

(19)



**Евразийское
патентное
ведомство**

(11) **046878**

(13) **B1**

(12) ОПИСАНИЕ ИЗОБРЕТЕНИЯ К ЕВРАЗИЙСКОМУ ПАТЕНТУ

(45) Дата публикации и выдачи патента
2024.04.27

(21) Номер заявки
202191130

(22) Дата подачи заявки
2019.10.25

(51) Int. Cl. **A61K 38/16** (2006.01)
A61K 38/36 (2006.01)
A61P 7/06 (2006.01)

(54) ФАРМАЦЕВТИЧЕСКАЯ КОМПОЗИЦИЯ ДЛЯ ЛЕЧЕНИЯ АПЛАСТИЧЕСКОЙ АНЕМИИ

(31) 2018-202097

(32) 2018.10.26

(33) JP

(43) 2021.07.22

(86) PCT/JP2019/041814

(87) WO 2020/085467 2020.04.30

(71)(73) Заявитель и патентовладелец:
КИОВА КИРИН КО., ЛТД. (JP)

(72) Изобретатель:
Цудзи Юкие, Кодама Маяко (JP)

(74) Представитель:
Медведев В.Н. (RU)

(56) LEE, J.W. et al., "Efficacy and Safety of Romiplostim in Patients with Aplastic Anemia Refractory to Immunosuppressive Therapy: 1-Year Interim Analysis of Phase 2 Clinical Trial", *Blood*, 02 December 2016, vol. 128, no. 22, Abstract No. 3910, in particular, column "Methods", lines 2-12, column "Results", lines 11-20

LEE, J.W. et al., "Hematologic Response to Romiplostim Treatment Is Associated with Stimulation of Primitive Stem/Progenitor Cells and Stromal Cells in Patients with Aplastic Anemia Refractory to Immunosuppressive Therapy: A 2-Year Interim Exploratory Analysis of a Phase 2 Clinical Trial", *Blood*, 2017, vol. 130, Supplement 1, Abstract, No. 1167

30 May 2018, [online], [retrieval date 27 November 2019], Internet: <[http://zoketsushogaihan.com/file/guideline_H30/02 .pdf](http://zoketsushogaihan.com/file/guideline_H30/02.pdf)>, non-official translation (ARAI, Shunya, "2018 revised edition: Reference Guide for Aplastic Anemia Practice")

JP-A-2002536960

WO-A1-200215926

(57) Изобретение относится к фармацевтической композиции для лечения апластической анемии, содержащей Ромиплостим в качестве активного ингредиента, где фармацевтическую композицию вводят подкожно раз в неделю и где Ромиплостим вводят в дозе 10 мкг/кг/неделю в течение четырех недель с начала введения, вводят в дозе более чем 10 мкг/кг/неделю и максимум в дозе 20 мкг/кг/неделю после недели 5.

B1

046878

046878 B1

Область техники

Родственная заявка.

Настоящее описание включает в себя содержание, изложенное в описании японской патентной заявки № 2018-202097 (поданной 26 октября 2018 г.), которая является приоритетным документом настоящей заявки.

Область техники

Настоящее изобретение относится к фармацевтической композиции для лечения апластической анемии, которая содержит в качестве активного ингредиента Ромиплостим.

Предшествующий уровень техники

Апластическая анемия (АА) представляет собой заболевание, характеризующееся уменьшением количества всех клеток периферической крови (панцитопения) и уменьшением плотности клеток в костном мозге (гипоплазия). Субъективные симптомы АА включают симптомы анемии, одышку при напряжении, сердцебиение и головокружение, лихорадку из-за инфекции и склонность к кровотечениям, подкожные экхимозы, десневое кровотечение и носовое кровотечение. Внешние признаки включают бледность лица, анемию конъюнктивы век, подкожное кровотечение и десневое кровотечение. АА может привести к летальному исходу из-за перехода в миелодиспластический синдром (МДС) или острый миелолейкоз (ОМЛ), склонности к кровотечениям или инфекции. Министерство здравоохранения, труда и социального обеспечения Японии в 1972 г. обозначило АА как трудноизлечимое заболевание.

Лечение АА включает поддерживающую терапию, такую как переливание тромбоцитов и эритроцитов, введение гемопоэтических факторов, таких как гранулоцитарный колониестимулирующий фактор (G-CSF), и иммуносупрессивную терапию, терапию анаболическими стероидами, трансплантацию гемопоэтических стволовых клеток в качестве лечения, нацеленного на восстановление кроветворной функции. Поскольку прогноз и тактика лечения сильно различаются в зависимости от степени тяжести АА, рекомендации по лечению указаны согласно степени тяжести.

В руководствах по лечению в Японии рекомендуется начинать лечение циклоспорином (Циклоспорин А; CsA) для пациентов с АА со стадиями 1-2а (от легкой до умеренной, без переливания крови) (за исключением пациентов с количеством тромбоцитов 100000/мкл или больше и имеющих только анемию и уменьшенное количество нейтрофилов), и исследовать его эффекты. Ответ на лечение циклоспорином появляется не позднее, чем через восемь недель. Если в течение восьми недель после лечения не наблюдается увеличения количества тромбоцитов или ретикулоцитов, будет выбрано соответствующее лечение, например комбинированное применение иммуноглобулина к тимоцитам человека (ATG) или Элтромбопага (ЕРАG), в зависимости от развития цитопении, необходимости переливания крови, наличия или отсутствия субъективных симптомов и т.д.

Для пациентов с АА на стадиях 2b-5 (от средней степени до наиболее тяжелой, требующей переливания) трансплантация гемопоэтических стволовых клеток является основным способом лечения пациентов моложе 40 лет, у которых есть родственный сиблинг-донор, совпадающий по HLA. Пациентам, которым трансплантация не показана, и пациентам в возрасте 40 лет и старше, в основном, проводят лечение иммуносупрессивной терапией, такой как ATG и CsA, а комбинированное применение ЕРАG рассматривают по мере необходимости.

Однако при трансплантации гемопоэтических стволовых клеток смерть, связанная с трансплантатом, возникает у 10-20% пациентов, а при иммуносупрессивной терапии примерно у 5-10% пациентов с длительным выживанием происходит переход к миелодиспластическим синдромам (МДС) или острому миелолейкозу (ОМЛ), несмотря на ответ к лечению. Частота ответа на иммуносупрессивную терапию составляет приблизительно от 33 до 57%. Таким образом, пациентам, которые невосприимчивы к иммуносупрессивной терапии, для которых иммуносупрессивная терапия не показана, для продления жизни предоставляется поддерживающая терапия, сосредоточенная на переливании крови или введении гемопоэтических факторов. Если степень анемии или тромбоцитопения тяжелая, проводят переливание, если связанные с ними клинические симптомы умеренные или более сильные, но необходимо свести к минимуму переливание, чтобы избежать риска неизвестных инфекций, проявления рефрактерности к переливанию тромбоцитов из-за выработки антител к HLA и отторжения при трансплантации кроветворных стволовых клеток. G-CSF вводят пациентам с числом нейтрофилов 500/мкл или меньше, которые подвержены высокому риску тяжелых инфекций, но эффект временный.

Хотя ожидалось, что результаты лечения улучшатся за счет комбинированного применения ЕРАG у тяжелых пациентов с АА, резистентных к иммуносупрессивной терапии, были пациенты, которые не ответили даже при использовании ЕРАG у японских пациентов с АА, не получавших ATG в клинических испытаниях ЕРАG. Кроме того, в клинической практике также могут быть пациенты, для которых введение ЕРАG является проблемой, такие как пациенты с нарушениями печени, и пожилые пациенты, которые не могут поддерживать соблюдение режима лечения из-за перорально вводимых препаратов. Таким образом, есть пациенты, для которых даже лекарственная терапия, направленная на восстановление кроветворной функции с помощью ЕРАG, не может быть эффективной, и необходимо более безопасное и более эффективное лечение.

Ромиплостим представляет собой гематопоэтический тромбоцит-стимулирующий фактор, который

связывается с с-Mpl, рецептором эндогенного тромбопоэтина (ТРО), для усиления продукции тромбоцитов (Патентная литература 1). После одобрения в качестве терапевтического лекарственного средства для лечения "Тромбоцитопении у взрослых с хронической иммунной (идиопатической) тромбоцитопенической пурпурой (ИТП)" в Австралии в июле 2008 г., Ромиплостим был одобрен более чем в 60 странах и производится и продается под торговыми названиями, такими как Ромиплейт (R).

с-Mpl экспрессируется не только в мегакариоцитарных клетках-предшественниках, но также в более недифференцированных гематопоэтических стволовых клетках/клетках-предшественниках в костном мозге, и было высказано предположение, что ТРО способствует выработке мультилинейных клеток крови путем активации с-Mpl. Таким образом, ожидается, что Ромиплостим будет эффективен в отношении АА, и были начаты клинические разработки, нацеленные на взрослых пациентов с АА. Клинические испытания фазы II (Ph2) Ромиплостима, нацеленные на пациентов АА, резистентных к иммуносупрессивной терапии, были начаты в 2014 г. (Непатентная литература 1), а клинические испытания фазы II/III (Ph2/3) - в 2016 г. (Непатентная литература 12). В этих клинических испытаниях Ромиплостим вводили подкожно один раз в неделю, а его лекарственная эффективность была проверена с использованием тромбоцитарного, эритроцитарного и нейтрофильного ответа, прекращения переливания тромбоцитов и т.д. Как показывают показатели и как было выявлено, наиболее эффективной оказалась начальная доза 10 мкг/кг.

Список цитирования.

Патентная литература.

Патентная литература 1: WO 2000/024770.

Непатентная литература.

Непатентная литература 1: Lee et al., "Efficacy and Safety of Romiplostim in Patients with Aplastic Anemia Refractory to Immunosuppressive Therapy: 1-Year Interim Analysis of Phase 2 Clinical Trial" Blood (2016) 128:3910.

Непатентная литература 2: Lee et al., "Hematologic Response to Romiplostim Treatment Is Associated with Stimulation of Primitive Stem/Progenitor Cells and Stromal Cells in Patients with Aplastic Anemia Refractory to Immunosuppressive Therapy: A 2-Year Interim Exploratory Analysis of a Phase 2 Clinical Trial" Blood (2017) 130:1167.

Сущность изобретения

Техническая задача.

Целью настоящего изобретения являлось создание эффективного способа лечения апластической анемии с использованием Ромиплостима.

Решение задачи.

В результате интенсивных исследований авторы изобретения обнаружили, что высокую эффективность и безопасность можно получить при лечении апластической анемии путем введения Ромиплостима при определенных дозе и введении, и завершили настоящее изобретение.

Иными словами, настоящее изобретение относится к следующим пп.(1)-(8).

(1) Фармацевтическая композиция для лечения апластической анемии, содержащая в качестве активного ингредиента Ромиплостим, где фармацевтическую композицию вводят подкожно один раз в неделю, и где Ромиплостим вводят в дозе 10 мкг/кг/неделю в течение четырех недель с начала введения, и вводят в дозе более чем 10 мкг/кг/неделю и максимум 20 мкг/кг/неделю начиная с недели 5.

(2) Фармацевтическая композиция согласно (1), где одинаковую дозу поддерживают в течение четырех недель или больше после изменения дозы.

(3) Фармацевтическая композиция согласно (1), где Ромиплостим вводят в дозе 15 мкг/кг/неделю в недели 5-8 и вводят максимум 20 мкг/кг/неделю начиная с недели 9, и где одинаковую дозу поддерживают в течение четырех недель или больше после изменения дозы.

(4) Фармацевтическая композиция согласно (1), где Ромиплостим вводят в дозе 15 мкг/кг/неделю в недели 5-8, вводят по 20 мкг/кг/неделю в недели 9-12, и вводят от 5 до 20 мкг/кг/неделю начиная с недели 13, и где одинаковую дозу поддерживают в течение четырех недель или больше после изменения дозы.

(5) Фармацевтическая композиция согласно (1), где Ромиплостим вводят в дозе 15 или 20 мкг/кг/неделю начиная с недели 5, и одинаковую дозу поддерживают в течение четырех недель или больше после изменения дозы.

(6) Фармацевтическая композиция согласно любому из (1)-(4), где шаг повышения дозы Ромиплостима начиная с недели 5 составляет 5 мкг/кг.

(7) Фармацевтическая композиция для лечения апластической анемии, содержащая в качестве активного ингредиента Ромиплостим, где фармацевтическую композицию вводят подкожно один раз в неделю, и где Ромиплостим вводят в дозе 10 мкг/кг/неделю в течение 4 недель с начала введения и шаг повышения дозы Ромиплостима начиная с недели 5 составляет 5 мкг/кг.

(8) Фармацевтическая композиция согласно (7), где одинаковую дозу поддерживают в течение четырех недель или больше после изменения дозы.

Полезные эффекты по изобретению

По настоящему изобретению может быть достигнута высокая эффективность лекарственного средства при лечении Ромиплостимом у пациентов с апластической анемией, которые не отвечают на иммуносупрессоры.

Краткое описание чертежей

Фиг. 1 указывает на изменения количества тромбоцитов в Ph2 и Ph2/3. На графике нижняя светлая линия показывает среднее значение для группы, начинающей с 10 мкг/кг в Ph2 (KR001) исследования (N=10), а верхняя темная линия указывает среднее значение для всех случаев Ph2/3 (531-002) (N=31). "Усы" указывают на стандартные отклонения. Горизонтальная ось показывает количество недель от начала введения, а вертикальная ось показывает количество тромбоцитов.

Фиг. 2 указывает на изменения уровней гемоглобина в Ph2 и Ph2/3. На графике нижняя светлая линия показывает среднее значение для группы, начинающей с 10 мкг/кг в Ph2 (KR001) исследования (N=10), а верхняя темная линия указывает среднее значение для всех случаев Ph2/3 (531-002) (N=31). "Усы" указывают на стандартные отклонения. Горизонтальная ось показывает количество недель от начала введения, а вертикальная ось показывает уровень гемоглобина.

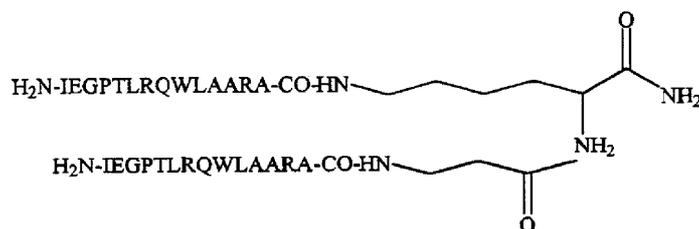
Фиг. 3 указывает на изменения уровней нейтрофилов в Ph2 и Ph2/3. На графике нижняя светлая линия показывает среднее значение для группы, начинающей с 10 мкг/кг в Ph2 (KR001) исследования (N=10), а верхняя темная линия указывает среднее значение для всех случаев Ph2/3 (531-002) (N=31). "Усы" указывают на стандартные отклонения. По горизонтальной оси указано количество недель от начала введения, по вертикальной оси указано количество нейтрофилов.

Описание вариантов осуществления

"Ромиплостим".

Ромиплостим представляет собой генетически модифицированный слитый белок, имеющий молекулярную массу приблизительно 59 кДа, и представляет собой димер, состоящий из молекул двух субъединиц, состоящих из 269 аминокислотных остатков (SEQ ID No. 1). Из 269 аминокислот мономера аминокислоты 2-228 составляют Fc-домен человеческого IgG1, а аминокислоты 229-269 составляют пептид, содержащий связывающую последовательность человеческого рецептора тромбопоэтина (с-Mpl). В Ромиплостим одиночные цепи, в которых связаны пептидная цепь, содержащая два связывающих домена с-Mpl, и C-конец Fc-домена человеческого IgG1, связаны дисульфидной связью с образованием димера.

Формула 1



$C_{2634}H_{4086}N_{722}O_{790}S_{18}$ Молекулярная масса: 59085.

Ромиплостим обладает тромбоцит-продуцирующей активностью и/или мегакариоцит-продуцирующей активностью. Ромиплостим действует как препарат гемопоэтического тромбоцит-стимулирующего фактора путем связывания с с-Mpl, который является рецептором эндогенного тромбопоэтина (ТРО) и усиливает продукцию тромбоцитов. ТРО представляет собой гемопоэтический стимулирующий фактор мегакариоцитов/тромбоцитов, и он был клонирован в 1994 году. Считается, что Ромиплостим способствует клеточной пролиферации и дифференцировке в процессе перехода от клеток-предшественников костного мозга к мегакариоцитам и, как следствие, увеличению количества тромбоцитов (далее в настоящем документе также обозначаемых как PLT), связываясь с с-Mpl и активируя его.

В настоящем изобретении, способ для получения Ромиплостима конкретно не ограничен при условии, что он является фармацевтически приемлемым.

"Апластическая анемия".

Апластическая анемия (АА) представляет собой заболевание, характеризующееся уменьшением количества всех клеток периферической крови (панцитопения) и уменьшением плотности клеток костного мозга (гипоплазия). Фактически, диагноз АА ставят путем исключения других заболеваний с более четкими концепциями, которые имеют сходные характеристики. Однако суть заболевания может быть указана как "состояние, при котором количество кроветворных стволовых клеток непрерывно снижается, даже если нет воздействия лекарственных средств, оказывающих токсическое воздействие на костный мозг".

Чтобы диагностировать АА, необходимо наблюдать в качестве клинических данных анемию, тенденцию к кровотечению и иногда лихорадку, и необходимо соответствие, по меньшей мере, двум из трех элементов: гемоглобин (Hb) с уровнем менее 10 г/дл, нейтрофилы менее чем 1500/мкл и тромбоциты менее 100000/мкл. Кроме того, ставят диагноз АА, если могут быть исключены заболевания, вызывающие цитопению, гипоплазию костного мозга и другие панцитопении, но иногда бывает затруднена дифференцировка от МДС.

АА делятся на врожденные и приобретенные АА в соответствии с причиной. Наиболее частой врожденной АА является анемия Фанкони, которая является аутосомно-рецессивным наследственным заболеванием и характеризуется деформациями скелета, низким ростом и пороками развития, дисфункцией гонад и гипоплазией костного мозга. Кроме того, приобретенные АА включают идиопатические (первичные) формы, вторичные формы, вызванные различными лекарственными средствами и радиационным воздействием/химическими веществами, такими как бензол, и особые формы, связанные с началом после гепатита и пароксизмальной ночной гемоглобинурией. Большинство приобретенных АА в Японии считаются идиопатическими (первичными).

Лечение АА включает поддерживающую терапию, такую как переливание тромбоцитов и эритроцитов, введение гемопоэтических факторов, таких как G-CSF, и иммуносупрессивную терапию, терапию анаболическими стероидами и трансплантацию гемопоэтических стволовых клеток в качестве лечения, направленного на восстановление гемопоэтической функции. Поскольку прогноз и тактика лечения сильно различаются в зависимости от степени тяжести АА, рекомендации по лечению указаны в зависимости от степени тяжести. Как описано выше, лечение CsA рекомендуется пациентам с АА со стадиями от 1 до 2a (от легкой до умеренной, без необходимости переливания крови), и АТС или EPAG применяют в комбинации при необходимости. Для пациентов с АА со 2b по 5 стадии (от умеренной, требующей переливания до наиболее тяжелой), рассматривают трансплантацию гемопоэтических стволовых клеток или иммуносупрессивную терапию, или комбинацию иммуносупрессивной терапии и EPAG. Для пациентов, невосприимчивых к иммуносупрессивной терапии, или которым иммуносупрессивная терапия не показана, рекомендуют поддерживающую терапию на основе переливаний и гемопоэтических факторов.

"Фармацевтическая композиция по настоящему изобретению".

"Фармацевтическую композицию для лечения апластической анемии, содержащую Ромиплостим в качестве активного ингредиента" по настоящему изобретению (далее в настоящем документе, обозначаемую как "фармацевтическая композиция по настоящему изобретению") вводят подкожно (подкожной инъекцией) пациентам с АА, путем внутривенного введения (также обозначаемого как внутривенная инъекция) или путем внутривенного капельного вливания (также обозначаемого как внутривенная капельная инъекция или капельное вливание).

Фармацевтическая композиция по настоящему изобретению содержит один или несколько фармакологически приемлемых носителей, добавок, регуляторов pH и т.п. Примеры добавок включают средства для придания тоничности, буферы, солюбилизаторы и консерванты.

Средство для придания тоничности конкретно не ограничено, и его примеры включают хлорид натрия, хлорид кальция, хлорид калия, хлорид магния, фруктозу, глюкозу и D-маннит.

Примеры буферов включают композицию, содержащую дигидрофосфат калия, гидрофосфат дикалия, трифосфат натрия, дигидрофосфат натрия и гидрофосфат динатрия и цитратгидрат натрия.

Примеры солюбилизаторов включают этанол, этилендиамин, каприновую кислоту, L-глутаминовую кислоту, L-лизин, оксид кальция, оксид магния, сорбитан сесквиолеат, D-сорбит, амид никотиновой кислоты, пропиленгликоль, полисорбат 80 и Лауромакрогол (9 этиленоксидных единиц).

Примеры консервантов включают фенол, эдетат натрия, хлорид бензалкония, хлоркрезол, хлорбутанол, салицилат натрия, этилпарагидроксibenзоат и бутилпарагидроксibenзоат.

Примеры регуляторов pH включают соляную кислоту, разбавленную соляную кислоту, глицин, янтарную кислоту, фосфорную кислоту, фосфат, уксусную кислоту, винную кислоту и меглумин.

Форма фармацевтической композиции по настоящему изобретению конкретно не ограничена, и может быть готовым к применению препаратом для подкожного введения или может быть препаратом, приготовленным при необходимости путем разбавления или растворения лиофилизированного Ромиплостима в растворителе для инъекций, таком как вода.

Фармацевтическая композиция по настоящему изобретению предоставляется путем заполнения стеклянного контейнера, пластикового контейнера и т.п. Форма контейнера конкретно не ограничена, и ее примеры включают флаконы, шприцы, пакеты и бутылки.

Одним из предпочтительных примеров фармацевтической композиции по настоящему изобретению является порошкообразный препарат, полученный путем лиофилизации Ромиплостима с фармакологически приемлемыми добавками согласно общепринятому способу. Конкретные примеры такой фармацевтической композиции включают Ромиплейт®. Ромиплейт (R) представляет собой лиофилизированный продукт Ромиплостима, содержащий в качестве добавок D-маннит, рафинированную сахарозу, L-гистидин, полисорбат 20 и разбавленную соляную кислоту, и его применяют путем растворения при необходимости в воде для инъекций перед введением.

"Дозировка и введение фармацевтической композиции по настоящему изобретению".

Фармацевтическую композицию по настоящему изобретению вводят подкожно один раз в неделю в фиксированной дозе 10 мкг/кг/неделю Ромиплостима в течение четырех недель с начала введения, и увеличивают или уменьшают дозу при необходимости в соответствии с состоянием пациента начиная с недели 5.

В первом варианте осуществления фармацевтическую композицию по настоящему изобретению вводят таким образом, что Ромиплостим вводят в дозе 10 мкг/кг/неделю в течение 4 недель с начала вве-

дения, и вводят в дозе более чем 10 мкг/кг/неделю и максимум 20 мкг/кг/неделю начиная с недели 5.

Во втором варианте осуществления, фармацевтическую композицию по настоящему изобретению вводят таким образом, что Ромиплостим вводят в дозе 10 мкг/кг/неделю в течение четырех недель с начала введения, вводят в дозе 15 мкг/кг/неделю с недели 5 до недели 8, и вводят максимум 20 мкг/кг/неделю начиная с недели 9, и такую же дозу поддерживают в течение четырех недель или дольше после изменения дозы.

В третьем варианте осуществления, фармацевтическую композицию по настоящему изобретению вводят таким образом, что Ромиплостим вводят в дозе 10 мкг/кг/неделю в течение четырех недель с начала введения, вводят в дозе 15 мкг/кг/неделю с недели 5 до недели 8, и вводят в дозе 20 мкг/кг/неделю с недели 9 до недели 12, и такую же дозу поддерживают в течение четырех недель или дольше после изменения дозы.

В четвертом варианте осуществления, фармацевтическую композицию по настоящему изобретению вводят таким образом, что Ромиплостим вводят в дозе 10 мкг/кг/неделю в течение четырех недель с начала введения, и вводят в дозе 15 или 20 мкг/кг/неделю начиная с недели 5, и такую же дозу поддерживают в течение четырех недель или дольше после изменения дозы.

В пятом варианте осуществления, фармацевтическую композицию по настоящему изобретению вводят таким образом, что Ромиплостим вводят в дозе 10 мкг/кг/неделю в течение четырех недель с начала введения, и вводят с шагом повышения дозы Ромиплостима 5 мкг/кг/неделю начиная с недели 5. Предпочтительно, такую же дозу поддерживают в течение четырех недель или дольше после изменения дозы.

Предпочтительно, такую же дозу поддерживают в течение четырех недель или дольше после изменения дозы.

Предпочтительно, шаг повышения дозы Ромиплостима начиная с недели 5 составляет 5 мкг/кг/неделю.

Для безопасного введения количество тромбоцитов измеряют в начале использования фармацевтической композиции по настоящему изобретению и во время корректировки дозы, предпочтительно раз в неделю. Даже если дозу сохраняют, предпочтительно измерять количество тромбоцитов примерно раз в 4 недели.

Доза Ромиплостима может быть увеличена или уменьшена при необходимости в пределах, не превышающих 5 мкг/кг. Например, дозу увеличивают, когда не наблюдают тромбоцитарного ответа (когда количество тромбоцитов увеличилось на 20000/мкл или более, или когда количество тромбоцитов составляет 10000 мкл или более и увеличилось на 100% или более от исходного уровня, или когда пациенты не зависят от переливания тромбоцитов в течение 8 недель подряд), даже если та же доза вводится непрерывно в течение 4 недель, и когда считают, что нет проблем с безопасностью.

Для корректировки дозы предпочтительно использовать минимальную дозу, необходимую для лечения, обращаясь к таблице ниже.

Таблица 1

Количество тромбоцитов	Способ корректировки
От 200000/мкл до 400000/мкл	Снизить дозу
Более чем 400000/мкл	Прекратить. После отмены, если количество тромбоцитов снизилось до 200000/мкл, в принципе, дозу уменьшают на 5 мкг/кг от дозы до отмены и возобновляют введение. Когда доза до отмены составляет 5 мкг/кг или меньше, если количество тромбоцитов снизилось до 50000/мкл, введение возобновляют в той же дозе, что и до отмены.

Когда улучшение клеточных линий крови (например, количество тромбоцитов более 50000/мкл при условии независимости от переливания, гемоглобин более 10 г/дл при условии независимости от переливания и количество нейтрофилов более 1000/мкл) длится 8 недель или более, предпочтительно уменьшить фармацевтическую композицию по настоящему изобретению в пределах диапазона, не превышающего 5 мкг/кг Ромиплостима. Например, если улучшение по тройной линии сохраняется в течение четырех недель с уменьшенной дозой, дозу Ромиплостима дополнительно снижают в пределах, не превышающих 5 мкг/кг, и после этого снижение дозы обсуждают каждые 4 недели. Кроме того, предпочтительно прекратить прием, если улучшение по трем линиям сохраняется в течение четырех недель с дозой Ромиплостима менее 5 мкг/кг. Если во время прекращения лечения наблюдают ухудшение состояния по любой из трех линий кровяных клеток, лечение может быть возобновлено с дозой до прекращения. Если не наблюдают тромбоцитарного ответа даже при максимальной дозе 20 мкг/кг/неделю, вводимой в течение восьми недель подряд, принимают соответствующие меры, такие как прекращение введения.

Доза и введение по настоящему изобретению имеют короткий период фиксированной дозы (доза может быть увеличена на ранней стадии), большой диапазон увеличения (доза может быть увеличена сразу), и возможность достичь максимальной дозы на ранней стадии. Путем введения Ромиплостима согласно дозе и введению по настоящему изобретению можно получить высокую эффективность лекарственного средства (повышенный уровень тромбоцитов, гемоглобина и/или нейтрофилов или ответ по трем линиям), и эффект продолжается даже после достижения максимальной дозы. Таким образом, по настоящему изобретению превосходный эффект улучшения достигается даже у пациентов с АА, которые невосприимчивы к иммуносупрессивной терапии или которым иммуносупрессивная терапия не показана.

Примеры

Настоящее изобретение будет описано конкретно следующими примерами, но эти примеры являются просто иллюстративными примерами по настоящему изобретению и не ограничивают объем настоящего изобретения. В следующих примерах в качестве препарата Ромиплостима применяют Ромиплейт®, и это один из примеров фармацевтической композиции, включающей Ромиплостим в качестве активного ингредиента.

Пример 1. Фаза II клинического исследования (Ph2).

Рандомизированное открытое сравнительное исследование с подбором дозы в параллельных группах (исследование Ph2) проводили согласно следующему протоколу, нацеленному на индивидуумов с апластической анемией, которые не поддаются иммуносупрессивной терапии (далее в настоящем документе также обозначаемые как индивидуумы)

Период введения.

Период фиксированной дозы (период оценки начальной дозы): недели 1-8.

Ромиплостим вводили в дозе или 1 мкг/кг, или 3 мкг/кг, или 6 мкг/кг или 10 мкг/кг один раз в неделю в течение восьми недель.

Первоначальную дозу поддерживали в течение этого периода, и не проводили корректировку дозы, за исключением случаев, которые удовлетворяли критериям прекращения приема в п.3 ниже.

Период продления: недели 9-52.

Первоначальную дозу для периода продления определяли для каждого пациента на основании данных об эффективности и безопасности периода фиксированной дозы (период оценки начальной дозы). Если индивидуум не показывает тромбоцитарный ответ к неделе 9, дозу увеличивали на один уровень согласно таблице корректировки дозы (период продления). Если измерение тромбоцитов недоступно из-за переливания тромбоцитов, считали, что тромбоцитарный ответ на этой неделе отсутствует.

Способ корректировки дозы и введения (недели 9-52).

1) Повышение дозы.

В период продления разрешено увеличение дозы на один уровень согласно таблице корректировки дозы (период продления). После увеличения дозы, если индивидуум не проявляет тромбоцитарного ответа даже после четырех недель введения Ромиплостима, разрешалось увеличить дозу на один уровень, при этом максимальная доза составляла 20 мкг/кг. Необходимость и время увеличения дозы после непрерывного введения одинаковой дозы в течение четырех недель врач определял на основании данных о безопасности и эффективности лекарственного средства для каждого индивидуума.

2) Корректировка дозы.

Если индивидуум проявлял тромбоцитарный ответ, дозу увеличивали или уменьшали на один уровень согласно "Таблице корректировки дозы (период продления)" (табл. 2) и корректировали до соответствующей дозы, по усмотрению врача для поддержания тромбоцитарного ответа во время направления, основываясь на данных об эффективности и безопасности для каждого индивидуума. Наивысшая доза была установлена на уровне 20 мкг/кг.

Таблица 2

Таблица корректировки дозы (период продления)

Доза Ромиплостима
1 мкг/кг
3 мкг/кг
6 мкг/кг
10 мкг/кг
13 мкг/кг
16 мкг/кг
20 мкг/кг

3) Критерии прекращения и возобновления.

Если количество тромбоцитов превышало $400 \times 10^9/\text{л}$, лечение временно прекращали. Когда количе-

ство тромбоцитов падало ниже $200 \times 10^9/\text{л}$, введение возобновляли с уменьшенной дозой на один уровень от дозы до отмены, согласно таблице корректировки дозы (табл. 2). Как только количество тромбоцитов при этой дозе падало до $50 \times 10^9/\text{л}$ или менее, дозирование меняли на временно отмененную дозу.

Если количество тромбоцитов превышало $200 \times 10^9/\text{л}$, дозу уменьшали на один уровень, согласно таблице корректировки дозы (табл. 2). Если временно прекращенная доза составляла 1 мкг/кг, дозу при возобновлении введения устанавливали на уровне 1 мкг/кг.

Помимо причин, указанных выше, врач может уменьшить дозу в любое время, если возникнут проблемы с безопасностью.

Критерии ответа по трем линиям.

Первичная конечная точка была установлена как доля индивидуумов, достигших тромбоцитарного ответа к неделе 9, а основные вторичные конечные точки были установлены как доля индивидуумов, достигших тромбоцитарного ответа, время до тромбоцитарного ответа, доля индивидуумов, которые стали независимыми от переливания тромбоцитов, и доля индивидуумов, достигших эритроцитарного ответа и/или нейтрофильного ответа. Эти оценочные показатели определяли следующим образом.

Достижение ответа по трем линиям или положительного ответа по трем линиям определяют как достижение тромбоцитарного ответа, эритроцитарного ответа и нейтрофильного ответа вместе взятых.

Определение оценочных показателей.

Тромбоцитарный ответ: если применимо любое из следующего:

количество тромбоцитов увеличилось на $20 \times 10^9/\text{л}$ или более по сравнению с исходным уровнем (уровень до начала введения Ромиплостима),

количество тромбоцитов составляет $10 \times 10^9/\text{л}$ или больше, и увеличилось на 100% или больше от исходного уровня.

Однако результат оценки для индивидуумов в течение 7 суток после переливания тромбоцитов был установлен как "отсутствие ответа".

Эритроцитарный ответ: если применимо любое из следующего:

содержание гемоглобина увеличилось на 1,5 г/дл или более по сравнению с исходным уровнем без переливания эритроцитов у индивидуумов с уровнем гемоглобина менее 9,0 г/дл до введения Ромиплостима,

количество единиц переливания уменьшилось на 4 единицы или более в течение 8 недель подряд по сравнению с требованием к переливанию эритроцитов за 8 недель до введения Ромиплостим.

Однако результат оценки для индивидуумов в течение 28 суток после переливания эритроцитов был установлен как "отсутствие ответа".

Нейтрофильный ответ: если применимо любое из следующего:

количество нейтрофилов увеличилось на 100% или более по сравнению с исходным уровнем у индивидуумов с количеством нейтрофилов менее чем $0,5 \times 10^9/\text{л}$ перед введением Ромиплостима,

количество нейтрофилов увеличилось на $0,5 \times 10^9/\text{л}$ или более по сравнению с исходным уровнем у индивидуумов с количеством нейтрофилов менее $1,0 \times 10^9/\text{л}$ перед введением Ромиплостима.

Однако результат оценки для индивидуумов в течение 7 суток после введения G-CSF был установлен как "отсутствие ответа".

Независимость от переливания.

Период без переливания тромбоцитов или эритроцитов в течение, по меньшей мере, восьми недель подряд достигается у индивидуумов, которые получали переливание тромбоцитов или переливание эритроцитов в качестве предварительного лечения за 8 недель до введения Ромиплостима.

Результаты.

Результаты исследования Ph2 показаны в табл. 4 и на фиг. 1-3 вместе с результатами исследования Ph2/3 из Примера 2.

Подкожное введение начинали с одного раза в неделю в любой из доз 1, 3, 6 или 10 мкг/кг, и наблюдали без корректировки дозы (увеличения или уменьшения) в течение периода фиксированной дозы (период оценки начальной дозы) до недели 8. Доля индивидуумов, показывающих тромбоцитарный ответ к неделе 9, что являлось первичной конечной точкой эффективности, увеличивалась с увеличением дозы и составила 0% в группах с 1 и 3 мкг/кг, 33,3% в группе с 6 мкг/кг и 70,0% в группе с 10 мкг/кг. Кроме того, доля индивидуумов, показывающих эритроцитарный ответ и/или нейтрофильный ответ в течение периода оценки начальной дозы, также увеличивалась с увеличением дозы и составила 14,3% в группе с 1 мкг/кг, 57,1% в группе с 3 мкг/кг, 55,6% в группе с 6 мкг/кг и 70,0% в группе с 10 мкг/кг. Из приведенных выше результатов было обнаружено, что 10 мкг/кг обеспечивает значительный тромбоцитарный ответ, эритроцитарный ответ и/или нейтрофильный ответ в течение периода оценки начальной дозы, и эта доза была установлена в качестве начальной дозы лечения для фазы II/III (Ph2/3) клинического исследования, описанной далее.

Пример 2. Фаза II/III (Ph2/3) клинического исследования.

Фазу II/III международного совместного открытого клинического испытания с внутрииндивидуальным изменением дозы, проведенное согласно следующему протоколу, нацеленному на индивидуумов с

апластической анемией, которые были невосприимчивы к иммуносупрессивной терапии, или для которых иммуносупрессивная терапия не показана.

Период введения (недели 1-52).

Ромиплостим вводят подкожно один раз в неделю согласно нижеследующему.

Период фиксированной дозы (недели 1-4)

Начальная доза составляет 10 мкг/кг, а доза фиксируется на период между неделями 1 и 4.

Период продления (недели 5-52).

Начиная с недели 5 доза может быть скорректирована согласно следующей корректировке дозы.

Корректировка дозы.

1) Повышение дозы.

Если индивидуум не показывает тромбоцитарного ответа в течение четырех недель подряд, дозу увеличивают на один уровень в соответствии с таблицей корректировки дозы (табл. 3). Однако даже если субъект не проявляет тромбоцитарного ответа, если были опасения по поводу проявления нежелательных явлений, ухудшения состояния и т.п., доза исследуемого лекарственного средства может быть сохранена по усмотрению врача.

Кроме того, даже если субъект показывает тромбоцитарный ответ, если врач сочтет это необходимым, позволяется увеличивать дозу на один уровень каждые четыре недели.

Таблица 3

Таблица корректировки дозы

Доза Ромиплостима
5 мкг/кг
10 мкг/кг
15 мкг/кг
20 мкг/кг

2) Снижение дозы и отмена.

При дозе от 10 до 20 мкг/кг, если ту же дозу вводили в течение восьми недель подряд или более, и в течение этого периода все следующие значения трех линий сохранялись в течение восьми недель без переливания, дозу уменьшали на один уровень согласно таблице корректировки дозы (табл. 3). Кроме того, если сниженную дозу вводили в течение четырех недель подряд, и в течение этого периода все следующие значения трех линий сохранялись без переливания, дозу дополнительно снижали на один уровень согласно таблице корректировки дозы (табл. 3).

Кроме того, при дозе 5 мкг/кг, если ту же дозу вводили в течение четырех недель подряд или более, и в течение этого периода все следующие значения трех линий были удовлетворительными в течение четырех недель без переливания, Ромиплостим отменяли.

Однако в течение периода продления, если врач считал, что следующие значения трех линий не могут быть сохранены из-за уменьшения дозы или прекращения приема, разрешалось отложить снижение дозы или прекращение приема.

Количество тромбоцитов: $>50 \times 10^9/\text{л}$

Гемоглобин: $>10,0$ г/дл

Нейтрофил кол: $>1 \times 10^9/\text{л}$

3) Критерии повторного повышения дозы и возобновления введения.

При снижении дозы, если количество тромбоцитов, гемоглобина или нейтрофилов снижалось до следующих значений, снижение прекращали и дозу увеличивали на один уровень в соответствии с таблицей корректировки дозы (табл. 3). При прекращении приема, если количество тромбоцитов, гемоглобина или нейтрофилов снижалось до следующих значений, введение возобновляли в дозе 5 мкг/кг.

Количество тромбоцитов: $<30 \times 10^9/\text{л}$

Гемоглобин: $<9,0$ г/дл

Нейтрофил кол: $<0,5 \times 10^9/\text{л}$

4) Критерии поддержания дозы.

Во время постепенного снижения дозы, если индивидуум не соответствует критериям снижения или повторного повышения дозы, дозу поддерживали стабильной, и продолжали введение.

Критерии ответа по трем линиям.

Тромбоцитарный ответ: когда выполняется любое из следующего:

количество тромбоцитов увеличилось на $20 \times 10^9/\text{л}$ или более по сравнению с исходным уровнем,

количество тромбоцитов составляет $10 \times 10^9/\text{л}$ или больше, и увеличилось на 100% или более от базового уровня,

переливание тромбоцитов не проводилось в течение 8 недель подряд у индивидуумов, которые получали переливание тромбоцитов в качестве предварительного лечения за 8 недель до первого введения.

Эритроцитарный ответ: когда выполняется любое из следующего:

содержание гемоглобина увеличилось на 1,5 г/дл или более без переливания эритроцитов у индивидуумов с исходным уровнем гемоглобина менее 9,0 г/дл объем переливания кумулятивно уменьшился на 800 мл или более в течение 8 недель подряд у индивидуумов, которые получали переливание эритроцитов в качестве предварительного лечения за 8 недель до первого введения.

Нейтрофильный ответ: когда удовлетворено любое из следующего:

у индивидуумов с исходным количеством нейтрофилов менее $0,5 \times 10^9$ /л количество нейтрофилов увеличилось на 100% или более от исходного уровня,

у индивидуумов с базовым уровнем нейтрофилов менее 1×10^9 /л, количество нейтрофилов увеличилось на $0,5 \times 10^9$ /л или более по сравнению с исходным уровнем.

Достижение ответа по трем линиям или положительного ответа по трем линиям определяют как достижение тромбоцитарного ответа, эритроцитарного ответа и нейтрофильного ответа вместе взятых.

Независимость от переливания.

Период без переливания тромбоцитов или эритроцитов в течение, по меньшей мере, восемь недель подряд достигается у индивидуумов, которые получали переливание тромбоцитов или переливание эритроцитов в качестве предварительного лечения за восемь недель до введения Ромиплостима.

Результаты.

Результаты Ph2/3 исследования показаны в таблице 4 и на фиг. 1-3 вместе с результатами Ph2 исследования из примера 1.

Таблица 4

Доля индивидуумов, показывающих ответ по трем линиям в Ph2 (группа с 10 мкг/кг) и все случаи в Ph2/3

	Неделя 27	Неделя 53
Ph2 (группа с 10 мкг/кг)	0% (0/10 индивидуумов)	10,0% (1/10 индивидуумов)
Ph2/3	25,8% (8/31 индивидуумов)	38,7% (12/31 индивидуумов)

Доля субъектов, показывающих гематологический ответ (либо тромбоцитарный ответ, либо эритроцитарный ответ, либо нейтрофильный ответ) к неделе 27, в целом составила 83,9%. Из результатов настоящего исследования стало ясно, что значительный гематологический ответ (тромбоцитарный ответ, эритроцитарный ответ и/или нейтрофильный ответ) может быть получен путем начала подкожного еженедельного введения Ромиплостима в дозе 10 мкг/кг пациентам с АА, которые устойчивы к иммуносупрессивной терапии, включая АТГ, или тем, кому иммуносупрессивная терапия не показана, а затем корректировки дозы Ромиплостима при необходимости от 5 до 20 мкг/кг, с тромбоцитарным ответом и количеством тромбоцитов и побочными эффектами в качестве индикаторов.

Обсуждение.

В Ph2/3 исследования шаг увеличения дозы больше (от 5 мкг/кг против 3 до 4 мкг/кг), а период начальной фиксированной дозы короче (4 недели против 8 недель) по сравнению с Ph2 исследования. Кроме того, период до максимальной дозы 20 мкг/кг также короткий (по меньшей мере, девять недель против семнадцати недель).

Доля пациентов с положительным ответом по трем линиям была выше в Ph2/3 исследования (всего 31 индивидуум), чем у 10 индивидуумов группы, начинающей с начальной дозы 10 мкг/кг в Ph2 исследования (см. далее в настоящем документе также обозначаемой как Ph2 (группа с 10 мкг/кг)) как к неделе 27, так и к неделе 53. Доля дополнительно увеличилась с недели 27 до недели 53. Считается, что разница в эффективности лекарственного средства между Ph2 и Ph2/3 основана на различии в продолжительности периода фиксированной дозы и способе корректировки дозы. Выявлено, что проявляется сильная эффективность лекарственного средства по сравнению с известными способами введения, и что эффективность лекарственного средства сохраняется даже через один год при увеличении начальной дозы с 10 мкг/кг до 20 мкг/кг за короткий период времени согласно способу введения в Ph2/3 исследования. Кроме того, даже начиная с недели 17, когда дозу можно было увеличить до 20 мкг/кг в группе Ph2 (10 мкг/кг), разницу в эффективности лекарственного средства с группой Ph2/3 наблюдали долгое время. При рассмотрении изменения тромбоцитов, уровня гемоглобина и уровня нейтрофилов от фиг. 1 до фиг. 3 группа Ph2/3 была выше, чем группа Ph2 (10 мкг/кг) непрерывно до недели 53 для любого количества тромбоцитов (фиг. 1), уровня гемоглобина (фиг. 2) и количества нейтрофилов (фиг. 3).

Можно достичь максимальной дозы на раннем этапе, установив период фиксированной дозы (10 мкг/кг) на 4 недели, а затем скорректировав дозу с шагом увеличения 5 мкг/кг/неделю в соответствии с дозой и введением из Ph2/3 исследования. Согласно этой дозе и введению, можно получить высокую эффективность лекарственного средства (повышенный уровень тромбоцитов, гемоглобина и/или нейтрофилов), и эффект сохраняется даже после достижения максимальной дозы. В результате можно ожидать превосходного эффекта улучшения даже у пациентов с АА, которые невосприимчивы к иммуносупрессивной терапии или которым иммуносупрессивная терапия не показана.

Промышленная применимость

По настоящему изобретению высокая эффективность лекарственного средства может быть достигнута при лечении апластической анемии с помощью Ромиплостима; и может быть предоставлено лечение, эффективное для пациентов с апластической анемией, для которых не был достигнут достаточный эффект от общепринятого лечения, такого как иммуносупрессивная терапия.

Все публикации, патенты и патентные заявки, цитируемые в настоящем описании, включены в настоящий документ в качестве ссылки в полном объеме.

Список последовательностей в развернутой форме.

SEQ ID No. 1: слитый белок, аналог тромбопоэтина.

ФОРМУЛА ИЗОБРЕТЕНИЯ

1. Способ лечения апластической анемии, включающий введение фармацевтической композиции, содержащей Ромиплостим в качестве активного ингредиента, где фармацевтическую композицию вводят подкожно раз в неделю и где Ромиплостим вводят в дозе 10 мкг/кг/неделя в течение четырех недель с начала введения, и вводят в дозе более чем 10 мкг/кг/неделя и максимум в дозе 20 мкг/кг/неделя, начиная с недели 5.

2. Способ по п.1, где одинаковую дозу поддерживают в течение четырех недель или более после изменения дозы.

3. Способ по п.1, где Ромиплостим вводят в дозе 15 мкг/кг/неделя, начиная с недели 5 до недели 8 и вводят максимум в дозе 20 мкг/кг/неделя, начиная с недели 9, и где одинаковую дозу поддерживают в течение четырех недель или более после изменения дозы.

4. Способ по п.1, где Ромиплостим вводят в дозе 15 мкг/кг/неделя, начиная с недели 5 до недели 8, вводят по 20 мкг/кг/неделя, начиная с недели 9 до недели 12, и вводят от 10 до 20 мкг/кг/неделя, начиная с недели 13, и где одинаковую дозу поддерживают в течение четырех недель или более после изменения дозы.

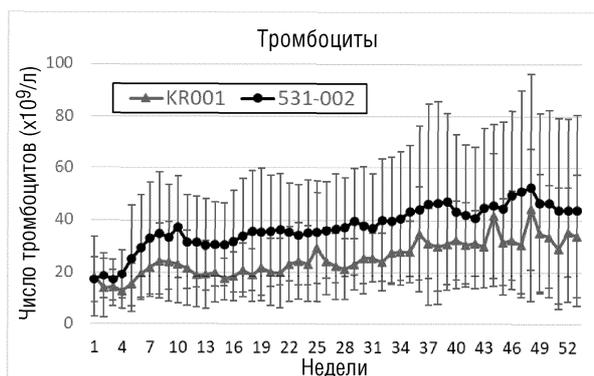
5. Способ по п.1, где Ромиплостим вводят в дозе 15 или 20 мкг/кг/неделя, начиная с недели 5, и где одинаковую дозу поддерживают в течение четырех недель или более после изменения дозы.

6. Способ по любому из пп.1-4, где шаг повышения дозы Ромиплостима, начиная с недели 5, составляет 5 мкг/кг.

7. Способ лечения апластической анемии, включающий введение фармацевтической композиции, содержащей Ромиплостим в качестве активного ингредиента, где фармацевтическую композицию вводят подкожно раз в неделю и где Ромиплостим вводят в дозе 10 мкг/кг/неделя в течение четырех недель с начала введения, и шаг повышения дозы Ромиплостима, начиная с недели 5, составляет 5 мкг/кг.

8. Способ по п.7, где одинаковую дозу поддерживают в течение четырех недель или более после изменения дозы.

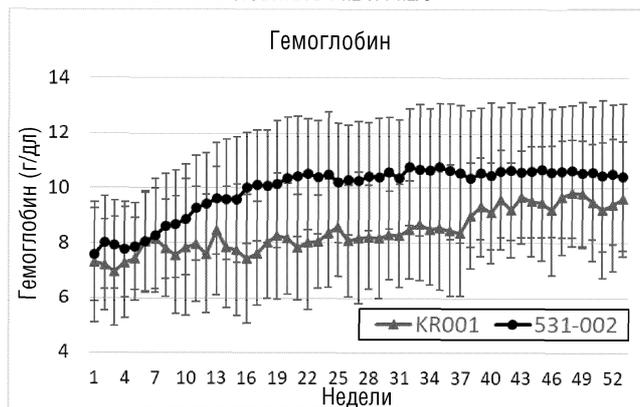
ИЗМЕНЕНИЕ ЧИСЛА ТРОМБОЦИТОВ В Ph2 и Ph2/3



ГРУППА С 10 мкг/кг ИЗ Ph2 (KR001) ИССЛЕДОВАНИЯ (N=10), ВСЕ СЛУЧАИ (N=31) ИЗ Ph2/3 ИССЛЕДОВАНИЯ

Фиг. 1

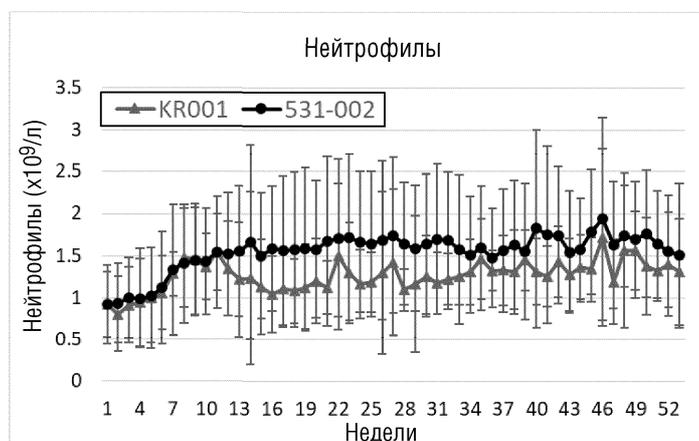
ИЗМЕНЕНИЕ УРОВНЕЙ ГЕМОГЛОБИНА В Ph2 И Ph2/3



ГРУППА С 10 мкг/кг ИЗ Ph2 (KR001) ИССЛЕДОВАНИЯ (N=10), ВСЕ СЛУЧАИ (N=31) ИЗ Ph2/3 ИССЛЕДОВАНИЯ

Фиг. 2

ИЗМЕНЕНИЕ УРОВНЕЙ НЕЙТРОФИЛОВ В Ph2 И Ph2/3



ГРУППА С 10 мкг/кг ИЗ Ph2 (KR001) ИССЛЕДОВАНИЯ (N=10), ВСЕ СЛУЧАИ (N=31) ИЗ Ph2/3 ИССЛЕДОВАНИЯ

Фиг. 3

