели у тех пациентов, которые в течение 24 недель получали

даникопан (т. е. изменение числа единиц эритроцитов (RBC) после трансфузии и числа случаев трансфузии в течение 24 недель лечения даникопаном по сравнению с 24 неделями до начала лечения даникопаном, а также процент пациентов, которые характеризуются устранением трансфузионной зависимости в течение 24 недель лечения), (2) эффективности даникопана по сравнению с плацебо в качестве дополнительной терапии к ингибитору C5 в отношении потребности в трансфузии через 12 недель (т. е. изменение числа единиц RBC после трансфузии и числа случаев трансфузии в течение 12 недель лечения даникопаном по сравнению с 12 неделями при приеме плацебо), (3) эффекта даникопана в качестве дополнительной терапии к ингибитору C5 в отношении баллов по шкале FACIT для показателя утомляемости в течение 24 недель лечения (т. е. изменение по сравнению с исходным уровнем баллов по шкале FACIT для показателя утомляемости в неделю 24 у всех пациентов). Дополнительные цели предусматривают оценку: (1) эффективности даникопана в качестве дополнительной терапии к ингибитору C5 в отношении стабилизации уровня гемоглобина (т. е. процент пациентов со стабилизацией уровня гемоглобина в течение последних 12 недель лечения у пациентов, получавших даникопан в течение 24 недель) и (2) дополнительных лабораторных маркеров, релевантных для пациентов с PNH (т. е. изменение общего и прямого билирубина по сравнению с исходным уровнем у пациентов, которых лечили даникопаном, по сравнению с плацебо через 12 недель, изменение размера клона PNH-RBC, отложение фрагмента C3 на PNH-RBC и показатели активности альтернативного пути через 12 недель лечения даникопаном по сравнению с плацебо, изменение уровней лактатдегидрогеназы (LDH) и активности классического пути через 12 недель, а также процент пациентов с нормализацией уровня гемоглобина через 12 недель и 24 недели).

Исследовательские цели предусматривали оценку регистрируемых пациентами результатов (PRO) и других связанных со здоровьем показателей качества жизни (QoL) в течение 24 недель лечения (т. е. изменение относительно

исходного уровня по сравнению с плацебо баллов по трехуровневой версии 5-параметрического опросника EuroQoL (EQ-5D-3L) в неделю 12, изменение относительно исходного уровня баллов по EQ-5D-3L в неделю 24, изменение относительно исходного уровня по сравнению с плацебо в результатах оценки качества жизни по опроснику качества жизни, разработанному Европейской организацией по исследованию и лечению рака (EORTC), - основная шкала из 30 пунктов (QLQ-C30), в неделю 12, изменение относительно исходного уровня в результатах оценки по шкале EORTC-QLQ-C30 в неделю 24, изменение относительно исходного уровня по сравнению с плацебо в результатах оценки по опроснику по снижению производительности труда и активности: общее

состояние здоровья (WPAI: SHP, версии 2.0) в неделю 12, изменение относительно исходного уровня баллов по WPAI:SHР в неделю 24, изменение относительно исходного уровня по сравнению с плацебо в результатах оценки по опроснику Использование ресурсов здравоохранения (HRU) в неделю 12 и изменение относительно исходного уровня баллов по HRU в неделю 24).

Цели по изучению безопасности предусматривают оценку: (1) безопасности и переносимости 24 недель лечения даникопаном в качестве дополнительной терапии к ингибитору С5 (т. е. частота возникновения нежелательных явлений, возникших в ходе лечения (TEAE), серьезных неблагоприятных явлений (SAE), отклонений лабораторных показателей от нормы и явлений, приведших к преждевременному прекращению приема исследуемого лекарственного средства, в течение 12-недельного периода лечения с маскировкой данных и последующего 12-недельного периодов лечения без маскировки данных) и (2) безопасности и переносимости даникопана в качестве дополнительной терапии к ингибитору С5 в течение периода LTE (т. е. частота возникновения нежелательных явлений, возникших в ходе лечения (TEAE), серьезных нежелательных явлений (SAE), отклонений лабораторных показателей от нормы и явлений, приведших к преждевременному прекращению приема исследуемого лекарственного средства).

В. ОБЩИЙ ДИЗАЙН

Это многорегиональное, рандомизированное, двойное слепое, плацебо-контролируемое, многодозовое исследование фазы 3 на пациентах с PNH, которые характеризуются наличием клинически выраженной PNH при приеме ингибитора С5 (экулизумаба или равулизумаба). В данное исследование включено примерно 84 пациента, получающих терапию ингибитором С5 в соответствии с обычной дозой и схемой. Их включали в исследование и лечили даникопаном или плацебо (соотношение 2:1).

При рандомизации осуществляли стратификацию по трансфузионному анамнезу (т. е. >2 или ≤ 2 трансфузий в пределах 6 месяцев от скрининга) и уровню Hgb (т. е. $<8,5$ г/дл и $\geq 8,5$ г/дл) на стадии скрининга, и по признаку принадлежности пациентов к японской национальности (определяемым как пациенты, включенные в исследование, из Японии)/национальности, отличной от японской. Пациентов рандомизировали для приема даникопана три раза в день (TID) или плацебо три раза в день в соотношении 2:1 в течение 12 недель (период лечения 1) в дополнение к терапии ингибитором С5 (экулизумабом или равулизумабом). В неделю 12 пациентов, рандомизированных для получения плацебо, переводят на даникопан на дополнительные 12 недель (период лечения 2), а пациенты, рандомизированные для получения даникопана, продолжают прием даникопана в течение дополнительных 12 недель, сохраняя при этом терапию ингибитором С5. В конце периодов лечения (неделя 24) пациенты могли войти в период долгосрочного расширенного исследования (LTE) и продолжать получать даникопан в сочетании с терапией ингибитором С5.

В данном исследовании пациенты получали терапию ингибитором С5 в течение периода времени, достаточного для получения полного благоприятного эффекта от

терапии, но при этом они оставались анемичными. Согласно ожиданиям, пролонгированная терапия отдельно ингибитором C5 не окажет дополнительного влияния на их клинический ответ. Данные из предыдущих периодов о потребности в трансфузии и уровнях гемоглобина до трансфузии фиксировали в течение 52 недель до скринингового визита. Такие данные из предыдущих периодов использовали для оценки эффективности и безопасности комбинированной терапии в данном исследовании.

Скрининговый визит проводили не ранее, чем через 4 недели после трансфузии с целью минимизации эффекта трансфузии в отношении скринингового уровня Hgb, который использовали с целью стратификации. Пациентов оценивали на наличие вакцинации в анамнезе. Все пациенты были вакцинированы против менингококковых инфекций за 3 года до или на момент начала приема исследуемого лекарственного средства. Пациенты, которые начинали лечение исследуемым лекарственным средством менее чем через 2 недели после получения менингококковой вакцины, должны получать лечение соответствующими профилактическими антибиотиками вплоть до 2 недель после вакцинации.

Начальная доза даникопана или плацебо составляет 150 мг три раза в день. Для любого пациента со скрининговым значением аланинаминотрансферазы или прямого билирубина $>1,5 \times$ верхнего предела нормы (ULN) введение доз начинают со 100 мг три раза в день. Пациентам с подтвержденным синдромом Жильбера лечение начинают с рекомендуемой начальной дозы 150 мг три раза в день. Для каждого уровня дозы необходимо минимум 4 недели лечения перед любым последующим повышением до следующего уровня дозы. Дозы можно повышать с шагами 50 мг до максимальной дозы 200 мг три раза в день, исходя из безопасности и клинического эффекта, в моменты времени, указанные в протоколе (недели 4, 8 и 12). Все повышения доз, полученные после визита в неделю 12, осуществляют для каждого пациента индивидуально. Максимальная доза в период лечения 2 составляла 200 мг три раза в день. Пациенты не могут переходить с ингибитора C5, принятого в день 1, на любой другой ингибитор C5 в течение первых 24 недель исследования, но могут осуществить это в течение периода LTE.

Для сохранения маскировки данных в ходе исследования в группе плацебо+ингибитор C5 дозу повышали таким же образом, как и в группе даникопан+ингибитор C5. После недели 12 группа ингибитор C5+плацебо переходит с плацебо на прием даникопана в течение периода лечения 2.

Все пациенты возвращаются в клинику для оценки безопасности и других оценок в течение периодов лечения и в течение периода LTE, как показано в таблицах 6-8 из примера 3. По завершении периода лечения 2 (неделя 24) пациенты могут войти в период LTE на 1 год, принимая ту же дозу даникопана, которую они получали в неделю 24, плюс их терапию ингибитором C5. В течение периода LTE пациентам можно увеличивать дозу до максимум 200 мг три раза в день.

Если пациент преждевременно прекращает участие в исследовании, дозу даникопана или плацебо снижают в течение 6 дней (визит с целью снижения дозы 1 и 2), и

два визита для последующего наблюдения проводят примерно через 14 дней и 28 дней после введения последней дозы исследуемого лекарственного средства. Пациенты продолжают получать их терапию ингибиторами С5 в той же дозе и с теми же интервалами, что и во время визитов для снижения дозы и последующего наблюдения.

Пациентов рандомизируют для приема даникопана или плацебо в соотношении 2:1 в течение 12 недель (период лечения 1) в дополнение к терапии ингибитором С5. В неделю 12 пациентов, рандомизированных для получения плацебо, переводят на даникопан на дополнительные 12 недель (период лечения 2), а пациенты, рандомизированные для получения даникопана, продолжают прием в течение дополнительных 12 недель. В конце периодов лечения (24 недели) пациенты могут войти в период LTE с той же дозой в сочетании с терапией ингибитором С5. Любой пациент, преждевременно прекращающий участие в исследовании в любой момент времени, должен пройти 6-дневное снижение дозы и последующее наблюдение в течение дополнительных 28 дней.

Ингибитор С5 (экулизумаб или равулизумаб), используемый в данном исследовании, считают фоновой терапией. Если пациенты переходят с экулизумаба на равулизумаб после завершения 24 недель лечения, применяемый таким образом новый лекарственный препарат также считают фоновой терапией, поскольку пациенты должны получать стабильную дозу и соблюдать интервал между приемом своего ингибитора С5 в течение пролонгированного периода до входа в исследование.

Для включения в исследование необходимо соответствовать следующим критериям.

1. Диагностированная PNH.
2. Клинически выраженный внесосудистый гемолиз (EVH), определяемый по следующему:
 - анемия ($Hgb \leq 9,5$ г/дл) с абсолютным количеством ретикулоцитов $\geq 120 \times 10^9/л$;
 - по меньшей мере 1 трансфузия массы RBC или цельной крови в пределах 6 месяцев до начала исследования.

3. Прием ингибитора С5 в течение по меньшей мере 6 месяцев до дня 1 в данном исследовании в одобренной дозе (или выше) и без изменения дозы или интервала в течение 224 недель, предшествующих дню 1 в данном исследовании. В случае тех пациентов, которые недавно перешли с экулизумаба на равулизумаб, они должны были получить по меньшей мере одну нагрузочную дозу и 3 поддерживающие дозы (минимум 24 недели) равулизумаба до дня 1.

4. Количество тромбоцитов $\geq 30000/мкл$ без необходимости трансфузий тромбоцитов.

5. Абсолютное количество нейтрофилов $\geq 750/мкл$.

6. Документация о вакцинации от *Neisseria meningitidis*: все пациенты должны быть вакцинированы против менингококковых инфекций за 3 года до или на момент начала приема исследуемого лекарственного средства. Пациенты, которые начинали лечение исследуемым лекарственным средством менее чем через 2 недели после получения менингококковой вакцины, должны получать лечение соответствующими

профилактическими антибиотиками вплоть до 2 недель после вакцинации.

7. Возраст 18 лет и старше (или равный минимальному возрасту совершеннолетия в соответствии с требованиями местного законодательства или превышающий таковой)

8. Пациентки детородного возраста должны дать согласие на использование высокоэффективного или приемлемого способа контрацепции с даты подписания информированного согласия до 30 дней после приема своей последней дозы исследуемого лекарственного средства. Пациентки детородного возраста также должны иметь отрицательный результат теста на беременность с использованием сыворотки крови во время скрининга и отрицательный результат теста на беременность с использованием мочи в день 1.

9. Пациенткам с документально подтвержденным фактом отсутствия детородного потенциала не нужно использовать способы контрацепции.

10. Фертильные пациенты мужского пола должны дать согласие на использование высокоэффективного или приемлемого способа контрацепции со своей партнершей(партнерами) детородного возраста с первых дней введения дозы до 90 дней после своей последней дозы исследуемого лекарственного средства. Мужчинам, стерилизованным хирургическим путем, не нужно использовать дополнительную контрацепцию. Мужчины должны дать согласие не сдавать сперму во время участия в данном исследовании и в течение 90 дней после своей последней дозы исследуемого лекарственного средства.

11. Способен предоставить подписанное информированное согласие, которое предусматривает соблюдение требований и ограничений, перечисленных в форме информированного согласия и в данном протоколе.

12. Должен иметь доступ к экстренной медицинской помощи.

Пациента исключают из исследования на основании следующих критериев:

1. Наличие в анамнезе трансплантации крупных органов (например, сердца, легких, почек, печени) или трансплантации гематопозитических стволовых клеток (HSCT).

2. Пациенты с установленной апластической анемией или другой недостаточностью костного мозга, при которой необходима HSCT или другие виды терапии, в том числе антитимоцитарный глобулин и/или иммунодепрессанты.

3. Принимал другое исследуемое средство, отличное от ингибиторов C5 (экулизумаба или равулизумаба), за 30 дней или 5 периодов полувыведения исследуемого средства до включения в исследование, в зависимости от того, что было больше.

1. Установленный или подозреваемый дефицит системы комплемента.

2. Активная бактериальная или вирусная инфекция, температура тела $>38^{\circ}\text{C}$ при измерении в течение двух дней подряд, признаки другой инфекции или наличие в анамнезе любого заболевания, сопровождающегося повышением температуры, в пределах 14 дней до первого введения исследуемого лекарственного средства.

3. Наличие в анамнезе любых клинически значимых сопутствующих заболеваний или непосредственное наличие таких заболеваний, вследствие которых пациент может не

соответствовать требованиям для участия в исследовании (например, могут привести к ухудшению состояния пациента, повлиять на безопасность пациента во время исследования или исказить результаты исследования).

4. Отклонения лабораторных показателей от нормы при скрининге, в том числе:

- ALP $>2 \times$ ULN

- ALT $>2 \times$ ULN

- Прямой билирубин $>2 \times$ ULN (за исключением случаев, когда его образование по мнению исследователя обусловлено внесосудистым гемолизом) и пациенты с синдромом Жильбера допускаются к исследованию; однако требуется задокументированное подтверждение наличия синдрома Жильбера. Если увеличенный уровень билирубина позволял предположить о наличии синдрома Жильбера, но пациент не мог предоставить задокументированное подтверждение, то пациенту проводят тест на наличие данного патологического состояния (подробные данные см. ниже).

8. Любые другие клинически значимые отклонения лабораторных показателей от нормы, по мнению исследователя, вследствие которых, по мнению главного исследователя, пациент может не соответствовать требованиям для участия в исследовании или подвергаться неоправданному риску.

9. Женщины, которые беременны, кормят грудью или планируют забеременеть во время исследования или в течение 90 дней после введения исследуемого лекарственного средства.

10. Полученное в последнее время подтверждение наличия билиарного холестаза.

11. Подтверждение наличия вируса иммунодефицита человека, гепатита В или активной инфекции гепатита С на момент скрининга.

12. Расчетная скорость клубочковой фильтрации (eGFR) <30 мл/мин/1,73 м² и/или пациенты на диализе.

13. Повышенная чувствительность к исследуемому лекарственному средству (данिकопану) или любому из его вспомогательных веществ.

Пример 3. Было начато многорегиональное, рандомизированное, двойное слепое, плацебо-контролируемое, многодозовое исследование фазы 3 на пациентах с PNH, которые имели клинически выраженную PNH при приеме ингибитора C5 (экулизумаба или равулизумаба). В данное исследование включено примерно 84 пациента, получающих терапию ингибитором C5 в соответствии с обычной дозой и схемой. При рандомизации осуществляли стратификацию по трансфузионному анамнезу (например, >2 или ≤ 2 трансфузий в пределах 6 месяцев от скрининга) и уровню Hgb (например, $<8,5$ г/дл и $\geq 8,5$ г/дл) на стадии скрининга, и по признаку принадлежности пациентов к японской национальности (определяемым как пациенты, включенные в исследование, из Японии)/национальности, отличной от японской.

Пациентов рандомизируют для приема даникопана или плацебо tid в соотношении 2:1 в течение 12 недель (период лечения 1) в дополнение к терапии ингибитором C5 (экулизумаб или равулизумаб). В неделю 12 пациентов, рандомизированных для получения

плацебо, переводят на даникопан на дополнительные 12 недель (период лечения 2), а пациенты, рандомизированные для получения даникопана, должны продолжать прием даникопана в течение дополнительных 12 недель, сохраняя при этом терапию ингибитором С5. В конце периодов лечения (неделя 24) пациенты могли войти в период долгосрочного расширенного исследования (LTE) и продолжать получать даникопан+терапию ингибитором С5.

В данном исследовании пациенты с PNH получали терапию ингибитором С5 в течение периода времени, достаточного для получения полного благоприятного эффекта от терапии, но при этом они оставались анемичными. Согласно ожиданиям, пролонгированная терапия отдельно ингибитором С5 не окажет дополнительного влияния на их клинический ответ. Данные из предыдущих периодов о потребности в трансфузии и уровнях гемоглобина до трансфузии можно было фиксировать в течение 52 недель до скринингового визита. Эти данные из предыдущих периодов можно было использовать для оценки эффективности и безопасности комбинированной терапии в данном исследовании.

Скрининговый визит проводят не ранее, чем через 4 недели после трансфузии с целью минимизации влияния трансфузии на скрининговый уровень Hgb, который будет использоваться с целью стратификации.

Пациентов будут оценивать на наличие вакцинации в анамнезе. Все пациенты должны быть вакцинированы против менингококковых инфекций за 3 года до или на момент начала приема исследуемого лекарственного средства. Пациенты, которые начинали лечение исследуемым лекарственным средством менее чем через 2 недели после получения менингококковой вакцины, должны получать лечение соответствующими профилактическими антибиотиками вплоть до 2 недель после вакцинации.

Начальная доза даникопана или плацебо составляет 150 мг TID. Для любого пациента со скрининговым значением аланинаминотрансферазы или прямого билирубина $>1,5 \times$ верхнего предела нормы (ULN) введение доз будут начинать со 100 мг tid. Пациентам с подтвержденным синдромом Жильбера лечение начинают с рекомендуемой начальной дозы 150 мг TID. Для каждого уровня дозы будет необходимо минимум 4 недели лечения перед любым последующим повышением до следующего уровня дозы. Дозы можно повышать с шагами 50 мг до максимальной дозы 200 мг TID, исходя из безопасности и клинического эффекта, в моменты времени, указанные в протоколе (недели 4, 8 и 12). Все повышения доз, полученные после визита в неделю 12, осуществляли для каждого пациента индивидуально по усмотрению главного исследователя после консультации со спонсором. Максимальная доза в период лечения 2 составляет 200 мг TID. Пациенты не могут переходить с ингибитора С5, принятого в день 1, на любой другой ингибитор С5 в течение первых 24 недель исследования, но могут осуществить это в течение периода LTE.

Для сохранения маскировки данных в ходе исследования в группе плацебо+ингибитор С5 дозу повышали таким же образом, как и в группе даникопан+ингибитор С5. После недели 12 группа ингибитор С5+плацебо переходит с плацебо на прием даникопана в течение периода лечения 2.

Тест на беременность ¹²	X	X		X		X		X		X	
PT/PTT/INR, D-димер	X					X				X	
Свободный гемоглобин, гаптоглобин	X	X		X		X		X		X	
Исследования на железо	X									X	
Прямая реакция Кумбса	X	X				X				X	
Вб, APH		X		X		X		X		X	
Активность компонентов FD, C3, CP		X				X				X	
Проточная цитометрия: размер клона	X	X				X				X	
Проточная цитометрия: отложение фрагмента C3		X				X				X	
Образец для изучения PK ¹³		X				X				x ¹³	

AE=нежелательное явление; AP=альтернативный путь; APH=гемолиз AP; CP=классический путь; ECG=электрокардиограмма; FD=фактор D; FSH=фолликулостимулирующий гормон; Hbs Ag=поверхностный антиген гепатита В; HCV=вирус гепатита С; Ab к HIV=антитело к вирусу иммунодефицита человека; HRU=опросник Использование ресурсов здравоохранения; INR=международное нормализованное соотношение; PK=фармакокинетика; PT=протромбиновое время; PTT=частичное тромбопластиновое время; QoL=качество жизни; RBC=эритроцит; SAE=серьезное нежелательное явление.

¹ Интервал между визитами составлял ± 1 день для недель 1-12. Пациент может преждевременно прекратить участие в исследовании в любое время и должен пройти все оценки во время последнего визита в неделю 24.

² Недели 4, 8 и 12 были потенциальными моментами времени для увеличения дозы.

	13	14	15	16	18	20	22	24/ET	ния дозы ²
Дни визита в клинику ¹		X		X		X		X	
Визит для медицинской оценки ³	X		X		X		X		
Вакцинации ⁴	Назначение в соответствии с местными/национальными рекомендациями								
Отпуск исследуемого лекарственного средства ⁵		X		X		X		X	
Клинические оценки									
Ознакомление с картой безопасности	X	X	X	X	X	X	X	X	X
Краткий физикальный осмотр		X		X		X		X	
Основные показатели жизнедеятельности (в том числе температура) ⁶		X		X		X		X	
Вес		X		X		X		X	
ECG в 12 отведениях (одиночное)								X	
Опросники PRO ¹¹ и QoL		X		X				X	
Обзор данных по трансфузии RBC		X		X		X		X	
AE/SAE	X	X	X	X	X	X	X	X	X
Сопутствующие лекарственные препараты/протокольные ограничения	X	X	X	X	X	X	X	X	X
Лабораторные оценки⁷									
Гематологический, химический анализ и анализ мочи ⁸	X	X	X	X	X	X	X	X	X
Тест на беременность ⁹		X				X		X	

PT/ПТТ/INR, D-димер				X				X	
Свободный гемоглобин, гаптоглобин		X		X		X		X	
Исследования на железо								X	
Прямая реакция Кумбса				X				X	
Vb, APH		X		X		X		X	
Активность компонентов FD, C3, CP				X				X	
Проточная цитометрия: размер клона				X				X	
Проточная цитометрия: отложение фрагмента C3				X				X	
Образец для изучения PK ¹⁰				X				x10	

AE=нежелательное явление; AP=альтернативный путь; APH=гемолиз AP; CP=классический путь; ECG=электрокардиограмма; EORTC-QLQ30=опросник качества жизни, разработанный Европейской организацией по исследованию и лечению рака, - основная шкала из 30 пунктов; ET=досрочное прекращение; FD=фактор D; HRU=опросник Использование ресурсов здравоохранения; INR=международное нормализованное соотношение; PK=фармакокинетика; PT=протромбиновое время; ПТТ=частичное тромбопластиновое время; QoL=качество жизни; RBC=эритроцит; SAE=серьезное нежелательное явление; WAPI:SHР=опросник по снижению производительности труда и активности: конкретная проблема со здоровьем.

¹ Интервал между визитами составлял ± 1 день для недель 13-24.

² При повышении дозы необходимо осуществить забор крови для измерения аланинаминотрансферазы, аспаратаминотрансферазы, γ -глутамилтрансферазы и щелочной фосфатазы в ходе визита в медицинское учреждение или в клинику через 72-96 часов после повышения дозы.

³ Исследовательский центр свяжется с пациентом в течение 1-3 дней для подтверждения факта визита для медицинской оценки и для оценки AE, SAE и сопутствующих лекарственных препаратов.

⁴ Пациентки детородного возраста, получающие вакцинации или бустерные дозы, должны иметь отрицательный результат теста на беременность с использованием мочи в дни вакцинации до введения какой-либо вакцины или бустерной дозы.

⁵ Пациентам будут предоставлять достаточное количество исследуемого лекарственного средства, чтобы их хватило до следующего приема. При визитах для

повышения дозы пациенты будут возвращаться в клинику для получения исследуемого лекарственного средства и получения новых инструкций по введению доз.

⁶ У пациентов будут осуществлять мониторинг наличия повышенной температуры при каждом визите в клинику, а в промежутках между визитами пациенты будут осуществлять такой мониторинг самостоятельно.

⁷ Пациенты должны не принимать пищу в течение 8 часов перед забором крови в неделю 24 и во время всех визитов для медицинских оценок.

⁸ Пациентам следует воздерживаться от тяжелых физических нагрузок за 24 часа до забора крови. Допустимы являются прогулки и легкие физические нагрузки.

⁹Тест на беременность с использованием мочи только для женщин детородного возраста.

¹⁰ В зависимости от времени визита в клинику в исследовательском центре будут отбирать образец до или после введения дозы. Необходимо регистрировать фактическое время забора образца и время введения наиболее поздней дозы до забора образца. Забор образца необходимо проводить одновременно с забором образцов для определения активности компонентов FD, C3, CP.

¹¹ См. опросники PRO и QoL. Данные по опроснику Использование медицинских ресурсов (HRU), EORTC-QLQ30 и WPAI:SHP будут собирать только в неделю 24.

Таблица 8. График оценок: периоды долгосрочного расширенного исследования, снижения дозы и последующего наблюдения

	Долгосрочное расширенное исследование			Снижение дозы ⁴		Последующее наблюдение	
	Визиты VHA ¹	Визиты в клинику ²					
	Недели 28, 36, 44, 52, 60, 68	Недели 32, 40, 48, 56, 64, 72	После повышения дозы ³	T1	T2	F/U1 ¹²	F/U2 ¹³
Дни визитов в клинику		X		X	X	X	X
Визит для медицинской оценки	X		X				
Отпуск исследуемого лекарственного средства ⁵		X		X			
Ознакомление с картой безопасности	X	X	X	X	X	X	X
Краткий физикальный осмотр		X				X	X

Жизненно важные признаки (в том числе температура) ⁶		X		X	X	X	X
Вес		X					X
Опросники PRO и QoL ⁷		X					
Обзор данных по трансфузии RBC		X		X	X	X	X
AE/SAE	X	X	X	X	X	X	X
Сопутствующие лекарственные препараты/протокольные ограничения	X	X	X	X	X	X	X
Гематологический и химический анализ и анализ мочи ⁸	X	X	X	X	X	X	X
Тест на беременность ⁹	X	X					X
PT/PTT/INR, D-димер		X					X
Свободный гемоглобин, гаптоглобин		X					X
Прямая реакция Кумбса		X					X
Bb, APH10		X					X
Активность компонентов FD, C3, CP ¹⁰		X					X
Образец для изучения РК ¹¹		X					
Проточная цитометрия: размер клона ¹⁰		X					X
Проточная цитометрия: отложение фрагмента C3 ¹⁰		X					X

AE=нежелательное явление; AP=альтернативный путь; APH=гемолиз AP; CP=классический путь; FD=фактор D; F/U=последующее наблюдение; INR=международное нормализованное соотношение; PT=протромбиновое время; PTT=частичное тромбопластиновое время; QoL=качество жизни; RBC=эритроцит; SAE=серьезное нежелательное явление; T=снижение дозы; VHA= визит для медицинской оценки.

¹ Интервал между визитами составляет ± 7 дней. Пациенты должны не принимать пищу в течение 8 часов перед забором крови. Исследовательский центр свяжется с пациентом в течение 1-3 дней для подтверждения того, что образцы были отобраны, и для оценки АЕ, SAE и сопутствующих лекарственных препаратов.

² Интервал между визитами составляет ± 7 дней.

³ При повышении дозы необходимо осуществить забор крови для измерения аланинаминотрансферазы, аспаратаминотрансферазы, γ -глутамилтрансферазы и щелочной фосфатазы в ходе визита в медицинское учреждение или в клинику через 72-96 часов после повышения дозы.

⁴ Любой пациент, преждевременно прекращающий прием исследуемого лекарственного средства, пройдет период снижения дозы и период последующего наблюдения. Если пациент преждевременно прекращает участие в исследовании по какой-либо причине, все пациенты, досрочно прекратившие участие в исследовании, должны пройти оценку во время визита в неделю 24/ЕТ.

⁵ Пациентам будут предоставлять достаточное количество исследуемого лекарственного средства, чтобы их хватило до следующего приема. При визитах для повышения дозы пациенты будут возвращаться в клинику для получения исследуемого лекарственного средства и получения новых инструкций по введению доз.

⁶ У пациентов будут осуществлять мониторинг наличия повышенной температуры при каждом визите в клинику, а в промежутках между визитами пациенты будут осуществлять такой мониторинг самостоятельно.

⁷ Опросники PRO и QoL будут применять в неделю 40, 56 и 72.

⁸ Пациентам следует воздерживаться от тяжелых физических нагрузок за 24 часа до забора крови. Допустимы являются прогулки и легкие физические нагрузки.

⁹ При наличии положительного результата теста его будут подтверждать последующим тестом на беременность с использованием сыворотки крови.

¹⁰ Тесты будут проводиться в неделю 40, 56 и 72.

¹¹ В зависимости от времени визита в клинику в исследовательском центре будут отбирать образец до или после введения дозы. Необходимо регистрировать фактическое время забора образца и время введения наиболее поздней дозы до забора образца. Забор образца необходимо проводить одновременно с забором образцов для определения активности компонентов FD, C3, CP.

¹² F/U1: через 2 недели после завершения периода 2 снижения дозы будут проводить физикальные осмотры, оценку основных показателей жизнедеятельности, все необходимые лабораторные тесты по безопасности и забор образцов крови и мочи.

¹³ F/U2: через 4 недели после последней дозы исследуемого лекарственного средства будут проводить физикальные осмотры, оценку основных показателей жизнедеятельности, все необходимые лабораторные тесты по безопасности и забор образцов крови и мочи.

По завершении периода лечения 2 (неделя 24) пациенты могут войти в период LTE на 1 год, принимая ту же дозу даникопана, которую они получали в неделю 24, плюс их

терапию ингибитором C5. В течение периода LTE доза у пациентов могла быть повышена до максимум 200 мг TID по усмотрению главного исследователя и после консультации со спонсором.

Если пациент преждевременно прекращает участие в исследовании, дозу даникопана или плацебо следует снижать в течение 6 дней (визит с целью снижения дозы 1 и 2), и два визита для последующего наблюдения будут проводиться примерно через 14 дней и 28 дней после введения последней дозы исследуемого лекарственного средства. Пациенты будут продолжать получать их терапию ингибиторами C5 в той же дозе и с теми же интервалами, что и во время визитов для снижения дозы и последующего наблюдения.

Группы вмешательства и продолжительность Пациентов рандомизируют для приема даникопана или плацебо в соотношении 2:1 в течение 12 недель (период лечения 1) в дополнение к терапии ингибитором C5. В неделю 12 пациентов, рандомизированных для получения плацебо, будут переводить на даникопан на дополнительные 12 недель (период лечения 2), а пациенты, рандомизированные для получения даникопана, будут продолжать прием в течение дополнительных 12 недель. В конце периодов лечения (24 недели) пациенты могут войти в период LTE с той же дозой в сочетании с терапией ингибитором C5. Любой пациент, который преждевременно прекращает участие в исследовании в любой момент времени, проходит 6-дневное снижение дозы и последующее наблюдение в течение дополнительных 28 дней.

Ингибитор C5 (экулизумаб или равулизумаб), используемый в данном исследовании, будет считаться фоновой терапией.

Критерии включения:

1. Диагностированная PNH.
2. Клинически выраженный внесосудистый гемолиз (EVH), определяемый по следующему:
 - анемия ($Hgb \leq 9,5$ г/дл) с абсолютным количеством ретикулоцитов $\geq 120 \times 10^9/л$;
 - по меньшей мере 1 трансфузия массы RBC или цельной крови в пределах 6 месяцев до начала исследования.
3. Прием ингибитора C5 в течение по меньшей мере 6 месяцев до дня 1 в данном исследовании в одобренной дозе (или выше) и без изменения дозы или интервала в течение 224 недель, предшествующих дню 1 в данном исследовании. В случае тех пациентов, которые недавно перешли с экулизумаба на равулизумаб, они должны были получить по меньшей мере одну нагрузочную дозу и 3 поддерживающие дозы (минимум 24 недели) равулизумаба до дня 1.
4. Количество тромбоцитов $\geq 30000/мкл$ без необходимости трансфузий тромбоцитов.
5. Абсолютное количество нейтрофилов $\geq 750/мкл$.
6. Документация о вакцинации от *Neisseria meningitidis*: Все пациенты должны быть вакцинированы против менингококковых инфекций за 3 года до или на момент начала приема исследуемого лекарственного средства. Пациенты, которые начинали лечение

исследуемым лекарственным средством менее чем через 2 недели после получения менингококковой вакцины, должны получать лечение соответствующими профилактическими антибиотиками вплоть до 2 недель после вакцинации.

7. Возраст 18 лет и старше (или равный минимальному возрасту совершеннолетия в соответствии с требованиями местного законодательства или превышающий таковой)

8. Пациентки детородного возраста должны дать согласие на использование высокоэффективного или приемлемого способа контрацепции с даты подписания информированного согласия до 30 дней после приема своей последней дозы исследуемого лекарственного средства. Пациентки детородного возраста также должны иметь отрицательный результат теста на беременность с использованием сыворотки крови во время скрининга и отрицательный результат теста на беременность с использованием мочи в день 1.

9. Пациенткам с документально подтвержденным фактом отсутствия детородного потенциала не нужно использовать способы контрацепции.

10. Фертильные пациенты мужского пола должны дать согласие на использование высокоэффективного или приемлемого способа контрацепции со своей партнершей(партнерами) детородного возраста с первых дней введения дозы до 90 дней после своей последней дозы исследуемого лекарственного средства.

- Мужчинам, стерилизованным хирургическим путем, не нужно использовать дополнительную контрацепцию.

- Мужчины должны дать согласие не сдавать сперму во время участия в данном исследовании и в течение 90 дней после своей последней дозы исследуемого лекарственного средства.

11. Способен предоставить подписанное информированное согласие, которое предусматривает соблюдение требований и ограничений, перечисленных в форме информированного согласия и в данном протоколе.

12. Должен иметь доступ к экстренной медицинской помощи.

Критерий исключения

1. Наличие в анамнезе трансплантации крупных органов (например, сердца, легких, почек, печени) или трансплантации гематопоэтических стволовых клеток (HSCT).

2. Пациенты с установленной апластической анемией или другой недостаточностью костного мозга, при которой необходима HSCT или другие виды терапии, в том числе антитимоцитарный глобулин и/или иммунодепрессанты.

3. Принимал другое исследуемое средство, отличное от ингибиторов C5 (экулизумаба или равулизумаба), за 30 дней или 5 периодов полувыведения исследуемого средства до включения в исследование, в зависимости от того, что было больше.

4. Установленный или подозреваемый дефицит системы комплемента.

5. Активная бактериальная или вирусная инфекция, температура тела $>38^{\circ}\text{C}$ при измерении в течение двух дней подряд, признаки другой инфекции или наличие в анамнезе любого заболевания, сопровождающегося повышением температуры, в пределах 14 дней

до первого введения исследуемого лекарственного средства.

6. Наличие в анамнезе любых клинически значимых сопутствующих заболеваний или непосредственное наличие таких заболеваний, вследствие которых пациент может не соответствовать требованиям для участия в исследовании (например, могут привести к ухудшению состояния пациента, повлиять на безопасность пациента во время исследования или исказить результаты исследования).

7. Отклонения лабораторных показателей от нормы при скрининге, в том числе:

- Щелочная фосфатаза $>2 \times$ верхнего предела нормы (ULN)

- Аланинаминотрансфераза $> 2 \times$ ULN

- Прямой билирубин $>2 \times$ ULN (за исключением случаев, когда его образование по мнению исследователя обусловлено внесосудистым гемолизом) и пациенты с синдромом Жильбера будут допускаться к исследованию; однако требуется задокументированное подтверждение наличия синдрома Жильбера. Если увеличенный уровень билирубина позволял предположить о наличии синдрома Жильбера, но пациент не мог предоставить задокументированное подтверждение, то пациенту проведут тест на наличие данного патологического состояния.

8. Любые другие клинически значимые отклонения лабораторных показателей от нормы, по мнению исследователя, вследствие которых, по мнению главного исследователя, пациент может не соответствовать требованиям для участия в исследовании или подвергаться неоправданному риску.

9. Женщины, которые беременны, кормят грудью или планируют забеременеть во время исследования или в течение 90 дней после введения исследуемого лекарственного средства.

10. Полученное в последнее время подтверждение наличия билиарного холестаза.

11. Подтверждение наличия вируса иммунодефицита человека, гепатита В или активной инфекции гепатита С на момент скрининга.

12. Расчетная скорость клубочковой фильтрации <30 мл/мин/1,73 м² и/или пациенты на диализе.

13. Повышенная чувствительность к исследуемому лекарственному средству (даникопану) или любому из его вспомогательных веществ.

Статистические способы

Улучшение в отношении уровней гемоглобина по сравнению с исходным уровнем в неделю 12 при лечении даникопаном сравнивают статистическими методами с улучшением при лечении посредством плацебо, то есть определяют разницу средних изменений по сравнению с исходным уровнем между даникопаном и плацебо в неделю 12.

Анализ эффективности Для всех анализируемых непрерывных переменных эффективности будет представлена сводная статистика по отдельным визитам для показателей на исходном уровне и после исходного уровня, изменений по сравнению с исходным уровнем. Цели и конечные точки оценки эффективности приведены в представленной ниже таблице 9.

Таблица 9. Цели и конечные точки

Цели	Конечные точки
Основные	
<ul style="list-style-type: none"> Оценить эффективность даникопана по сравнению с плацебо в качестве дополнительной терапии к ингибитору С5 через 12 недель 	<ul style="list-style-type: none"> Изменение уровня гемоглобина (Hgb) относительно исходного уровня после 12 недель лечения даникопаном по сравнению с плацебо
Вторичные цели	
Основные вторичные цели	
<ul style="list-style-type: none"> Оценить эффективность даникопана по сравнению с плацебо в качестве дополнительной терапии к ингибитору С5 в отношении устранения потребности в трансфузии через 12 недель 	<ul style="list-style-type: none"> Доля пациентов с устранением потребности в трансфузии (ТА), определяемая как пациенты, которые не проходят трансфузию и которым до недели 12 не требуется трансфузия в соответствии с рекомендациями, указанными в протоколе
<ul style="list-style-type: none"> Оценить эффект даникопана по сравнению с плацебо в качестве дополнительной терапии к ингибитору С5 в отношении баллов по шкале функциональной оценки терапии хронических заболеваний (FACIT) для показателя утомляемости в течение 12 недель лечения 	<ul style="list-style-type: none"> Изменение баллов по шкале FACIT для показателя утомляемости по сравнению с исходным уровнем в неделю 12
<ul style="list-style-type: none"> Оценить эффект даникопана по сравнению с плацебо в качестве дополнительной терапии к ингибитору С5 в отношении абсолютного количества ретикулоцитов 	<ul style="list-style-type: none"> Изменение абсолютного количества ретикулоцитов в неделю 12 по сравнению с исходным уровнем
Другие вторичные конечные точки	

<ul style="list-style-type: none"> • Оценить эффективности даникопана в качестве дополнительной терапии к ингибитору C5 в отношении потребности в трансфузии через 24 недели у тех пациентов, которые в течение 24 недель получали даникопан 	<ul style="list-style-type: none"> • Изменение числа перелитых трансфузией единиц эритроцитов (RBC) и случаев трансфузии в течение 24 недель лечения даникопаном по сравнению с 24 неделями до начала лечения даникопаном • Процент пациентов с устранением потребности в трансфузии в течение 24 недель лечения
<ul style="list-style-type: none"> • Оценить эффективность даникопана по сравнению с плацебо в качестве дополнительной терапии к ингибитору C5 в отношении потребности в трансфузии через 12 недель 	<ul style="list-style-type: none"> • Изменение числа перелитых трансфузией единиц RBC и случаев трансфузии в течение 12 недель лечения даникопаном по сравнению с 12 неделями при получении плацебо

Цели	Конечные точки
<ul style="list-style-type: none"> Оценить эффект даникопана в качестве дополнительной терапии к ингибитору C5 в отношении баллов по шкале функциональной оценки терапии 	<ul style="list-style-type: none"> Изменение баллов по шкале FACIT для показателя утомляемости по сравнению с исходным уровнем в неделю 24 у всех пациентов
<ul style="list-style-type: none"> Оценить эффективность даникопана в качестве дополнительной терапии к ингибитору C5 в отношении стабилизации уровня гемоглобина 	<ul style="list-style-type: none"> Процент пациентов со стабилизацией уровня гемоглобина в течение последних 12 недель лечения у пациентов, получавших даникопан в течение 24 недель
<ul style="list-style-type: none"> Оценить дополнительные лабораторные маркеры, которые релевантны для пациентов с PNH 	<ul style="list-style-type: none"> Изменение общего и прямого билирубина через 12 недель по сравнению с исходным уровнем у пациентов, получавших даникопан, по сравнению с плацебо Изменения размера клона PNH-RBC, отложения фрагмента C3 на PNH-RBC и показателей активности альтернативного пути через 12 недель лечения даникопаном по сравнению с плацебо Изменения уровня лактатдегидрогеназы (LDH) и активности классического пути через 12 недель Процент пациентов с нормализацией уровня гемоглобина через 12 недель и 24 недели

Цели	Конечные точки
Исследовательские	
<ul style="list-style-type: none"> • Оценить регистрируемые пациентами результаты (PRO) и другие связанные со здоровьем показатели качества жизни (QoL) в течение 24 недель лечения 	<ul style="list-style-type: none"> • Изменение по сравнению с исходным уровнем относительно плацебо баллов по трехуровневой версии 5-параметрического опросника EuroQoL 5 (EQ-5D-3L) в неделю 12 • Изменение баллов по EQ-5D-3L по сравнению с исходным уровнем в неделю 24 • Изменение по сравнению с исходным уровнем относительно плацебо по опроснику качества жизни, разработанному Европейской организацией по исследованию и лечению рака (EORTC), – основная шкала из 30 пунктов (QLQ-C30), в неделю 12 • Изменение по сравнению с исходным уровнем по шкале EORTC-QLQ-C30 в неделю 24 • Изменение по сравнению с исходным уровнем относительно плацебо по опроснику по снижению производительности труда и активности: общее состояние здоровья (WPAI: SHP, версия 2.0) в неделю 12; • Изменение баллов по шкале WPAI:SHP по сравнению с исходным уровнем в неделю 24 • Изменение результатов оценки по опроснику Использование ресурсов здравоохранения (HRU) по сравнению с исходным уровнем относительно плацебо в неделю 12 • Изменение баллов по HRU по сравнению с исходным уровнем в неделю 24
Безопасность	

<ul style="list-style-type: none"> • Оценить безопасность и переносимость лечения в течение 24 недель даникопаном в качестве дополнительной терапии к ингибитору С5 	<ul style="list-style-type: none"> • Частота возникновения нежелательных явлений, возникших в ходе лечения (TEAE), серьезных нежелательных явлений (SAE), отклонений лабораторных показателей от нормы и явлений, приводящих к преждевременному прекращению приема исследуемого лекарственного средства, в течение 12-недельного периода лечения с маскировкой данных и последующего 12-недельного периода лечения без маскировки данных.
<ul style="list-style-type: none"> • Оценить безопасность и переносимость даникопана в качестве дополнительной терапии к ингибитору С5 в течение периода LTE 	<ul style="list-style-type: none"> • Частота возникновения нежелательных явлений, возникших в ходе лечения (TEAE), серьезных нежелательных явлений (SAE), отклонений лабораторных показателей от нормы и явлений, приводящих к преждевременному прекращению приема исследуемого лекарственного средства.

Основной конечной точкой оценки эффективности является изменение уровня гемоглобина в неделю 12 относительно исходного уровня (определяемого в виде наиболее низкого значения уровня Hgb в течение периода от скрининга до дня 1 включительно) между даникопаном и плацебо. Продольные изменения уровня гемоглобина по сравнению с исходным уровнем анализируют с помощью смешанной модели для повторных измерений (MMRM), которая предусматривает фиксированные категориальные эффекты лечения, исследовательский визит и исследовательский визит по взаимодействию групп лечения, а также непрерывную фиксированную ковариату исходного показателя гемоглобина и стратификационный показатель рандомизации трансфузионного анамнеза в модели. Для оценки степеней свободы в знаменателе будут использовать аппроксимацию Кенварда-Роджера. Основным анализом эффективности будет оценка разницы между группами даникопана и плацебо в неделю 12, и будет проводиться тест.

Также будут представлены графические представления данных продольного исследования для изучения профиля уровня гемоглобина в течение 12 недель лечения даникопаном или плацебо в сочетании с ингибитором С5.

Основной анализ эффективности будет основан на ИТТ-популяции. Будет проведен вспомогательный анализ для основной конечной точки оценки эффективности, изменений в результатах измерения гемоглобина, на основе протокольной популяции для изучения влияния, обусловленного серьезными отклонениями от протокола.

Вторичные анализы эффективности будут проведены на ИТТ-популяции. Основные вторичные конечные точки оценки эффективности будут проанализированы с помощью

иерархической процедуры проверки с фиксированной последовательностью для определения статистической значимости.

Анализ безопасности Все анализы безопасности проводят на популяции для оценки безопасности как в случае 12-недельного периода лечения с маскировкой данных, так и в случае последующих 12-недельного периода лечения без маскировки данных. Анализ безопасности будет основан в первую очередь на частоте нежелательных явлений, клинических лабораторных оценках, основных показателях жизнедеятельности и ECG в 12 отведениях. Остальные данные по безопасности будут обобщены соответствующим образом.

Промежуточный анализ Промежуточный анализ мог быть проведен по усмотрению спонсора исследования (исходя из осуществимости), когда примерно 50% пациентов были случайным образом распределены для исследуемого лечения и имели возможность пройти 12-недельный период лечения 1 (доля информации=0,5). Целью промежуточного анализа была оценка результатов исследования при ранней остановке исследования эффективности. В случае его проведения основная конечная точка изменения уровней Hgb в неделю 12, а также основные вторичные конечные точки будут оцениваться с помощью способов оценки посредством функции зависимости вероятности ошибки I рода от полученной доли необходимой информации, как указано ниже, для контроля показателя ошибки, возникающей при множественных сравнениях.**Введение**

Даникопан (ALXN2040, ранее АСН-0144471), низкомолекулярный перорально вводимый ингибитор фактора D (FD), разрабатывается для лечения комплемент-опосредованных заболеваний, таких как пароксизмальная ночная гемоглобинурия (PNH) и гломерулопатия С3 (С3G). Фактор D представляет собой сериновую протеазу, которая катализирует расщепление фактора В (FB), ограничивающего скорость этапа альтернативного пути (AP) системы комплемента. Посредством ингибирования FD даникопан сильно и специфически ингибирует активность компонентов AP. В этом ключевом исследовании будут оценивать эффективность и безопасность даникопана у пациентов с клинически выраженным внесосудистым гемолизом (EVH) на фоне приема ингибитора С5 (экулизумаба или равулизумаба).

Благоприятные эффекты

PNH является серьезным, опасным для жизни заболеванием, и у данной популяции существуют неудовлетворенные потребности, которые нельзя устранить одобренным ингибитором С5, но которые потенциально могут быть устранены эффективным пероральным ингибитором FD. Были выделены три группы пациентов, у которых не было достигнуто надлежащего контроля PNH.

- Пациенты с недостаточным ответом на экулизумаб или равулизумаб (примерно 30%), предположительно в основном по причине внесосудистого гемолиза, опосредованного опсонизацией С3. Лечение экулизумабом или равулизумабом предотвращает гемолитическую деструкцию PNH-эритроцитов мембраноатакующим комплексом (терминальная стадия пути активации системы комплемента); однако оно не

предотвращает отложение фрагментов C3 на мембранах PNH-эритроцитов, что может запускать их внесосудистый гемолиз. Даникопан обладает потенциальным преимуществом, связанным с механизмом действия, поскольку он действует в пути передачи сигнала до стадии расщепления C3 и, как было показано, блокирует отложение фрагментов C3.

- Пациенты, у которых наблюдается лишь частичный ответ на экулизумаб или равулизумаб по причине генетического полиморфизма в CR1 (например, генотипы HindIII N/L и L/L), который, как утверждается, приводит к увеличению доли C3-опсонизированных эритроцитов, могут характеризоваться улучшенным ответом на лечение даникопаном.

- Редкие пациенты (~1%) без ответа на экулизумаб или равулизумаб по причине мутаций в C5 (например, Arg885His) также могли получать благоприятный эффект от даникопана, поскольку он действует на другую мишень в каскаде комплемента и не должен затрагиваться мутацией в C5.

Дизайн исследования

Общий дизайн

Это многорегиональное, рандомизированное, двойное слепое, плацебо-контролируемое, многодозовое исследование фазы 3 на пациентах с PNH, которые характеризуются наличием клинически выраженной PNH при приеме ингибитора C5 (экулизумаба или равулизумаба).

Пациенты, не прошедшие скрининг

Пациенты, не прошедшие скрининг, определяются как пациенты, которые предоставили согласие на участие в клиническом исследовании, но впоследствии не вошли в фазу исследования.

Исследуемое лекарственное средство

"Исследуемое лекарственное средство" в данном протоколе относится к даникопану или соответствующему плацебо. См. таблицу 10.

Таблица 10. Осуществляемые исследовательские вмешательства

Название соединения	Даникопан (ALXN2040)	Плацебо
Тип	Лекарственное средство	Плацебо
Лекарственная форма	Таблетка	Таблетка
Концентрации единичной дозы	50 мг; 100 мг	50 мг; 100 мг
Уровни дозировки	100 мг; 150 мг; 200 мг	100 мг; 150 мг; 200 мг
Путь введения	Пероральный	Пероральный
Источник снабжения	Предоставлено спонсором	Предоставлено спонсором

Фоновая и сопутствующая терапии

Применение конкретных сопутствующих лекарственных препаратов, отличных от ингибитора C5, будут рассматривать в каждом конкретном случае, при этом решения будут приниматься совместно главным исследователем и спонсором на основе имеющихся

сведений о даникопане, а также характеристик потенциального сопутствующего лекарственного препарата.

Фоновая терапия ингибитором C5: экулизумаб и равулизумаб

Всех пациентов подвергали лечению исследуемым лекарственным средством в сочетании с терапией ингибитором C5 (т. е. экулизумабом или равулизумабом) с целью сбора и анализа данных. Ингибитор C5, применяемый таким образом, будет считаться фоновой терапией. Если пациенты переходят на другой одобренный ингибитор C5 после завершения исследования в неделю 24, новый лекарственный препарат также будут считать фоновой терапией, поскольку пациенты должны будут получать стабильную дозу и соблюдать интервал между приемом своего ингибитора C5 в течение пролонгированного периода до входа в исследование.

Во время данного исследования не следовало увеличивать одобренную дозу ингибитора C5 или сокращать интервалы между приемами (за исключением введения доз равулизумаба в зависимости от веса тела, основанного на изменениях веса тела). Дозу ингибитора C5 можно было снизить, если было показано, с повторным повышением дозы до предыдущей дозы, если снижение дозы не было переносимым.

Терапию ингибитором C5 будут проводить в соответствии с местными нормами и разрешениями.

В некоторых вариантах осуществления SOLIRIS® (экулизумаб) вводили внутривенно взрослому пациенту с PNH в дозе 600 мг раз в неделю, обеспечивая введение четырех таких доз, после чего в дозе 900 мг в неделю 5, а затем в последующий период в дозе 900 мг раз в 2 недели. Детям (<18 лет) пациентам с PNH SOLIRIS® (экулизумаб) вводили внутривенно: (a) в дозе 900 мг раз в неделю, обеспечивая введение четырех таких доз субъекту, вес которого составляет 40 кг и больше, после чего в дозе 1200 мг в неделю 5, а затем в последующий период в дозе 1200 мг раз в две недели; (b) в дозе 600 мг раз в неделю, обеспечивая введение двух таких доз субъекту, вес которого составляет от 30 кг до менее 40 кг, после чего в дозе 900 мг в неделю 3, а затем в последующий период в дозе 900 мг раз в две недели; (c) в дозе 600 мг раз в неделю, обеспечивая введение двух таких доз субъекту, вес которого составляет от 20 кг до менее 30 кг, после чего в дозе 600 мг в неделю 3, а затем в последующий период в дозе 600 мг раз в две недели; (d) в дозе 600 мг раз в неделю, обеспечивая введение одной такой дозы субъекту, вес которого составляет от 10 кг до менее 20 кг, после чего в дозе 300 мг в неделю 3, а затем в последующий период в дозе 300 мг раз в две недели; или (e) в дозе 300 мг раз в неделю, обеспечивая введение одной такой дозы субъекту, вес которого составляет от 5 кг до менее 10 кг, после чего в дозе 300 мг в неделю 2, а затем в последующий период в дозе 300 мг раз в три недели.

Для снижения риска менингококковой инфекции все пациенты были вакцинированы против менингококковой инфекции в пределах 3 лет до введения исследуемого лекарственного средства или во время начала его введения.

Модификация дозы исследуемого лекарственного средства

Дозы исследуемого лекарственного средства можно было повышать с шагами 50 мг

до максимальной дозы 200 мг TID, исходя из безопасности и клинического эффекта, в определенные моменты времени в течение начального периода лечения и в течение периода LTE с применением приведенных ниже критериев. Все повышения дозы с применением полученных результатов лабораторных тестов будут осуществляться по усмотрению главного исследователя после консультации со спонсором. Это было применимо к обоим периодам 1 и 2 лечения. Для сохранения маскировки данных в ходе исследования в группе лечения плацебо+ингибитор C5 дозу будут повышать таким же образом, как и в группе лечения даникопан+ингибитор C5.

- Первый момент повышения дозы: если начальная доза хорошо переносилась и имеющиеся данные по безопасности были удовлетворительны, пациент мог быть переведен на следующую наиболее высокую дозу (до максимальной дозы 200 мг TID), если уровень Hgb у пациента в неделю 4 или неделю 16 не увеличивался на ≥ 2 г/дл от его исходного значения (день 1) или пациент получил трансфузию в течение предыдущих 4 недель.

- Второй момент повышения дозы: пациент мог быть переведен на следующую наиболее высокую дозу, максимум до 200 мг TID, если уровень Hgb пациента в неделю 8 или неделе 20 не увеличивался на ≥ 3 г/дл или не нормализовался по меньшей мере до средней точки нормального диапазона для пола от его исходного значения (день 1), или пациент получил трансфузию крови в течение предыдущих 4 недель.

- Третий момент повышения дозы: пациенту дозу можно было повысить до следующей наиболее высокой дозы, максимальной дозы до 200 мг TID, если уровень Hgb пациента в неделю 12 или неделе 24 не нормализовался по меньшей мере до средней точки нормального диапазона для пола, или если пациент получил трансфузию в течение предыдущих 4 недель.

Кровь для измерения ALT, AST, GGT и ALP необходимо было забирать через 72-96 часов после повышения дозы либо в клинике, либо в ходе визита в учреждение здравоохранения.

Любому пациенту, дозу для которого еще не повысили до 200 мг исследуемого лекарственного средства, дозу можно было повысить до максимальной дозы 200 мг даникопана TID, если он принимал предыдущую дозу в течение как по меньшей мере 4 недель и исследователь полагал, что могла быть достигнута дополнительная эффективность. Повышения дозы после визита в неделю 24 перед их реализацией будут обсуждаться со спонсором. Если для пациента уже была повышена доза, дозу могут снизить до более низкой дозы по соображениям безопасности или переносимости после консультации между исследователем и медицинским наблюдателем. Доза также могла быть повторно повышена в соответствии с тем же процессом.

В любой момент времени после повышения дозы, если для безопасности пациента или переносимости им было необходимо снижение дозы до предыдущей, это могло произойти после консультации со спонсором. Данное снижение дозы будет иметь место лишь в том случае, если как главный исследователь, так и спонсор согласятся, что пациент получит благоприятный эффект от более низкой дозы.

Рекомендации по трансфузии до и во время исследования Трансфузию рRBC рекомендовалось проводить, когда у субъекта

1. Уровень гемоглобина менее 6 г/дл независимо от наличия клинических признаков или симптомов, или
2. Уровень гемоглобина составлял менее 9 г/дл при наличии признаков или симптомов достаточной тяжести для обоснования необходимости трансфузии.

В случае опасной для жизни анемии целесообразна трансфузия ABO- и RhD-совместимой крови. Если можно провести дополнительное сопоставление на антигены Kell и JK, не откладывая получение крови для неотложной трансфузии, рекомендуется провести такое дополнительное тестирование.

Оценки и процедуры исследования

В данном разделе описаны необходимые процедуры оценки исследования. Ниже можно ознакомиться с графиком всех процедур.

Оценки эффективности

Кровь будут отбирать в соответствии с графиком оценок для оценки конечных точек оценки эффективности по изменению уровня гемоглобина, количества ретикулоцитов, билирубина и лактатдегидрогеназы. Также будут оценивать размер клона PNH-RBC, отложение фрагмента C3 на PNH-RBC, активность компонентов AP и CP и уровни Bb, C3 и FD. Ниже описаны процедуры забора крови.

Будут собирать данные по трансфузии, включая количество перелитых трансфузией единиц RBC и ассоциированный показатель гемоглобина до трансфузии (с количеством ретикулоцитов, если доступно) с момента скрининга до последующего наблюдения (из записей исследовательского центра и любого другого места, где пациент получал какие-либо трансфузии) и регистрировать в CRF каждого пациента.

Регистрируемые пациентами результаты

Все пациенты, включенные в данное исследование, будут самостоятельно заполнять опросники FACIT-утомляемость (версия 4), опросник качества жизни, разработанный Европейской организацией по исследованию и лечению рака (EORTC), - основная шкала из 30 пунктов (QLQ-C30), и шкалы EQ-5D-3L, и опросник по снижению производительности труда и активности: конкретная проблема со здоровьем V2.0 (WPAI:SHP, V2.0) (см. ниже). Версии каждого инструмента с языковой локализацией будут предоставлены отдельно.

Данные по использованию ресурсов здравоохранения будут собирать в соответствии со схемой, представленной ниже. Для HRU исследователь или назначенное им лицо будут записывать для каждого участника количество визитов в клинику, использованных служб неотложной помощи, госпитализаций, пропущенного рабочего времени, а также записывал, сколько раз у пациента потемнела моча.

Все PRO и оценки QoL (письменные или электронные) будут проводить до введения лечебной дозы во время запланированного по графику визита.

Анализ эффективности

Для всех анализируемых непрерывных переменных эффективности будет

представлена сводная статистика по отдельным предустановленным визитам для показателей на исходном уровне и после исходного уровня, изменений по сравнению с исходным уровнем.

Основной анализ эффективности

Основной конечной точкой оценки эффективности является изменение уровня гемоглобина в неделю 12 относительно исходного уровня (определяемого в виде наиболее низкого значения уровня Hgb в течение периода от скрининга до дня 1 включительно) между даникопаном и плацебо. Продольные изменения уровня гемоглобина по сравнению с исходным уровнем будут анализировать с помощью смешанной модели для повторных измерений (MMRM), которая предусматривает фиксированные категориальные эффекты лечения, исследовательский визит и исследовательский визит по взаимодействию групп лечения, а также непрерывную фиксированную ковариату исходного показателя гемоглобина и стратификационный показатель рандомизации трансфузионного анамнеза в модели. Для оценки степеней свободы в знаменателе будут использовать аппроксимацию Кенварда-Роджера. Основным анализом эффективности будет оценка различия между группами даникопана и плацебо в неделю 12, и будут проводить тест на 2-стороннем уровне значимости 0,05.

Основной целью было оценить эффективность даникопана по сравнению с плацебо в отношении изменения гемоглобина через 12 недель лечения. Чтобы учесть влияние трансфузии на показатели гемоглобина, для пациентов, которым трансфузию осуществляют в неделю 8 или позже, показатель гемоглобина, полученный в неделю 12, не будет включен в первичный анализ эффективности. Такое правило также будут применять к результатам продольных наблюдений, собранным в ходе более ранних визитов, т. е. показатели гемоглобина, собранные в течение 4 недель после трансфузии, не будут включены в основной анализ эффективности.

Учитывая относительно небольшой размер выборки и короткую продолжительность лечения с маскировкой данных (12 недель), будут предприниматься все усилия для сведения к минимуму отсутствия результатов измерений в неделю 12. Также будут представлены графические представления данных продольного исследования для изучения профиля гемоглобина в течение 12 недель лечения даникопаном или плацебо в сочетании с одобренным ингибитором C5.

Основной анализ эффективности будет основан на ИТТ-популяции. Будет проведен вспомогательный анализ для основной конечной точки оценки эффективности, изменений в результатах измерения гемоглобина, на основе протокольной популяции для изучения влияния, обусловленного серьезными отклонениями от протокола. Будет проведен дополнительный анализ чувствительности для оценки эффекта лечения в соответствии с альтернативными предположениями о механизме, приводящем к отсутствию данных. Подробности этого анализа будут указаны в плане статистического анализа.

Вторичный анализ эффективности

Ниже перечислены вторичные конечные точки оценки эффективности. Вторичный

анализ эффективности будет проведен на ИТТ-популяции.

Ниже в порядке важности описаны основные вторичные конечные точки оценки эффективности. Для последовательного определения статистической значимости на двустороннем уровне 0,05 для каждой конечной точки использовали иерархическую процедуру проверки с фиксированной последовательностью.

1. Разница в доле пациентов с устранением потребности в трансфузии RBC между группами даникопана

и плацебо в течение 12 недель лечения

2. Разница в изменениях баллов по шкале FACIT-утомляемость по сравнению с исходным уровнем между группами даникопана и плацебо в неделю 12.

3. Разница в изменениях абсолютного количества ретикулоцитов по сравнению с исходным уровнем между группами даникопана и плацебо в неделю 12.

В случае такого параметра, как доли, такие как пациенты, у которых достигнуто устранение потребности в трансфузии и нормализация уровня гемоглобина в неделю 12, для сравнения между группами даникопана и плацебо будут использовать точный критерий Фишера.

С целью сравнения между группами даникопана и плацебо в отношении изменений трансфузионных единиц/случаев трансфузии RBC за 12 недель до начала лечения до 12-недельного периода лечения 1 будут использовать анализ модели ковариаций (ANCOVA), включающей группы лечения и трансфузионные единицы/случаи трансфузии за 12 недель до начала лечения.

Для сравнения средней разницы между даникопаном и плацебо в отношении изменения в неделю 12 по сравнению с исходным уровнем для количественных конечных точек, таких как баллы по FACIT-утомляемость, баллы по EQ-5D-3L, баллы по EORTC QLQ-C30, абсолютное количество ретикулоцитов, общий и прямой билирубин или другие связанные с PNH биомаркеры, будут использовать модель MMRM, которая указана в основном анализе эффективности.

Иерархическая процедура проверки с фиксированной последовательностью предусматривала возможность отвергнуть текущую гипотезу; то есть, если р-значение для статистики результатов проверки $<0,05$, тогда переходили к проверке значимости следующей гипотезы из ключевых вторичных конечных точек, перечисленных выше по клинической значимости. Процесс последовательного тестирования будет остановлен, если гипотеза не может быть отвергнута.

Результаты, полученные с помощью различных статистических процедур, используемых для анализа данных об остальных вторичных конечных точках для определения эффективности и исследовательских конечных точках, будут описательными в следующем виде.

- Количество и доля пациентов со стабилизацией уровня гемоглобина в течение последних 12 недель лечения в случае пациентов, получавших лечение даникопаном в течение 24 недель. Стабилизацию уровня гемоглобина определяли как устранение

потребности или снижения уровня Hgb на более чем 0,5 г/дл в неделю 24 по сравнению с неделями 12.

- Изменение трансфузионных единиц/случаев трансфузии RBC за период от 24 недель до начала лечения по 24-недельный период лечения в случае пациентов, получавших 24 недели лечение даникопаном.

- Доля пациентов с устранение потребности в трансфузии в течение 24-недельного периода лечения и доля пациентов с нормализацией уровня гемоглобина в неделю 24.

- Изменение по FACIT-устоляемость, абсолютного количества ретикулоцитов, общего и прямого билирубина, LDH и других связанных с PNH биомаркеров по сравнению с исходным уровнем (день 1) у пациентов, получавших лечение даникопаном в течение 24 недель.

- Размер клонов RBC PNH, отложение фрагмента C3 на RBC PNH, показатели активности альтернативного пути и классического пути, уровни Bb, C3 и FD.

- Конечные точки по PRO и QoL.

КРАТКОЕ ОПИСАНИЕ ПОСЛЕДОВАТЕЛЬНОСТЕЙ

SEQ ID NO:1 GYIFSNYWIQ
SEQ ID NO:2 EILPGSGSTEYTENFKD
SEQ ID NO:3 YFFGSSPNWYFDV
SEQ ID NO:4 GASENIYGALN
SEQ ID NO:5 GATNLAD
SEQ ID NO:6 QNVLNTPLT
SEQ ID NO:7 QVQLVQSGAEVKKPGASVKVSKASGYIFSNYWIQWVRQAPGQGLEWM GEILPGSGSTEYTENFKDRVTMTRDTSTSTVYMELSSLRSEDVAVYYCARY FFGSSPNWYFDVWGQGLVTVSS

SEQ ID NO:8

DIQMTQSPSSLSASVGDRVTITCGASENIYGALNHWYQQKPGKAPKLLIYGA
 TNLADGVPSRFSGSGSGTDFTLTISSLQPEDFATYYCQNVLNTPLTFGQGTK
 VEIK

SEQ ID NO:9

ASTKGPSVFPLAPCSRSTSESTAALGCLVKDYFPEPVTVSWNSGALTSGVH
 TFP AVLQSSGLYSLSSVVTVPSSNFGTQTYTCNV DHKPSNTKVDKTVERKC
 CVECPCPAPPVAGPSVFLFPPKPKDTLMISRTP EVTCVVVDVVSQEDPEVQF
 N WYVDGVEVHNAKTKPREEQFNSTYRVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKV
 SNKGLPSSIEKTISKAKGQPREPQVYTLPPS QEEMTKNQVSLTCLVKGFYPS
 DIAVEWESNGQPENNYKTTPPVLDSDGSFFLYSRLTVDKSRWQEGNVFSCS
 VMHEALHNHYTQKSLSLGK

SEQ ID NO:10

QVQLVQSGAEVKKPGASVKV SCKASGYIFSNYWIQWVRQAPGQGLEWM
 GEILPGSGSTEYTENFKDRVTMTRDTSTSTVYME LSSLRSEDTAVYYCAR
 YFFGSSPNWYFDVWGQGLVTVSSASTKGPSVFPLAPCSRSTSESTAALGCL
 VKDYFPEPVTVSWNSGALTSGVHTFP AVLQSSGLYSLSSVVTVPSSNFGTQTYT
 CNVDHKPSNTKVDKTVERKCCVECPCPAPPVAGPSVFLFPPKPKDTLMISR
 TPEVTCVVVDVVSQEDPEVQFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQFNSTYRVVSVLT
 VLHQDWLNGKEYKCKVSNKGLPSSIEKTISKAKGQPREPQVYTLPPS QEEMT
 KNQVSLTCLVKGFYPSDIAVEWESNGQPENNYKTTPPVLDSDGSFFLYSRLTV
 DKSRWQEGNVFSCSVMHEALHNHYTQKSLSLGK

SEQ ID NO:11

DIQMTQSPSSLSASVGDRVTITCGASENIYGALNHWYQQKPGKAPKLLIYG
 ATNLADGVPSRFSGSGSGTDFTLTISSLQPEDFATYYCQNVLNTPLTFGQ
 GTKVEIKRTVAAPSVFIFPPSDEQLKSGTASV VCLLNNFYPREAKVQWKVDN
 ALQSGNSQESVTEQDSKDYSLSTLTLSKADY EKHKVYACEVTHQGLSSPV
 TKSFNRGEC

SEQ ID NO:12

QVQLVQSGAEVKKPGASVKVSCASGHIFSNIYWIQWVRQAPGQGLEW
MGEILPGSGHTEYTENFKDRVTMTRDTSTSTVYMELSSLRSEDVAVYYC
ARYFFGSSPNWYFDVWGQGLVTVSS

SEQ ID NO:13

ASTKGPSVFPLAPCSRSTSESTAALGCLVKDYFPEPVTVSWNSGALTSGV
HTFPAVLQSSGLYSLSSVVTVPSSNFGTQTYTCNVDPKPSNTKVDKTVR
KCCVECPPCPAPPVAGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVVDVSDPE
VQFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQFNSTYRVVSVLTVLHQDWLNGKEYK
CKVSNKGLPSSIEKTISKAKGQPREPQVYTLPPSQEEMTKNQVSLTCLVK
GYPSDIAVEWESNGQPENNYKTTTPVLDSGDSFFLYSRLTVDKSRWQEGN
VFSCSVLHEALSHYTKSLSLGK

SEQ ID NO:14

QVQLVQSGAEVKKPGASVKVSCASGHIFSNIYWIQWVRQAPGQGLEWM
GEILPGSGHTEYTENFKDRVTMTRDTSTSTVYMELSSLRSEDVAVYYCAR
YFFGSSPNWYFDVWGQGLVTVSS ASTKGPSVFPLAPCSRSTSESTAALGCL
VKDYFPEPVTVSWNSGALTSGVHTFPAVLQSSGLYSLSSVVTVPSSNFGTQTYT
CNVDHKPSNTKVDKTVR KCCVECPPCPAPPVAGPSVFLFPPKPKDTLMISR
TPEVTCVVVDVSDPEVQFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQFNSTYRVVSVLT
VLHQDWLNGKEYKCKVSNKGLPSSIEKTISKAKGQPREPQVYTLPPSQEEMT
KNQVSLTCLVKGYPSDIAVEWESNGQPENNYKTTTPVLDSGDSFFLYSRLTV
DKSRWQEGNVFSCSVLHEALSHYTKSLSLGK

SEQ ID NO:15

ASTKGPSVFPLAPCSRSTSESTAALGCLVKDYFPEPVTVSWNSGALTSGVH
TFPAVLQSSGLYSLSSVVTVTSSNFGTQTYTCNVDPKPSNTKVDKTVRKC
CVECPPCPAPPVAGPSVFLFPPKPKDTLYITREPEVTCVVVDVSHEDPEVQF
NWYVDGMEVHNAKTKPREEQFNSTFRVSVLTVVHQDWLNGKEYKCKV
SNKGLPAPIEKTISKTKGQPREPQVYTLPPSREEMTKNQVSLTCLVKGYPS
SDIAVEWESNGQPENNYKTTTPMLDSGDSFFLYSKLTVDKSRWQQGNVF
SCSVMHEALHNHYTKSLSLSPGK

SEQ ID NO:16

QVQLVQSGAEVKKPGASVKVSCKASGYIFSNIYWIQWVRQAPGQGLEWM
 GEILPGSGSTEYTENFKDRVTMTRDTSTSTVYMESSLRSEDVAVYYCAR
 YFFGSSPNWYFDVWGQGLVTVSSASTKGPSVFPLAPCSRSTSESTAALG
 CLVKDYFPEPVTVSWNSGALTSGVHTFPAVLQSSGLYSLSSVVTVTSSNF
 GTQTYTCNVDHKPSNTKVDKTVKCCVECPPCPAPPVAGPSVFLFPPKPK
 KDTLYITREPEVTCVVVDVSHEDPEVQFNWYVDGMEVHNAKTKPREEQ
 FNSTFRVVSIVLTVVHQDWLNGKEYKCKVSNKGLPAPIEKTISKTKGQPRE
 PQVYTLPPSREEMTKNQVSLTCLVKGFYPSDIAVEWESNGQPENNYKTTTP
 PMLDSDGSFFLYSKLTVDKSRWQQGNVFCSSVMHEALHNHYTQKSLSLS
 PGK

SEQ ID NO:17

GASENIYHALN

SEQ ID NO:18

EILPGSGHTEYTENFKD

SEQ ID NO:19

GHIFSNIYWIQ

SEQ ID NO:20

QVQLVQSGAEVKKPGASVKVSCKASGHIFSNIYWIQWVRQAPGQGLEW
 MGEILPGSGHTEYTENFKDRVTMTRDTSTSTVYMESSLRSEDVAVYYC
 ARYFFGSSPNWYFDVWGQGLVTVSSASTKGPSVFPLAPCSRSTSESTAALG
 CLVKDYFPEPVTVSWNSGALTSGVHTFPAVLQSSGLYSLSSVVTVPSSNFGTQT
 YTCNVDHKPSNTKVDKTVKCCVECPPCPAPPVAGPSVFLFPPKPKDTLMIS
 RTPEVTCVVVDVSDQEDPEVQFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQFNSTYRVVSVL
 TVLHQDWLNGKEYKCKVSNKGLPSSIEKTISKAKGQPREPQVYTLPPSQEEMT
 KNQVSLTCLVKGFYPSDIAVEWESNGQPENNYKTTTPVLDSDGSFFLYSRLTV
 DKSRWQEGNVFCSSVMHEALHNHYTQKSLSLSLGLK

SEQ ID NO:21

SYAIS

SEQ ID NO:22

GIGPFFGTANYAQKFQG

SEQ ID NO:23

DTPYFDY

SEQ ID NO:24 SGDSIPNYYVY
SEQ ID NO:25 DDSNRPS
SEQ ID NO:26 QSFDSLNAEV
SEQ ID NO:27 QVQLVQSGAEVKKPGSSVKVSCKASGGTFSSYAISVWRQAPGQGLEWMGGIGPFFGT ANYAQK FQGRVTITADESTSTAYMELSSLRSEDVAVYYCARDTPYFD YWGQGLTVTVSS
SEQ ID NO:28 DIELTQPPSVSVAPGQTARISCSGDSIPNYYVYWYQQKPGQAPVLIYDDSNRPSGIPE RFSG NSGNTATLTISGTQAEDEADYYCQSFDSLNAEVFGGGTK LTVL
SEQ ID NO:29 NYIS
SEQ ID NO:30 IIDPDDSYTEYSPSFQG
SEQ ID NO:31 YEYGGFDI
SEQ ID NO:32 SGDNIGNSYVH
SEQ ID NO:33 KDNRPS
SEQ ID NO:34 GTYDIESYV
SEQ ID NO:35 EVQLVQSGAEVKKPGESLKISCKGSGYSFTNYISWVRQMPGKGLEWMGIIDPDDSYTE YSPSFQ GQVTI SADKSISTAYLQWSSLKASDTAMYVCARYEYGGFDI WGQGLTVTVSS
SEQ ID NO:36 SYELTQPPSVSVAPGQTARISCSGDNIGNSYVHWYQQKPGQAPVLIYKDNRPSGIP ERFSGS NSGNT ATLTISGTQAEDEADYYCGTYDIESYVFGGGTKLTV L

SEQ ID NO:37 SSYYVA
SEQ ID NO:38 AIYTGSGATYKASWAKG
SEQ ID NO:39 DGGYDYPHAMHY
SEQ ID NO:40 QASQNIGSSLA
SEQ ID NO:41 GASKTHS
SEQ ID NO:42 QSTKVGSSYGNH
SEQ ID NO:43 QVQLVESGGGLVQPGGSLRLSCAASGFTSHSSYYVAWVRQAPGKGLEWVGAIYTGSG GATYKASW AKGRFTISKDTSKNQVVL TMTNMDPVD TATYYCASDGGYDYPHAMHYWGQGLV TVSS
SEQ ID NO:44 DVVMTQSPSSLSASVGDRVTITCQASQNIGSSLA WYQQKPGQAPRLLIYGASKTHSGV PSRFSG SGSGTDFTLTISSLQPEDVATYYCQSTKVGSSYGNHFGGGTKVEIK

SEQ ID NO:45

QVQLVESGGGLVQPGRSLRLSCAASGFTVHSSYYMAWVRQAPGKGLEWVGAIFTGS
 GAEYKAEW
 AKGRVTISKDTSKNQVVL TMTNMDPVD TATYYCASDAGYDYP THAMHYWGQGLV
 TVSSASTKG
 PSVFPLAPSSKSTSGGTAALGCLVKDYFPEPVT VSWNSGALTSGVHTFPAVLQSSGLY
 SLSSVV
 TVPSSSLGTQTYICNVNHKPSNTKVDKKVEPKSCDKTHTCPPCPAPELRRGPKVFLPP
 KPKDT
 LMISRTPEVTCVVVDVSHEDPEVKFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQYNSTYRVVSVL
 TVLHQDWL
 NGKEYKCKVSNKGLPSSIEKTISKAKGQPREPQVYTLPPSREEMTKNQVSLTCLVKGF
 YPSDIA
 VEWESNGQPENNYKTTTPVLDSDGSFFLYSKLTVDKSRWQQGNV FSCSVLHEALHAH
 YTRKELS
 LSP

SEQ ID NO:46

DIQMTQSPSSLSASVGDRVTITCRASQGISSSLAWYQQKPGKAPKLLIYGASETESGVP
 SRFSG
 SGGTDFTLTISSLQPEDFATYYCQNTKVGSSYGNTFGGGTKVEIKRTVAAPS VFIFPPS
 DEQLK
 SGTASVVCLLNNFYPREAKVQWKVDNALQSGNSQESVTEQDSK DSTYLSSTLTL SK
 ADYEKHKV
 YACEVTHQGLSSPVTKSFNRGEC

SEQ ID NO:47

QVQLQESGPGLVKPSETLSLTCTVSGDSVSSSYW TWIRQPPGKGLEWIGYIYYSGSSN
 YNPSLKS
 RatisVDTSKNQFSLKLSSVTAADTAVYYCAREGNVD TTMIFDYWGQGLVTVSS

SEQ ID NO:48

AIQMTQSPSSLSASVGDRVTITCRASQGI RNDLGWYQQKPGKAPKLLIYAASSLQSGV
 PSRFAGR
 GSGTDFTLTISSLQPEDFATYYCLQDFNYPWTFGQGTKVEIK

SEQ ID NO:49

QVQLQESGPGLVKPSSETLSLTCTVSGDSVSSSYWTWIRQPPGKGLEWIGYIYYSGSSN
 YNPSLKS
 RATISVDTSKNQFSLKLSSVTAADTAVYYCAREGNVDTTMIFDYWGQGTLVTVSSAS
 TKGPSVFP
 LAPCSRSTSESTAALGCLVKDYFPEPVTVSWNSGALTSGVHTFPAVLQSSGLYSLSSV
 VTPSSS
 LGTKTYTCNVDHKPSNTKVDKRVESKYGPPCPPCPAPEFLGGPSVFLFPPKPKDTLMIS
 RTPEVT
 CVVVDVSQEDPEVQFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQFNSTYRVVSVLTVLHQDWLN
 GKEYKCKVSN
 KGLPSSIEKTISKAKGQPREPQVYTLPPSQEEMTKNQVSLTCLVKGFYPSDIAVEWESN
 GQPENN
 YKTPPVLDSDGSFFLYSRLTVDKSRWQEGNVFSCSVMHEALHNHYTQKLSLSLGLK

SEQ ID NO:50

AIQMTQSPSSLSASVGDRVTITCRASQGIRNDLGWYQQKPGKAPKLLIYAASSLQSGV
 PSRFAGR
 GSGTDFLTITSSLPEDFATYYCLQDFNYPWTFGQGTKVEIKRTVAAPSVFIFPPSDEQL
 KSGTA
 SVVCLLNNFYPREAKVQWKVDNALQSGNSQESVTEQDSKDYSLSSSTLTLKADYE
 KHKVYACE
 VTHQGLSSPVTKSFNRGEC

SEQ ID NO:51

DIQVTQSPSSLSASVGDRVTITCITSTDIDDDMNWYQQKPGKVPKLLISGGNTRPGVP
 SRFSGS
 GSGTDFLTITSSLPEDVATYYCLQSDSLPYTFGQGTKVEIKRTVAAPSVFIFPPSDEQL
 KSGTA
 SVVCLLNNFYPREAKVQWKVDNALQSGNSQESVTEQDSKDYSLSSSTLTLKADYE
 KHKVYACE
 VTHQGLSSPVTKSFNRGEC

SEQ ID NO:52

EVQLVQSGPELKKPGASVKVSCKASGYTFTNYGMNWVRQAPGQGLEWMGWINTYT
GETTYADDFK
GRFVFSLDTSVSTAYLQISSLKAEDTAVYYCEREGGVNNWGQGLVTVSSASTKGPS
VFPLAPSS
KSTSGGTAALGCLVKDYFPEPVTVSWNSGA
LTSGVHTFPAVLQSSGLYSLSVVTVPSSSLGTQTYICNVNHKPSNTKVDKKVEPKSC
DKTHT

ФОРМУЛА ИЗОБРЕТЕНИЯ

1. Способ лечения пароксизмальной ночной гемоглобинурии (PNH) у субъекта, у которого ранее наблюдался ненадлежащий ответ на ингибиторы C5, например терапию антителом к C5, предусматривающий введение субъекту терапевтически эффективного количества ингибитора альтернативного компонента альтернативного пути (AP) системы комплемента.

2. Способ по п. 1, где ингибитор альтернативного компонента AP предусматривает ингибирование мишени, расположенной в пути передачи сигнала до компонента 5 системы комплемента (C5), такой как фактор D или компонент 3 системы комплемента (C3).

3. Способ по п. 1, где после лечения ингибитором AP у субъекта наблюдается снижение одного или нескольких из следующего: (a) постоянного внесосудистого гемолиза (EVH); (b) анемии и/или (c) трансфузионной зависимости; и/или у субъекта наблюдается улучшение балла по шкале FACIT для показателя утомляемости.

4. Способ по п. 3, где после лечения ингибитором AP контроль MAC-опосредованного внутрисосудистого гемолиза у субъекта с PNH с ненадлежащим ответом сохраняется или улучшается.

5. Способ по п. 1 или п. 2, где ненадлежащий ответ на терапию антителом к C5 связан с (I) фармакокинетическим (PK) аспектом, например (a) неэффективным ингибированием расщепления C5 у субъекта; (b) низкой дозой антитела к C5 и/или его низкими уровнями в плазме крови субъекта; (c) усиленным клиренсом антитела к C5 у субъекта или (d) непереносимостью антитела к C5 у субъекта, что приводит к введению сниженной дозы антитела к C5, предпочтительно где непереносимость антитела к C5 предусматривает утомляемость и боль после инфузии; или (II) фармакодинамическим (PD) аспектом, например (a) полиморфизмом CR1; (b) внесосудистым гемолизом (EVH), например посредством опсонизации клеток крови, выживших после внутрисосудистого гемолиза (IVH); и (c) ослабленным эффектом активности антитела к C5 в результате воздействия фрагментов C3.

6. Способ лечения пароксизмальной ночной гемоглобинурии (PNH) у субъекта, у которого ранее наблюдался ненадлежащий ответ на терапию антителом к C5, при этом способ предусматривает

введение субъекту терапевтически эффективного количества ингибитора фактора D системы комплемента (CFD),

при этом ненадлежащий ответ у субъекта представлял собой трансфузионную зависимость и/или анемию; и

при этом у субъекта наблюдается одно или несколько из следующих клинических улучшений после 24 недель лечения ингибитором CFD:

(a) увеличение уровня гемоглобина на 2,0 г/дл или больше по сравнению с исходным уровнем гемоглобина у субъекта;

(b) трансфузионная независимость и/или

(с) увеличение балла по шкале функциональной оценки терапии хронических заболеваний (FACIT) для показателя утомляемости на 10 единиц или больше по сравнению с исходным баллом по шкале FACIT для показателя утомляемости у субъекта.

7. Способ лечения пароксизмальной ночной гемоглобинурии (PNH) у субъекта, у которого ранее наблюдался ненадлежащий ответ на терапию антителом к C5, при этом способ предусматривает

введение субъекту терапевтически эффективного количества ингибитора фактора D системы комплемента (CFD) в комбинации с терапевтически эффективным количеством антитела к C5 или его антигенсвязывающего фрагмента,

при этом ненадлежащий ответ у субъекта представлял собой трансфузионную зависимость и/или анемию; и

при этом у субъекта наблюдается одно или несколько из следующих клинических улучшений после 24 недель лечения ингибитором CFD:

(а) увеличение уровня гемоглобина на 2,0 г/дл или больше по сравнению с исходным уровнем гемоглобина у субъекта;

(b) трансфузионная независимость и/или

(с) увеличение балла по шкале FACIT для показателя утомляемости на 10 единиц или больше по сравнению с исходным баллом по шкале FACIT для показателя утомляемости у субъекта.

8. Способ лечения пароксизмальной ночной гемоглобинурии (PNH) у субъекта, при этом способ предусматривает

введение субъекту терапевтически эффективного количества ингибитора фактора D системы комплемента (CFD) в комбинации с терапевтически эффективным количеством антитела к C5 или его антигенсвязывающего фрагмента,

при этом у субъекта наблюдается одно или несколько из следующих клинических улучшений после 24 недель лечения ингибитором CFD:

(а) увеличение уровня гемоглобина на 2,0 г/дл или больше по сравнению с исходным уровнем гемоглобина у субъекта;

(b) трансфузионная независимость и/или

(с) увеличение балла по шкале FACIT для показателя утомляемости на 10 единиц или больше по сравнению с исходным баллом по шкале FACIT для показателя утомляемости у субъекта.

9. Способ по п. 6 или п. 7, где у субъекта ранее наблюдался ненадлежащий ответ на экулизумаб.

10. Способ по п. 9, где субъект ранее был подвергнут лечению экулизумабом в одобренной или более высокой дозе в течение 24 недель или больше без изменения режима в течение 8 недель или меньше.

11. Способ по п. 7 или п. 8, где вводимые субъекту антитело к C5 или его антигенсвязывающий фрагмент представляют собой антитело человека, гуманизированное антитело, биспецифическое антитело, химерное антитело, Fab, Fab'2,

ScFv, SMIP, AFFIBODY®, нанотело или доменное антитело, которые ингибируют C5.

12. Способ по п. 7 или п. 8, где вводимые субъекту антитело к C5 или его антигенсвязывающий фрагмент содержат последовательности CDR1, CDR2 и CDR3 тяжелой цепи, представленные под SEQ ID NO:1, 2 и 3 соответственно, и последовательности CDR1, CDR2 и CDR3 легкой цепи, представленные под SEQ ID NO:4, 5 и 6 соответственно.

13. Способ по пп. 7-8 или п. 12, где вводимые субъекту антитело к C5 или его антигенсвязывающий фрагмент содержат переменную область тяжелой цепи, содержащую последовательность под SEQ ID NO:7, и переменную область легкой цепи, содержащую последовательность под SEQ ID NO:8.

14. Способ по пп. 7-8 или пп. 12-13, где вводимые субъекту антитело к C5 или его антигенсвязывающий фрагмент содержат тяжелую цепь, содержащую последовательность под SEQ ID NO:10, и легкую цепь, содержащую последовательность под SEQ ID NO:11.

15. Способ по пп. 7-8 или пп. 12-14, где вводимое субъекту антитело к C5 представляет собой SOLIRIS®.

16. Способ по п. 7 или п. 8, где вводимые субъекту антитело к C5 или его антигенсвязывающий фрагмент содержат последовательности CDR1, CDR2 и CDR3 тяжелой цепи, представленные под SEQ ID NO:19, 18 и 3 соответственно, и последовательности CDR1, CDR2 и CDR3 легкой цепи, представленные под SEQ ID NO:4, 5 и 6 соответственно.

17. Способ по пп. 7-8 или п. 16, где вводимые субъекту антитело к C5 или его антигенсвязывающий фрагмент дополнительно содержат вариант константной области Fc человека, который связывается с неонатальным Fc-рецептором человека (FcRn), где вариант константной CH3-области Fc человека содержит замены Met-429-Leu и Asn-435-Ser по остаткам, соответствующим метионину 428 и аспарагину 434 нативной константной области Fc IgG человека, каждый из которых указан согласно нумерации EU.

18. Способ по пп. 7-8 или пп. 16-17, где вводимые субъекту антитело к C5 или его антигенсвязывающий фрагмент содержат переменную область тяжелой цепи, содержащую последовательность под SEQ ID NO:12, и переменную область легкой цепи, содержащую последовательность под SEQ ID NO:8.

19. Способ по пп. 7-8 или пп. 16-18, где вводимые субъекту антитело к C5 или его антигенсвязывающий фрагмент дополнительно содержат константную область тяжелой цепи, представленную под SEQ ID NO:13.

20. Способ по пп. 7-8 или пп. 16-19, где вводимые субъекту антитело к C5 или его антигенсвязывающий фрагмент содержат полипептид тяжелой цепи, содержащий аминокислотную последовательность, представленную под SEQ ID NO:14, и полипептид легкой цепи, содержащий аминокислотную последовательность, представленную под SEQ ID NO:11.

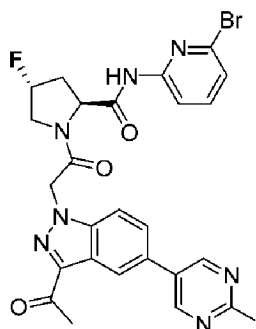
21. Способ по пп. 7-8 или пп. 16-20, где вводимое субъекту антитело к C5 представляет собой изравулизумаб.

22. Способ по любому из предыдущих пунктов, где ингибитор CFD представляет собой низкомолекулярный ингибитор, нуклеотид, пептид, белок, пептидомиметик, аптамер или любую другую молекулу, которая связывается с фактором D.

23. Способ по любому из предыдущих пунктов, где ингибитор CFD представляет собой нуклеотид, выбранный из группы, состоящей из ДНК, РНК, shRNA, miRNA, siRNA, антисмысловой ДНК.

24. Способ по любому из предыдущих пунктов, где ингибитор CFD представляет собой антитело или его антигенсвязывающий фрагмент, которые связываются с фактором D.

25. Способ по любому из пп. 6-22, где ингибитор CFD предусматривает



или его фармацевтически приемлемую соль.

26. Способ по любому из пп. 6-22 и п. 25, где ингибитор CFD представляет собой даникопан.

27. Способ по любому из пп. 6-22 и пп. 25-26, где ингибитор CFD вводят субъекту перорально.

28. Способ по любому из пп. 6-22 и пп. 25-27, где ингибитор CFD вводят субъекту перорально три раза в сутки (TID).

29. Способ по любому из пп. 6-22 и пп. 25-28, где ингибитор CFD вводят субъекту перорально в дозе 100 мг, 150 мг или 200 мг TID.

30. Способ по любому из предыдущих пунктов, где CFD вводят в течение 24 недель.

31. Способ по любому из предыдущих пунктов, где CDR вводят в течение 9 месяцев, 12 месяцев, 15 месяцев, 20 месяцев, 24 месяцев или дольше.

32. Способ по любому из пп. 7-31, где вводимые субъекту антитело к C5 или его антигенсвязывающий фрагмент вводят внутривенно.

33. Способ по любому из пп. 7-15 и пп. 22-32, где антитело к C5 или его антигенсвязывающий фрагмент вводят субъекту в дозе 600 мг раз в неделю, обеспечивая введение четырех таких доз, после чего в дозе 900 мг в неделю 5, а затем в последующий период в дозе 900 мг раз в 2 недели.

34. Способ по любому из пп. 7-15 и пп. 22-32, где возраст субъекта составляет менее 18 лет.

35. Способ по п. 34, где антитело к C5 или его антигенсвязывающий фрагмент вводят субъекту в возрасте менее 18 лет:

(а) в дозе 900 мг раз в неделю, обеспечивая введение четырех таких доз субъекту,

вес которого составляет 40 кг и больше, после чего в дозе 1200 мг в неделю 5, а затем в последующий период в дозе 1200 мг раз в две недели;

(b) в дозе 600 мг раз в неделю, обеспечивая введение двух таких доз субъекту, вес которого составляет от 30 кг до менее 40 кг, после чего в дозе 900 мг в неделю 3, а затем в последующий период в дозе 900 мг раз в две недели;

(c) в дозе 600 мг раз в неделю, обеспечивая введение двух таких доз субъекту, вес которого составляет от 20 кг до менее 30 кг, после чего в дозе 600 мг в неделю 3, а затем в последующий период в дозе 600 мг раз в две недели;

(d) в дозе 600 мг раз в неделю, обеспечивая введение одной такой дозы субъекту, вес которого составляет от 10 кг до менее 20 кг, после чего в дозе 300 мг в неделю 3, а затем в последующий период в дозе 300 мг раз в две недели; или

(e) в дозе 300 мг раз в неделю, обеспечивая введение одной такой дозы субъекту, вес которого составляет от 5 кг до менее 10 кг, после чего в дозе 300 мг в неделю 2, а затем в последующий период в дозе 300 мг раз в три недели.

36. Способ по любому из пп. 7-11 и пп. 16-32, где антитело к C5 или его антигенсвязывающий фрагмент вводят:

(a) однократно в день 1 цикла введения в дозе 2400 мг пациенту, вес которого составляет от 40 или больше до менее 60 кг, 2700 мг пациенту, вес которого составляет от 60 или больше до менее 100 кг, или 3000 мг пациенту, вес которого составляет 100 кг или больше; и

(b) в день 15 цикла введения и в последующий период раз в восемь недель в дозе 3000 мг пациенту, вес которого составляет от 40 или больше до менее 60 кг, 3300 мг пациенту, вес которого составляет от 60 или больше до менее 100 кг, или 3600 мг пациенту, вес которого составляет 100 кг или больше.

37. Способ по любому из пп. 7-11 и пп. 16-32, где возраст субъекта составляет менее 18 лет.

38. Способ по п. 37, где антитело к C5 или его антигенсвязывающий фрагмент вводят:

(a) однократно в день 1 в дозе 600 мг пациенту, вес которого составляет от 5 или больше до менее 10 кг, 600 мг пациенту, вес которого составляет от 10 или больше до менее 20 кг, 900 мг пациенту, вес которого составляет от 20 или больше до менее 30 кг, 1200 мг пациенту, вес которого составляет от 30 или больше до менее 40 кг, 2400 мг пациенту, вес которого составляет от 40 или больше до менее 60 кг, 2700 мг пациенту, вес которого составляет от 60 или больше до менее 100 кг, или 3000 мг пациенту, вес которого составляет 100 кг или больше; и

(b) в день 15 и в последующий период раз в четыре недели в дозе 300 мг пациенту, вес которого составляет

от 5 или больше до менее 10 кг, или 600 мг пациенту, вес которого составляет от 10 или больше до менее 20 кг; или в день 15 и

в последующий период раз в восемь недель в дозе 2100 мг пациенту, вес которого

составляет от 20 или больше до

менее 30 кг, 2700 мг пациенту, вес которого составляет от 30 или больше до менее 40 кг, 3000 мг пациенту,

вес которого составляет от 40 или больше до менее 60 кг, 3300 мг пациенту, вес которого составляет от 60 или больше до менее 100 кг, или

3600 мг пациенту, вес которого составляет 100 кг или больше.

39. Способ по любому из пп. 7-37, где антитело к C5 или его антигенсвязывающий фрагмент вводят субъекту в течение 12 или 24 недель.

40. Способ по любому из пп. 7-37, где антитело к C5 или его антигенсвязывающий фрагмент вводят субъекту в течение 9 месяцев, 12 месяцев, 15 месяцев, 20 месяцев, 24 месяцев или дольше.

41. Способ по любому из предыдущих пунктов, где лечение приводит к сдвигу уровня билирубина в сторону нормальных значений.

42. Способ по любому из предыдущих пунктов, где лечение приводит к снижению числа ретикулоцитов по сравнению с исходным уровнем.

43. Способ по любому из предыдущих пунктов, где лечение приводит к увеличению размера клона эритроцитов, специфичных для PNH, по сравнению с исходным уровнем.

44. Способ по любому из предыдущих пунктов, где лечение приводит к снижению числа PNH-эритроцитов, опсонизированных фрагментом C3, по сравнению с исходным уровнем.

45. Способ по любому из предыдущих пунктов, где лечение приводит к снижению гемолиза, которое оценивают по уровням лактатдегидрогеназы (LDH) по сравнению с исходным уровнем.

46. Способ по любому из предыдущих пунктов, где лечение обеспечивает снижение потребности в трансфузиях крови по сравнению с исходным уровнем.

47. Способ по любому из предыдущих пунктов, где лечение приводит к ингибированию терминальных компонентов системы комплемента.

48. Способ по любому из предыдущих пунктов, где лечение обеспечивает по меньшей мере один терапевтический эффект, выбранный из группы, состоящей из снижения или прекращения боли в животе, одышки, дисфагии, боли в грудной клетке и эректильной дисфункции по сравнению с исходным уровнем.

49. Способ по любому из предыдущих пунктов, где лечение обеспечивает сдвиг в сторону нормальных уровней для по меньшей мере одного или нескольких связанных с гемолизом гематологических биомаркеров, выбранных из группы, состоящей из свободного гемоглобина, гаптоглобина, количества ретикулоцитов, клона PNH-эритроцитов (RBC) и/или D-димера.

50. Способ по любому из предыдущих пунктов, где лечение обеспечивает снижение количества существенных нежелательных явлений со стороны сосудов (MAVE).

51. Способ по любому из предыдущих пунктов, где лечение обеспечивает сдвиг в

сторону нормальных уровней для расчетной скорости клубочковой фильтрации (eGFR) или соотношения альбумин:креатинин в разовой порции мочи и содержания натрийуретического пептида головного мозга (BNP) в плазме крови.

52. Способ по любому из предыдущих пунктов, где по сравнению с исходным уровнем лечение обеспечивает изменение качества жизни, оцениваемое с помощью версии 4 и опросника качества жизни, разработанного Европейской организацией по исследованию и лечению рака, - основная шкала из 30 пунктов, по сравнению с исходным уровнем.

53. Способ по любому из предыдущих пунктов, дополнительно предусматривающий определение у субъекта уровня гемоглобина, трансфузионного статуса и/или балла по шкале FACIT для показателя утомляемости на исходном уровне и после 12 или 24 недель лечения, где

(a) увеличение уровня гемоглобина на 2,0 г/дл или больше по сравнению с исходным уровнем гемоглобина у субъекта;

(b) трансфузионная независимость и/или

(c) увеличение балла по шкале FACIT для показателя утомляемости на 10 единиц или больше по сравнению с исходным баллом по шкале FACIT для показателя утомляемости у субъекта

свидетельствуют об осуществлении лечения.

54. Способ лечения пароксизмальной ночной гемоглобинурии (PNH) у субъекта, который характеризовался наличием ненадлежащего ответа на предшествующее лечение экулизумабом, при этом способ предусматривает

введение субъекту терапевтически эффективного количества даникопана в комбинации с терапевтически эффективным количеством экулизумаба,

при этом ненадлежащий ответ у субъекта представлял собой трансфузионную зависимость и/или анемию; и

при этом даникопан вводят субъекту перорально в дозе 100 мг, 150 мг или 200 мг TID;

при этом экулизумаб вводят субъекту внутривенно в дозе 600 мг раз в неделю, обеспечивая введение четырех таких доз, после чего в дозе 900 мг в неделю 5, а затем в последующий период в дозе 900 мг раз в 2 недели; и

при этом у субъекта наблюдается одно или несколько из следующих клинических улучшений после 12 или 24 недель лечения ингибитором CFD:

(a) увеличение уровня гемоглобина на 2,0 г/дл или больше по сравнению с исходным уровнем гемоглобина у субъекта;

(b) трансфузионная независимость и/или

(c) увеличение балла по шкале FACIT для показателя утомляемости на 10 единиц или больше по сравнению с исходным баллом по шкале FACIT для показателя утомляемости у субъекта.

55. Способ лечения пароксизмальной ночной гемоглобинурии (PNH) у субъекта,

который характеризовался наличием ненадлежащего ответа на предшествующее лечение экулизумабом, при этом способ предусматривает введение субъекту терапевтически эффективного количества даникопана в комбинации с терапевтически эффективным количеством экулизумаба,

при этом ненадлежащий ответ у субъекта представлял собой трансфузионную зависимость и/или анемию; и

при этом даникопан вводят субъекту перорально в дозе 100 мг, 150 мг или 200 мг TID;

при этом экулизумаб вводят внутривенно субъекту в возрасте менее 18 лет:

(а) в дозе 900 мг раз в неделю, обеспечивая введение четырех таких доз субъекту, вес которого составляет 40 кг и больше, после чего в дозе 1200 мг в неделю 5, а затем в последующий период в дозе 1200 мг раз в две недели;

(b) в дозе 600 мг раз в неделю, обеспечивая введение двух таких доз субъекту, вес которого составляет от 30 кг до менее 40 кг, после чего в дозе 900 мг в неделю 3, а затем в последующий период в дозе 900 мг раз в две недели;

(с) в дозе 600 мг раз в неделю, обеспечивая введение двух таких доз субъекту, вес которого составляет от 20 кг до менее 30 кг, после чего в дозе 600 мг в неделю 3, а затем в последующий период в дозе 600 мг раз в две недели;

(d) в дозе 600 мг раз в неделю, обеспечивая введение одной такой дозы субъекту, вес которого составляет от 10 кг до менее 20 кг, после чего в дозе 300 мг в неделю 3, а затем в последующий период в дозе 300 мг раз в две недели; или

(е) в дозе 300 мг раз в неделю, обеспечивая введение одной такой дозы субъекту, вес которого составляет от 5 кг до менее 10 кг, после чего в дозе 300 мг в неделю 2, а затем в последующий период в дозе 300 мг раз в три недели; и

при этом у субъекта наблюдается одно или несколько из следующих клинических улучшений после 12 или 24 недель лечения ингибитором CFD:

i. увеличение уровня гемоглобина на 2,0 г/дл или больше по сравнению с исходным уровнем гемоглобина у субъекта;

ii. трансфузионная независимость и/или

iii. увеличение балла по шкале FACIT для показателя утомляемости на 10 единиц или больше по сравнению с исходным баллом по шкале FACIT для показателя утомляемости у субъекта.

56. Способ лечения пароксизмальной ночной гемоглобинурии (PNH) у субъекта, при этом способ предусматривает

введение субъекту терапевтически эффективного количества даникопана в комбинации с терапевтически эффективным количеством экулизумаба,

при этом даникопан вводят субъекту перорально в дозе 100 мг, 150 мг или 200 мг TID;

при этом экулизумаб вводят субъекту внутривенно в дозе 600 мг раз в неделю, обеспечивая введение четырех таких доз, после чего в дозе 900 мг в неделю 5, а затем в

последующий период в дозе 900 мг раз в 2 недели; и

при этом у субъекта после 12 и/или 24 недель лечения ингибитором CFD наблюдается одно или несколько из следующих клинических улучшений:

(a) увеличение уровня гемоглобина на 2,0 г/дл или больше по сравнению с исходным уровнем гемоглобина у субъекта;

(b) трансфузионная независимость и/или

(c) увеличение балла по шкале FACIT для показателя утомляемости на 10 единиц или больше по сравнению с исходным баллом по шкале FACIT для показателя утомляемости у субъекта.

57. Способ лечения пароксизмальной ночной гемоглобинурии (PNH) у субъекта в возрасте менее 18 лет, при этом способ предусматривает введение субъекту терапевтически эффективного количества даникопана в комбинации с терапевтически эффективным количеством экулизумаба,

при этом даникопан вводят субъекту перорально в дозе 100 мг, 150 мг или 200 мг TID;

при этом экулизумаб вводят внутривенно:

(a) в дозе 900 мг раз в неделю, обеспечивая введение четырех таких доз субъекту, вес которого составляет 40 кг и больше, после чего в дозе 1200 мг в неделю 5, а затем в последующий период в дозе 1200 мг раз в две недели;

(b) в дозе 600 мг раз в неделю, обеспечивая введение двух таких доз субъекту, вес которого составляет от 30 кг до менее 40 кг, после чего в дозе 900 мг в неделю 3, а затем в последующий период в дозе 900 мг раз в две недели;

(c) в дозе 600 мг раз в неделю, обеспечивая введение двух таких доз субъекту, вес которого составляет от 20 кг до менее 30 кг, после чего в дозе 600 мг в неделю 3, а затем в последующий период в дозе 600 мг раз в две недели;

(d) в дозе 600 мг раз в неделю, обеспечивая введение одной такой дозы субъекту, вес которого составляет от 10 кг до менее 20 кг, после чего в дозе 300 мг в неделю 3, а затем в последующий период в дозе 300 мг раз в две недели; или

(e) в дозе 300 мг раз в неделю, обеспечивая введение одной такой дозы субъекту, вес которого составляет от 5 кг до менее 10 кг, после чего в дозе 300 мг в неделю 2, а затем в последующий период в дозе 300 мг раз в три недели; и

при этом у субъекта после 12 и/или 24 недель лечения ингибитором CFD наблюдается одно или несколько из следующих клинических улучшений:

i. увеличение уровня гемоглобина на 2,0 г/дл или больше по сравнению с исходным уровнем гемоглобина у субъекта;

ii. трансфузионная независимость и/или

iii. увеличение балла по шкале FACIT для показателя утомляемости на 10 единиц или больше по сравнению с исходным баллом по шкале FACIT для показателя утомляемости у субъекта.

58. Способ по любому из предыдущих пунктов, где ингибитор альтернативного

компонента альтернативного пути (AP) системы комплемента выбран из группы, состоящей из следующего:

- a) ингибитора MASP-3 (например, моноклонального антитела (Mab) к α -MASP-3, такого как OMS906);
- b) ингибитора фактора D (FD) (например, Mab к FD, такого как лампализумаб, или низкомолекулярного ингибитора FD, такого как даникопан (ACH-4471) или BCX9930);
- c) ингибитора фактора В (например, LNP023);
- d) молекулы, представляющей собой компстатин или его производное (например, APL2, APL9, AMY-101);
- e) мини-варианта фактора Н (например, мини-варианта FH AMY-201) и
- f) слитого белка на основе фактора Н (например, TT30).

59. Способ по любому из предыдущих пунктов, где ингибитор C5 выбран из группы, состоящей из следующего:

- a) биоаналога экулизумаба (например, АВР 959, элизарии; SB12);
- b) номакопана (коверсина, rVA576);
- c) равулизумаба;
- d) тесидолумаба (LFG316);
- e) позелимаба и
- f) кровалимаба (SKY059).

60. Способ по любому из предыдущих пунктов, где альтернативный путь (AP) системы комплемента предусматривает фармацевтическую композицию, содержащую даникопан.

61. Способ по любому из предыдущих пунктов, предусматривающий введение фармацевтической композиции, содержащей от приблизительно 100 до приблизительно 200 мг даникопана, субъекту-человеку раз в 8 часов.

62. Способ по любому из предыдущих пунктов, где у субъекта до лечения наблюдается внесосудистый гемолиз (EVH).

63. Набор для лечения пароксизмальной ночной гемоглобинурии (PNH) у субъекта, при этом набор содержит:

- (a) дозу ингибитора фактора D системы комплемента (CFD) и
- (b) инструкции по применению CFD в способе по любому из предыдущих пунктов.

64. Набор для лечения пароксизмальной ночной гемоглобинурии (PNH) у субъекта, при этом набор содержит:

- (a) дозу ингибитора фактора D системы комплемента (CFD);
- (b) дозу антитела к C5 и
- (c) инструкции по применению CFD и антитела к C5 в способе по любому из предыдущих пунктов.

65. Набор по п. 63 или п. 64, где CFD представляет собой даникопан.

66. Набор по п. 64 или п. 65, где антитело к C5 представляет собой экулизумаб.

67. Набор по п. 64 или п. 65, где антитело к C5 представляет собой равулизумаб.

68. Способ лечения клинически выраженного внесосудистого гемолиза (EVH) у пациента, страдающего пароксизмальной ночной гемоглобинурией (PNH), при этом указанный пациент с PNH ранее был подвергнут лечению ингибитором C5, например терапии антителом к C5, предусматривающий введение субъекту терапевтически эффективного количества ингибитора альтернативного компонента альтернативного пути (AP) системы комплемента.

69. Способ по п. 68, где ингибитор альтернативного компонента AP предусматривает ингибирование мишени, расположенной в пути передачи сигнала до компонента 5 системы комплемента (C5), такой как фактор D или компонент 3 системы комплемента (C3).

70. Способ по п. 69, где ингибитор ингибитора фактора D предусматривает даникопан.

71. Способ по любому из пп. 68-70, где клинически выраженный EVH предусматривает: (a) анемию (например, содержание Hgb 9,5 г/дл или меньше) с абсолютным количеством ретикулоцитов $120 \times 10^9/\text{л}$ или больше и/или (b) по меньшей мере 1 трансфузию массы RBC или цельной крови в течение 6 месяцев до начала терапии ингибитором альтернативного компонента AP системы комплемента.

72. Способ по любому из пп. 68-71, где лечение приводит к устранению потребности в трансфузии (ТА) у пациента с PNH с клинически выраженным EVH.

73. Способ по п. 72, где подвергнутые лечению пациенты с PNH с клинически выраженным EVH свободны от потребности в трансфузии pRBC, например, потребности в том, чтобы пациент подвергался трансфузии pRBC, когда пациент характеризуется наличием следующего: (1) показатель гемоглобина составляет менее 6 г/дл, независимо от наличия клинических признаков или симптомов PNH; или (2) показатель гемоглобина составляет менее 9 г/дл при наличии признаков или симптомов достаточной степени тяжести для обоснования необходимости трансфузии.

74. Способ по любому из пп. 68-73, где терапевтически эффективное количество ингибитора альтернативного компонента AP системы комплемента предусматривает даникопан, вводимый в дозе 600 мг в день.

75. Способ по любому из пп. 68-74, где пациента лечат антителом к C5 вместе с терапевтически эффективным количеством ингибитора альтернативного компонента AP системы комплемента.

76. Способ по п. 75, где терапия антителом к C5 предусматривает терапию экулизумабом (например, фармацевтической композицией, содержащей экулизумаб) или равулизумабом (например, фармацевтической композицией, содержащей равулизумаб) при стандартной дозировке и/или схеме введения доз для каждого антитела при терапии PNH.

По доверенности

Шестимесячное испытание для определения дозы
 Включение в исследование: 12 пациентов
 Начальная доза даникопана: 100-150 мг перорально TID

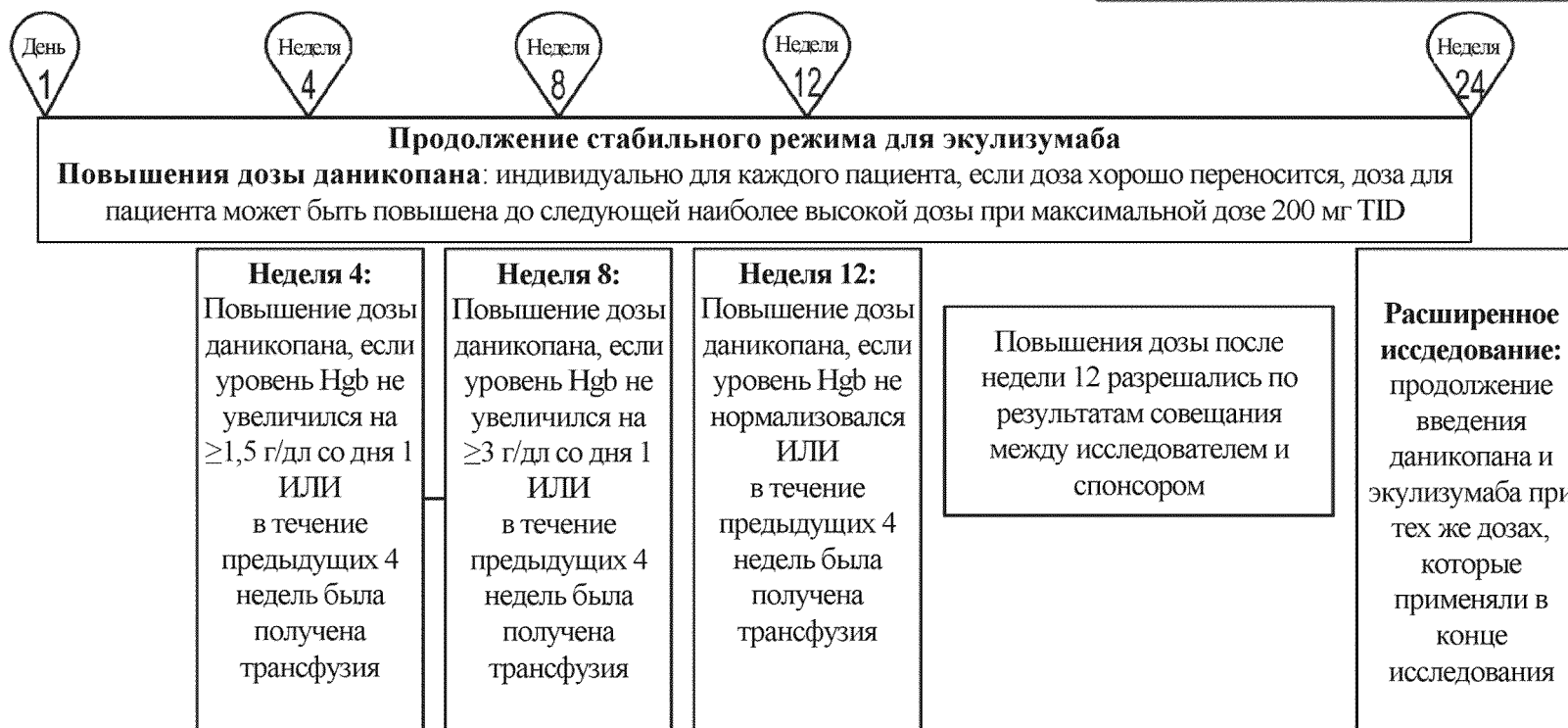
ЦЕЛИ для недели 24

Основные:

- Повышение уровня Hgb через 24 недели

Вторичные:

- Снижение частоты трансфузий
- Поддержание/улучшение уровня LDH
- Улучшения по FACIT для показателя утомляемости



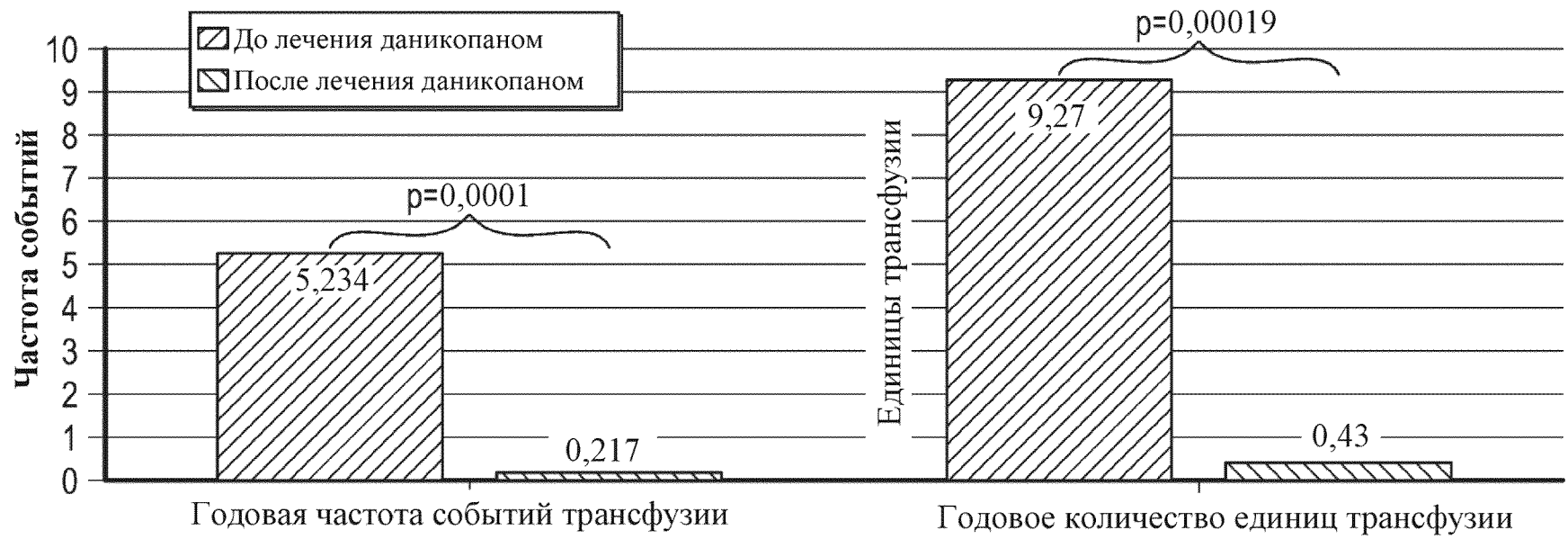
ФИГ. 1

Данные по трансфузиях в предыдущих периодах					В ходе лечения
Субъект*, пол, возраст	От -52 до -24 недели	От -24 до -13 недели	От -12 недели до скрининга	От скрининга до дня 1 (≤60 дней)	От дня 1 до 24 недели
B, F 51	① ①		①		
C, M 67		①	①		②
D, F 29	② ② ② ①	② ②	① ① ②		
E, F 22			②		
F, F 44	① ②	②	②		
G, F 35	③ ③ ② ③ ③	③ ② ②	③ ① ②	②	
H, F 52	② ② ② ① ② ②	② ② ②	② ② ②		
I, F 50			①		
J, M 19		② ① ①	② ① ① ② ②	①	
K, F 57	②	①	②	①	

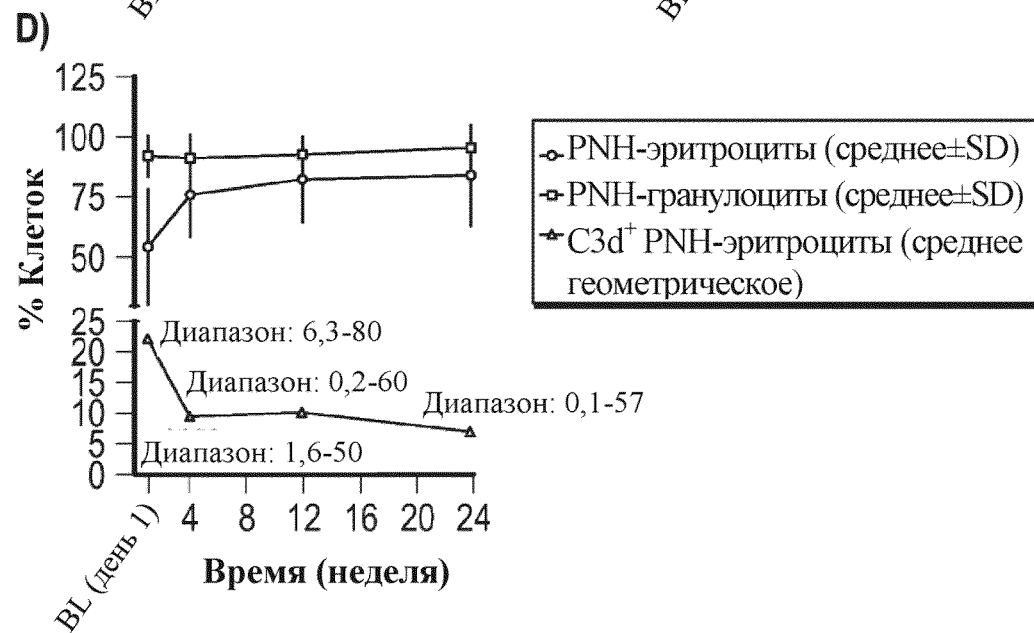
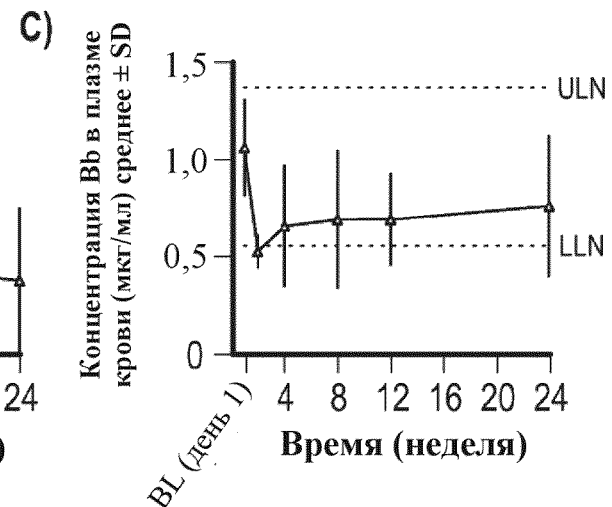
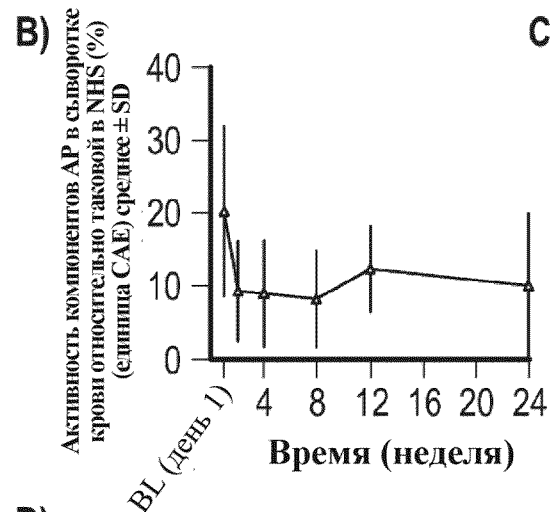
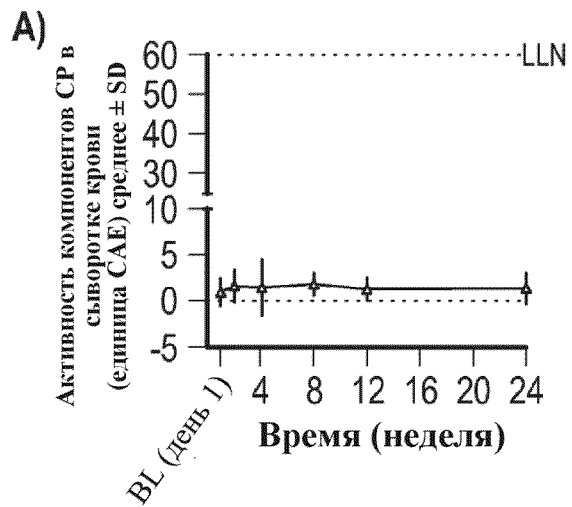
*Пациент А исключен из таблицы из-за религиозных возражений против получения трансфузий; исходный уровень Hgb = 5 г/дл

○ Символ RBC обозначает событие, при этом внутри указано количество единиц

ФИГ. 2



ФИГ. 3



ФИГ. 4