



(12) ОПИСАНИЕ ИЗОБРЕТЕНИЯ К ЕВРАЗИЙСКОМУ ПАТЕНТУ

(45) Дата публикации и выдачи патента
2024.06.27

(21) Номер заявки
202092943

(22) Дата подачи заявки
2019.06.07

(51) Int. Cl. *C07K 16/00* (2006.01)
A61K 31/573 (2006.01)
A61P 7/04 (2006.01)

(54) КОМПОЗИЦИИ И СПОСОБЫ ЛЕЧЕНИЯ ИММУННОЙ ТРОМБОЦИТОПЕНИИ

(31) 62/682,805; 62/731,947; 62/732,414

(32) 2018.06.08; 2018.09.16; 2018.09.17

(33) US

(43) 2021.03.25

(86) PCT/IB2019/054786

(87) WO 2019/234713 2019.12.12

(71)(73) Заявитель и патентовладелец:
АРДЖЕНКС БВБА (BE)

(72) Изобретатель:
Де Хард Ханс (NL), Ульрихтс Петер
(BE), Кузен Тьерри (FR), Лепин
Николя (CN), Драйер Торстен (BE),
Ван Брагт Тонке (NL)

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

(56) WO-A1-2015100299
WO-A1-2018083122

Anonymous: "A Study to Evaluate the Safety, Efficacy, and Pharmacokinetics of ARGX-113 in Patients With ITP", 6 April 2017 (2017-04-06), pages 1-7, XP055630322, Retrieved from the Internet:URL:https://clinicaltrials.gov/ct2/show/record/NCT03102593?term=argx-113&rank=4 [retrieved on 2019-10-09], the whole document

DATABASE BIOSIS [Online] BIOSCIENCES INFORMATION SERVICE, PHILADELPHIA, PA, US; 7 December 2017 (2017-12-02), ULRICHTS PETER ET AL.: "Argx-113, a Novel Fc-Based Approach for Antibody-Induced Pathologies Such As Primary Immune Thrombocytopenia", P002794881, Database accession no. PREV201700341154 abstract & BLOOD, vol. 128, no. 22, 2 December 2016 (2016-12-02), page 4919, 58TH ANNUAL MEETING AND EXPOSITION OF THE AMERICAN-SOCIETY-OF-HEMATOLOGY (ASH); SAN DIEGO, CA, USA; DECEMBER 03 -06, 2016 ISSN: 0006-4971(print)

Peter Ulrichts ET AL.: "ARGX -113: Towards a Safe And Selective Elimination Of Pathogenic Autoantibodies", 1 May 2017 (2017-05-01), pages 1-1, XP055630334, Retrieved from the Internet:URL:https://www.argenx.com/handlers/download.ashx?filename=%2fckfinder%2fuserfiles%2ffiles%2fposters%2fmg-poster-presented-at-mg-conference-ny-may-2017.pdf [retrieved on 2019-10-09], the whole document

Hans De Haard ET AL.: "Advancing ARGX-113 and ARGX-110 to clinical proof of concept", 4 December

2016 (2016-12-04), pages 1-57, XP055630340, Retrieved from the Internet:URL:https://argenx.gcs-web.com/static-file/s/67dc8411-f436-4093-b54b-e8f1b0d6b57c [retrieved on 2019-10-09] page 19 - page 25

Anonymous: "argenx announces initial results from Phase 1 multiple ascending dose (MAD) study of ARGX-113 in healthy volunteers - Argenx", 29 June 2016 (2016-06-29), XP055441619, Retrieved from the Internet:URL:http://www.argen-x.com/en-GB/news-internal/argenx-announces-initial-results-from-phase-1-multiple-ascending-dose-mad-study-of-argx-113-in-healthy-volunteers/116/[retrieved on 2018-01-17]

Anonymous: "arGEN-X announces positive preclinical results for ARGX-113:Euronext", 19 August 2014 (2014-08-19), XP055292448, Retrieved from the Internet:URL:https://www.euronext.com/nl/node/506652 [retrieved on 2016-08-01]

J. B. BUSSEL ET AL.: "A randomized, double-blind study of romiplostim to determine its safety and efficacy in children with immune thrombocytopenia", BLOOD, vol. 118, no. 1, 7 July 2011 (2011-07-07), pages 28-36, XP055566620, US ISSN: 0006-4971, DOI:10.1182/blood-2010-10-313908

JAMES B. BUSSEL ET AL.: "Long-term use of the thrombopoietin-mimetic romiplostim in children with severe chronic immune thrombocytopenia (ITP):Romiplostim in Pediatric ITP", PEDIATRIC BLOOD AND CANCER, vol. 62, no. 2, 1 February 2015 (2015-02-01), pages 208-213, XP055566616, US ISSN: 1545-5009, DOI: 10.1002/pbc.25136

DATABASE BIOSIS [Online] BIOSCIENCES INFORMATION SERVICE, PHILADELPHIA, PA, US; 7 December 2017 (2017-12-07), ROBAK TADEUSZ ET AL.: "Phase II, Multiple-Dose Study of Anti-FcRn Antibody, Rozanolixizumab (UCB7665), in Patients with Primary Immune Thrombocytopenia: Interim Analysis", XP002794882, Database accession no. PREV201900185907 abstract 6 BLOOD, vol. 130, no. Suppl. 1, 7 December 2017 (2017-12-07), page 15, 59TH ANNUAL MEETING OF THE AMERICAN-SOCIETY-OF-HEMATOLOGY (ASH); ATLANTA, GA, USA; DECEMBER 09 -12, 2017 ISSN: 0006-4971(print)

DATABASE BIOSIS [Online] BIOSCIENCES INFORMATION SERVICE, PHILADELPHIA, PA, US; 7 December 2017 (2017-12-07), EDDLESTON ALISON ET AL.: "Blockade of the Neonatal Fc Receptor (FcRn) Represents an Effective Mechanism for the Removal of Pathogenic Autoantibodies in Primary Immune Thrombocytopenia", XP002794883, Database accession no. PREV201900186122 abstract 6 BLOOD, vol. 130, no. Suppl. 1, 7 December 2017 (2017-12-07), page 230, 59TH ANNUAL MEETING OF THE AMERICAN-

-
- (57) Раскрыт способ лечения пациентов-людей, у которых диагностирована иммунная тромбоцитопения (ИТР). Способ включает введение пациенту-человеку антагониста человеческого неонатального рецептора Fc (hFcRn) необязательно в комбинации со стандартным лечением ИТР. В некоторых вариантах осуществления антагонист hFcRn представляет собой эфгартигимод (ARGX-113). Стандартное лечение ИТР может включать введение кортикостероидов, иммунодепрессантов и/или агонистов рецептора тромбопоэтина (ТРО-R).

047282
B1

047282
B1

Родственные заявки

В изобретении испрашивается приоритет по заявке США № 62/682805, поданной 8 июня 2018 г., заявке США № 62/731 947, поданной 16 сентября 2018 г., и заявке США № 62/732 414, поданной 17 сентября 2018 г., полное содержание каждой из которых включено в настоящее описание посредством ссылки.

Список последовательностей

Настоящее изобретение содержит список последовательностей, который представлен в электронном виде в формате ASCII и включен в настоящее описание посредством ссылки в полном объеме. Указанная копия ASCII, созданная 6 июня 2019 г., называется 613052_AGX5-045PC_ST25.txt и имеет размер 8 254 байта.

Область техники

Изобретение в целом относится к лечению иммунной тромбоцитопении (ИТП) и, в частности, к способам лечения, включающим введение антагониста FcRn, необязательно в комбинации со стандартным лечением ИТП.

Уровень техники

Иммунная тромбоцитопения, иногда называемая иммунной тромбоцитопенической пурпурой или идиопатической тромбоцитопенией, а в более общем случае - ИТП, характеризуется снижением количества тромбоцитов в периферической крови до менее чем 100×10^9 на литр по сравнению с 150×10^9 - 450×10^9 на литр у здоровых людей. ИТП - это аутоиммунное заболевание, при котором образуются аутоантитела к гликопротеинам. Считается, что аутоантитела мешают выработке тромбоцитов и ускоряют разрушение тромбоцитов. Пониженное количество тромбоцитов у людей может быть временным или постоянным и может быть вызвано множеством причин.

ИТП без выявленных связанных причин или нарушений называется первичной ИТП, а ИТП, связанная с другими аутоиммунными или медицинскими расстройствами, называется вторичной ИТП. В то время как ИТП у взрослых обычно имеет скрытое начало без предшествующего вирусного или другого заболевания и обычно имеет хроническое течение, ИТП у детей обычно непродолжительна, по меньшей мере две трети выздоравливают самостоятельно в течение 6 месяцев.

ИТП может проявляться кровотечением тромбоцитарного типа (например, петехия, пурпура, кровоизлиянием в конъюнктиву или другими видами кожных кровотечений). ИТП может быть связана с опасными для жизни осложнениями, такими как внутричерепное кровотечение. Даже при отсутствии серьезных последствий у пациентов с ИТП снижается качество жизни, как и при других хронических заболеваниях, таких как диабет и ревматоидный артрит.

В 2011 году Американское общество гематологов (ASH) выпустило руководство по лечению ИТП. Neunert C et al., Blood 117: 4190-4207 (2011). В целом лечащему врачу доступно пять различных подходов. Обычно лечение считается необходимым для пациентов, у которых количество тромбоцитов постоянно ниже 30×10^9 /л.

Один из подходов к лечению - это использование иммунодепрессантов, таких как кортикостероиды. Чаще всего используются преднизон (перорально или внутривенно), метилпреднизон (также известный как метилпреднизолон) и дексаметазон.

Второй подход - это введение внутривенного иммуноглобулина (IVIg) или иммуноглобулина против RhD, последний также известен как иммуноглобулин Rho (D) (анти-D). Американское общество гематологии рекомендует комбинацию кортикостероидов и IVIg, если требуется быстрое увеличение количества тромбоцитов. Когда кортикостероиды противопоказаны, рекомендуется вводить внутривенные иммуноглобулины или анти-D.

Кортикостероиды, IVIg и анти-D считаются лечением первого ряда. Если лечение первого ряда не дает результатов, часто рассматривается возможность спленэктомии, поскольку селезенка играет важную роль в разрушении тромбоцитов. Другим примером лечения второго ряда является введение агониста рецептора тромбопоэтина (ТРО-R). Тромбопоэтин (ТРО) - эндогенный цитокин, вырабатываемый печенью. Он играет важную роль в росте мегакариоцитов и доставке тромбоцитов в кровотоки. Мегакариоциты и тромбоциты презентруют рецептор ТРО. Считается, что агонисты ТРО-R ускоряют выработку тромбоцитов и их высвобождение в кровотоки.

В настоящее время для лечения ИТП одобрены три агониста ТРО-R: ромиплостим, элтромбопаг и аватромбопаг. Ромиплостим представляет собой слитую молекулу, содержащую связывающий домен ТРО-R и Fc-домен человека. Назначение Fc-домена -увеличить период полужизни лекарственного средства. Элтромбопаг - это низкомолекулярный агонист ТРО-R. Аватромбопаг - еще один низкомолекулярный агонист ТРО-R. Ограничением агонистов ТРО-R является низкий уровень долгосрочного ответа (40-50%).

Еще одним лекарственным средством второго ряда для ИТП является фостаматиниб, низкомолекулярный ингибитор тирозинкиназы селезенки (Syk).

Ритуксимаб (mAb против CD20) и алектумаб (mAb против CD52) используются в схемах лечения третьего ряда.

Неонатальный рецептор Fc (FcRn) первоначально был охарактеризован как неонатальный транспортный рецептор для материнского IgG. Он также функционирует у взрослых для защиты IgG от деградации. FcRn связывается с подвергнутым пиноцитозу IgG и защищает IgG от транспорта в деградирующие лизосомы, возвращая его обратно во внеклеточный компартмент.

Антагонисты FcRn, такие как розаноликсизумаб, который представляет собой гуманизированное, высокоаффинное моноклональное антитело против FcRn человека, были предложены для использования в схеме лечения ИТР. Связываясь с рецептором FcRn, эти молекулы блокируют механизм восстановления антител FcRn, так что антитела IgG, включая патогенные антитела IgG, выводятся из кровотока. Если аутоантитела, участвующие в ИТР, относятся к классу IgG, антагонисты FcRn могут иметь положительный эффект.

Помимо спленэктомии, многие варианты лечения, доступные сегодня, обычно дают лишь краткосрочные и незначительные улучшения в отношении количества тромбоцитов у пациентов с ИТР. Таким образом, существует потребность в такой схеме лечения, которая предлагает более надежные улучшения, касающиеся количества тромбоцитов, чем это было доступно на сегодняшний день. Существует особая потребность в схеме лечения, которая улучшает долгосрочные реакции тромбоцитов у пациентов с ИТР, в том числе получающих стандартное лечение.

Сущность изобретения

Настоящее изобретение решает эти проблемы, предлагая способ лечения пациента-человека, у которого диагностирована иммунная тромбоцитопения (ИТР), включающий введение пациенту одной или более доз антагониста FcRn. В некоторых вариантах осуществления способ включает введение пациенту одной или более доз антагониста FcRn в комбинации со стандартным лечением (SoC) ИТР. В некоторых вариантах осуществления способ дополнительно включает введение пациенту одной или более доз по меньшей мере одного соединения, одобренного для лечения SoC ИТР.

Предпочтительно соединение, одобренное для стандартного лечения, действует по механизму, который отличается от механизма действия антагониста FcRn. Например, кортикостероиды, которые действуют путем ослабления иммунной системы, можно использовать в комбинации с антагонистом FcRn. В качестве другого примера агонисты TPO-R, которые действуют путем стимуляции выработки тромбоцитов, могут использоваться в комбинации с антагонистом FcRn.

Аспектом изобретения является способ лечения пациента-человека, у которого диагностирована иммунная тромбоцитопения (ИТР), включающий введение пациенту одной или более доз антагониста FcRn человека (hFcRn). Также предложен антагонист FcRn человека (hFcRn) для применения в способе лечения иммунной тромбоцитопении (ИТР) у пациента, причем способ включает введение пациенту одной или более доз антагониста hFcRn. В некоторых вариантах осуществления способ дополнительно включает введение пациенту одной или более доз по меньшей мере одного соединения, одобренного для стандартного лечения ИТР.

В некоторых вариантах осуществления антагонист hFcRn представляет собой антитело или фрагмент антитела, специфически связывающийся с hFcRn. В некоторых вариантах осуществления антитело или фрагмент антитела содержит одну или более CDR, специфически связывающихся с hFcRn. В некоторых вариантах осуществления антитело или фрагмент антитела содержит Fc-домен человека. В некоторых вариантах осуществления Fc-домен человека содержит одну или более мутаций, которые модифицируют его связывание с hFcRn. В некоторых вариантах осуществления одна или более мутаций содержат одну или более мутаций из M252Y, S254T, T256E, H433K и N434F (нумерация EU). В некоторых вариантах осуществления одна или более мутаций содержат каждую из M252Y, S254T, T256E, H433K и N434F (нумерация EU). В некоторых вариантах осуществления Fc-домен человека содержит мутации M252Y, S254T, T256E, H433K и N434F (нумерация EU).

В некоторых вариантах осуществления антагонист hFcRn представляет собой выделенный антагонист FcRn, причем антагонист FcRn состоит из варианта Fc-области, состоящего из двух Fc-доменов, которые образуют гомодимер, причем аминокислотная последовательность каждого из Fc-доменов состоит из SEQ ID NO: 1.

В некоторых вариантах осуществления антагонист hFcRn представляет собой выделенный антагонист FcRn, причем антагонист FcRn состоит из варианта Fc-области, состоящего из двух Fc-доменов, которые образуют гомодимер, причем аминокислотная последовательность каждого из Fc-доменов состоит из SEQ ID NO: 2.

В некоторых вариантах осуществления антагонист hFcRn представляет собой выделенный антагонист FcRn, причем антагонист FcRn состоит из варианта Fc-области, состоящего из двух Fc-доменов, которые образуют гомодимер, причем аминокислотная последовательность каждого из Fc-доменов состоит из SEQ ID NO: 3.

В некоторых вариантах осуществления антагонист hFcRn представляет собой эфгартигимод (ARGX-113).

Аспект изобретения представляет собой способ лечения пациента-человека, у которого диагностирована иммунная тромбоцитопения (ИТР), включающий введение пациенту одной или более доз антагониста человеческого FcRn (hFcRn), при этом антагонист hFcRn состоит из варианта Fc-области, состоя-

шего из двух Fc-доменов, которые образуют гомодимер, где аминокислотная последовательность каждого из Fc-доменов состоит из SEQ ID NO: 1. Также предложен антагонист FcRn человека (hFcRn) для использования в способе лечения иммунной тромбоцитопении (ИТП) у пациента, причем способ включает введение пациенту одной или более доз антагониста hFcRn, который состоит из варианта Fc-области, состоящей из двух Fc-доменов, которые образуют гомодимер, причем аминокислотная последовательность каждого из Fc-доменов состоит из SEQ ID NO: 1.

Аспектом изобретения является способ лечения пациента-человека, у которого диагностирована иммунная тромбоцитопения (ИТП), включающий введение пациенту одной или более доз антагониста человеческого FcRn (hFcRn), при этом антагонист hFcRn состоит из варианта Fc-области, состоящего из двух Fc-доменов, которые образуют гомодимер, причем аминокислотная последовательность каждого из Fc-доменов состоит из SEQ ID NO: 2. Также предложен антагонист человеческого FcRn (hFcRn) для использования в способе лечения иммунной тромбоцитопении (ИТП) у пациента, причем способ включает введение пациенту одной или более доз антагониста hFcRn, который состоит из варианта Fc-области, состоящего из двух Fc-доменов, которые образуют гомодимер, где аминокислотная последовательность каждого из Fc-доменов состоит из SEQ ID NO: 2.

Аспект изобретения представляет собой способ лечения пациента-человека, у которого диагностирована иммунная тромбоцитопения (ИТП), включающий введение пациенту одной или более доз антагониста человеческого FcRn (hFcRn), при этом антагонист hFcRn состоит из варианта Fc-области, состоящего из двух Fc-доменов, которые образуют гомодимер, причем аминокислотная последовательность каждого из Fc-доменов состоит из SEQ ID NO: 3. Также предложен антагонист человеческого FcRn (hFcRn) для использования в способе лечения иммунной тромбоцитопении (ИТП) у пациента, причем способ включает введение пациенту одной или более доз антагониста hFcRn, который состоит из варианта Fc-области, состоящего из двух Fc-доменов, которые образуют гомодимер, где аминокислотная последовательность каждого из Fc-доменов состоит из SEQ ID NO: 3.

В некоторых вариантах осуществления антагонист hFcRn представляет собой эфгартигимод (ARGX-113).

В некоторых вариантах осуществления способ дополнительно включает введение пациенту одной или более доз по меньшей мере одного соединения, одобренного для стандартного лечения ИТП. Таким образом, в одном аспекте изобретение представляет собой способ лечения пациента-человека, у которого диагностирована иммунная тромбоцитопения (ИТП), включающий введение пациенту одной или более доз антагониста человеческого FcRn (hFcRn) и одной или более доз по меньшей мере одного соединения, одобренного для стандартного лечения ИТП.

Нижеследующее применимо к каждому из вышеизложенных аспектов и вариантов осуществления.

В некоторых вариантах осуществления антагонист hFcRn вводят в одной или более дозах от примерно 10 нмоль/кг до примерно 1000 нмоль/кг.

В некоторых вариантах осуществления одна или более доз антагониста hFcRn находятся в диапазоне от примерно 50 нмоль/кг до примерно 300 нмоль/кг.

В некоторых вариантах осуществления одна или более доз антагониста hFcRn находятся в диапазоне от примерно 90 нмоль/кг до примерно 200 нмоль/кг.

В некоторых вариантах осуществления по меньшей мере одно соединение, одобренное для стандартного лечения ИТП, включает кортикостероид. В некоторых вариантах осуществления кортикостероид выбран из группы, состоящей из преднизона для перорального приема, преднизона для внутривенного введения, дексаметазона и любой их комбинации.

В некоторых вариантах осуществления по меньшей мере одно соединение, одобренное для стандартного лечения ИТП, включает ритуксимаб.

В некоторых вариантах осуществления по меньшей мере одно соединение, одобренное для стандартного лечения ИТП, включает алемтузумаб.

В некоторых вариантах осуществления по меньшей мере одно соединение, одобренное для стандартного лечения ИТП, включает фостаматиниб.

В некоторых вариантах осуществления по меньшей мере одно соединение, одобренное для стандартного лечения ИТП, выбрано из группы, состоящей из циклоспорина, дапсона и азатиоприна.

В некоторых вариантах осуществления по меньшей мере одно соединение, одобренное для стандартного лечения ИТП, включает агонист рецептора тромбопоэтина. В некоторых вариантах осуществления агонист рецептора тромбопоэтина представляет собой элтромбопаг. В некоторых вариантах осуществления агонист рецептора тромбопоэтина представляет собой аватромбопаг. В некоторых вариантах осуществления агонист рецептора тромбопоэтина представляет собой ромиплостим. В некоторых вариантах осуществления агонист рецептора тромбопоэтина представляет собой He-Fc-часть ромиплостима.

В некоторых вариантах осуществления у пациента-человека количество тромбоцитов до лечения составляет менее чем $30 \times 10^9/\text{л}$.

В некоторых вариантах осуществления пациент имеет количество тромбоцитов $<100 \times 10^9/\text{л}$ при стандартном лечении с использованием по меньшей мере одного соединения, одобренного для стандарт-

ного лечения ИТР, до лечения в соответствии со способом по настоящему изобретению. В некоторых вариантах осуществления пациент имеет количество тромбоцитов $\leq 50 \times 10^9/\text{л}$ при стандартном лечении с использованием по меньшей мере одного соединения, одобренного для стандартного лечения ИТР, до лечения в соответствии со способом по настоящему изобретению. В некоторых вариантах осуществления пациент имеет количество тромбоцитов $\leq 30 \times 10^9/\text{л}$ при стандартном лечении с использованием по меньшей мере одного соединения, одобренного для стандартного лечения ИТР, до лечения в соответствии со способом по настоящему изобретению. В некоторых вариантах осуществления пациент имеет количество тромбоцитов $\leq 20 \times 10^9/\text{л}$ при стандартном лечении с использованием по меньшей мере одного соединения, одобренного для стандартного лечения ИТР, до лечения в соответствии со способом по настоящему изобретению. В некоторых вариантах осуществления пациент имеет количество тромбоцитов $\leq 10 \times 10^9/\text{л}$ при стандартном лечении с использованием по меньшей мере одного соединения, одобренного для стандартного лечения ИТР, до лечения в соответствии со способом по настоящему изобретению.

В некоторых вариантах осуществления лечение приводит к увеличению количества тромбоцитов до более чем $50 \times 10^9/\text{л}$. В некоторых вариантах осуществления увеличение количества тромбоцитов до более чем $50 \times 10^9/\text{л}$ сохраняется в течение по меньшей мере 4 недель.

В некоторых вариантах осуществления лечение приводит к увеличению количества тромбоцитов до более чем $100 \times 10^9/\text{л}$. В некоторых вариантах осуществления увеличение количества тромбоцитов до более чем $100 \times 10^9/\text{л}$ сохраняется в течение по меньшей мере 4 недель.

В качестве аспекта изобретения предложен способ лечения пациента-человека, у которого диагностирована иммунная тромбоцитопения (ИТР), включающий введение пациенту одной или более доз антагониста человеческого FcRn (hFcRn), при этом антагонист hFcRn содержит аффитело, специфичное для человеческого FcRn. В некоторых вариантах осуществления антагонист hFcRn состоит из аффитела, специфичного для человеческого FcRn. В некоторых вариантах осуществления аффитело, специфичное для человеческого FcRn, включает аминокислотную последовательность, представленную в SEQ ID NO: 4. В некоторых вариантах осуществления антагонист hFcRn представляет собой слитый белок, содержащий аффитело, специфичное для человеческого FcRn, связанное с альбуминсвязывающим доменом, специфичным для человеческого альбумина. В некоторых вариантах осуществления аффитело, специфичное для человеческого FcRn, включает аминокислотную последовательность, представленную в SEQ ID NO: 4. В некоторых вариантах осуществления способ дополнительно включает введение пациенту одной или более доз по меньшей мере одного соединения, одобренного для стандартного лечения ИТР.

Краткое описание чертежей

На фиг. 1 представлен план клинического исследования фазы 2, описанного в примере 5.

На фиг. 2 представлен план расширенной открытой части клинического исследования, описанного в примере 6.

Фиг. 3 представляет собой график, изображающий процентное снижение общего IgG согласно оценкам во время основного исследования, описанного в примере 5.

Фиг. 4А-4Д представляют собой графики, изображающие процентное снижение каждого подтипа IgG согласно оценкам в ходе основного исследования, описанного в примере 5. Фиг. 4А, IgG1; фиг. 4В, IgG2; фиг. 4С, IgG3; и фиг. 4Д, IgG4.

Фиг. 5 представляет собой график, изображающий среднее количество тромбоцитов и стандартную ошибку среднего для каждой группы пациентов во время основного исследования, описанного в примере 5. Стрелки указывают время приема эфгартигимода.

На фиг. 6 изображена доля пациентов, достигших повышения пороговых значений увеличения количества тромбоцитов согласно оценкам в основном исследовании, описанном в примере 5.

На фиг. 7 показана реакция количества тромбоцитов у пациента с хронической ИТР, получавшего эфгартигимод в дозе 5 мг/кг, как описано в примере 5. Показанное количество тромбоцитов выражено в $\times 10^9/\text{л}$.

На фиг. 8 показана реакция количества тромбоцитов у пациента с хронической ИТР, получавшего эфгартигимод в дозе 10 мг/кг, как описано в примере 5. Показанное количество тромбоцитов выражено в $\times 10^9/\text{л}$.

На фиг. 9 показана реакция количества тромбоцитов у пациента, у которого впервые диагностировали ИТР, получавшего эфгартигимод в дозе 5 мг/кг, как описано в примере 5. Показанное количество тромбоцитов выражено в $\times 10^9/\text{л}$.

На фиг. 10 показана реакция количества тромбоцитов у пациента, у которого впервые диагностировали ИТР, получавшего 5 мг/кг эфгартигимода, как описано в примере 5. Показанное количество тромбоцитов выражено в $\times 10^9/\text{л}$.

На фиг. 11 показана реакция количества тромбоцитов у пациента с персистирующей ИТР, который не получал лечения (т.е. применялась одобренная выжидательная тактика лечения по меньшей мере одним соединением, одобренным для лечения ИТР) до начала исследования фазы 2, и которого подвергли лечению эфгартигимодом 10 мг/кг, как описано в примере 5. Показанное количество тромбоцитов выражено в $\times 10^9/\text{л}$.

Фиг. 12 представляет собой график, изображающий процент пациентов с кровотечениями согласно оценкам с использованием шкалы Всемирной организации здравоохранения (ВОЗ).

Фиг. 13 представляет собой серию из трех графиков, изображающих процент пациентов с кровотечениями, оцененных с использованием шкалы ИТР-специфического инструмента оценки кровотечений (ИТР-ВАТ). Слева направо: оценка кожи >0 , оценка органа >0 и оценка слизистой оболочки >0 .

На фиг. 14 представлен план клинического испытания фазы 3, описанного в примере 7.

Подробное описание изобретения

Ниже приводится подробное описание изобретения.

Определения.

Используемый в настоящем описании термин "ИТР" относится к иммунной тромбоцитопении. ИТР - это аутоиммунное заболевание или расстройство, при котором патогенные IgG разрушают тромбоциты (мегакариоциты) и тромбоциты циркулирующей крови (тромбоциты). Патогенные IgG стимулируют прогрессирование заболевания при мультимодальном подходе: они ускоряют клиренс тромбоцитов, ингибируют их выработку, непосредственно вызывают их уничтожение и влияют на способность тромбоцитов выполнять свою функцию свертывания. Диагностика ИТР обычно представляет собой диагноз исключения, требующий наличия тромбоцитопении (количество циркулирующих тромбоцитов $<100 \times 10^9/\text{л}$) при отсутствии других причин или нарушений, которые могут быть связаны с тромбоцитопенией. Пораженные пациенты обычно подвержены риску спонтанного кровотечения при количестве тромбоцитов $<30 \times 10^9/\text{л}$, включая опасное для жизни кровотечение при количестве тромбоцитов $<10 \times 10^9/\text{л}$. ИТР может быть острой или хронической. В некоторых индивидуальных вариантах осуществления ИТР можно подразделить на впервые диагностированную ИТР, персистирующую ИТР или хроническую ИТР. Впервые диагностированная ИТР - это ИТР, продолжающаяся в течение трех месяцев с момента постановки диагноза. Персистирующая ИТР - это ИТР, продолжающаяся от 3 до 12 месяцев с момента постановки диагноза. Хроническая ИТР - это ИТР, продолжающаяся более 12 месяцев с момента постановки диагноза. Rodeghiero F et al., Blood 113 (11): 2386-2393 (2009).

Используемое в настоящем описании выражение "стандартное лечение" в связи с ИТР относится к любому методу лечения, общепризнанному как эффективное для лечения ИТР. В некоторых вариантах осуществления такое стандартное лечение соответствует рекомендациям, опубликованным национальными или международными органами, такими как Американское общество гематологии. В некоторых вариантах осуществления "стандартное лечение" предполагает применение выжидательного подхода, то есть мониторинг клинических и лабораторных параметров без лечебного вмешательства, пока у пациента количество тромбоцитов $>30 \times 10^9/\text{л}$ и/или нет свидетельств кровотечения. В некоторых вариантах осуществления "стандартное лечение" включает лечебное вмешательство с использованием одного или более соединений, обсуждаемых в данном документе, и/или спленэктомии. Для стандартного лечения, включающего вмешательство с использованием одного или более соединений, одно или более соединений можно вводить один или более раз, а в случае нескольких раз каждое соединение независимо вводят по схеме или по мере необходимости.

Выражение "соединение, одобренное для стандартного лечения", в контексте настоящего описания означает любое соединение, которое, как правило, признано эффективным при лечении ИТР. В 2011 году Американское общество гематологии выпустило Руководство по лечению ИТР. Neunert C et al., Blood 117: 4190-4207 (2011). Любое соединение или класс соединений, упомянутые в данном Руководстве, подпадают под определение "соединение, одобренное для стандартного лечения". К ним относятся, без ограничения, кортикостероиды, IVIg, анти-D, ритуксимаб и агонисты TPO-R. Аналогичным образом, в Международном согласованном отчете по исследованию и лечению первичной иммунной тромбоцитопении от 2010 г. (Provan D et al., Blood 115: 168-186 (2010)) приведены примеры соединений, которые, как считается, подпадают под это определение. Согласно вышеописанному соединению, одобренное для стандартного лечения, также может включать любой один или более агонистов TPO-R (например, ромиплостим, элтромбопаг и аватромбопаг), циклоспорин, азатиоприн, фостаматиниб, ритуксимаб и алемтузумаб. Будет понятно, что по мере развития науки к этому определению будут добавляться новые соединения.

В некоторых вариантах осуществления термин "соединение, одобренное для стандартного лечения", используемый в настоящем описании, исключает любое из вышеуказанных соединений, которые обычно считаются эффективными при лечении ИТР, включая, например, любой один или более из кортикостероидов, IVIg, анти-D, агонистов TPO-R (например, ромиплостим, элтромбопаг и аватромбопаг), циклоспорин, азатиоприн, фостаматиниб, ритуксимаб и/или алемтузумаб.

В некоторых вариантах осуществления соединение, одобренное для стандартного лечения, исключает IVIg. В некоторых вариантах осуществления соединение, одобренное для стандартного лечения, исключает анти-D. В некоторых вариантах осуществления соединение, одобренное для стандартного лечения, исключает как IVIg, так и анти-D.

Используемые в настоящем описании термины "лечить" и "лечение" относятся к терапевтическим или профилактическим мерам, описанным в настоящем документе. Способы "лечения" включают введе-

ние пациенту эффективного количества агента для предотвращения, лечения, отсрочки, уменьшения тяжести или облегчения одного или более симптомов заболевания или расстройства или рецидивирующего заболевания или расстройства у пациента или для того, чтобы продлить выживаемость пациента сверх ожидаемой в отсутствие такого лечения.

Используемый в настоящем описании термин "пациент" относится к млекопитающему. В некоторых вариантах осуществления пациентом является человек. В некоторых вариантах осуществления пациент-человек представляет собой взрослого человека в возрасте по меньшей мере 18 лет. В некоторых вариантах осуществления возраст пациента-человека составляет по меньшей мере 12 лет, но менее чем 18 лет. В некоторых вариантах осуществления пациенту-человеку менее чем 12 лет. В некоторых вариантах осуществления пациент является приматом, отличным от человека.

Используемый в настоящем описании термин "FcRn" относится к неонатальному рецептору FcRn. В некоторых вариантах осуществления FcRn представляет собой FcRn человека (hFcRn). FcRn человека хорошо известен, включая его аминокислотную последовательность, например, GenBank, No доступа NP_004098, кодируемый геном FCGRT, как указано в GenBank, No доступа NM-004017.

Используемый в настоящем описании термин "антагонист FcRn" относится к любому агенту, который специфически связывается с FcRn и ингибирует связывание иммуноглобулина с FcRn. В некоторых вариантах осуществления антагонист FcRn представляет собой полноразмерное антитело IgG (например, розаноликсизумаб). В некоторых вариантах осуществления антагонист FcRn представляет собой фрагмент антитела IgG. В некоторых вариантах осуществления антагонист FcRn представляет собой Fc-фрагмент антитела IgG. В некоторых вариантах осуществления антагонист FcRn представляет собой эфгартигимод (ARGX-113). В данном контексте эфгартигимод, также известный как ARGX-113, представляет собой выделенный антагонист FcRn, при этом антагонист FcRn состоит из варианта Fc-области, состоящего из двух Fc-доменов, которые образуют гомодимер, где аминокислотная последовательность каждого из Fc-доменов состоит из SEQ ID NO: 1. В некоторых вариантах осуществления антагонист FcRn состоит из варианта Fc-области, состоящего из двух Fc-доменов, которые образуют гомодимер, где аминокислотная последовательность каждого из Fc-доменов состоит из SEQ ID NO: 2. В некоторых вариантах осуществления антагонист FcRn состоит из варианта Fc-области, состоящей из двух Fc-доменов, которые образуют гомодимер, при этом аминокислотная последовательность каждого из Fc-доменов состоит из SEQ ID NO: 3. В некоторых вариантах осуществления антагонист FcRn представляет собой аффитело, специфичное для человеческого FcRn, или слитый белок, содержащий аффитело и альбумин-связывающий домен (ABD). В некоторых вариантах осуществления аффитело, специфичное для FcRn человека, имеет аминокислотную последовательность, представленную в SEQ ID NO: 4.

Используемый в настоящем описании термин "антитело" относится к молекулам иммуноглобулина, содержащим четыре полипептидных цепи, две тяжелые (H) цепи и две легкие (L) цепи, соединенные дисульфидными связями, а также к их мультимерам (например, IgM). Каждая тяжелая цепь включает вариабельную область тяжелой цепи (сокращенно VH) и константную область тяжелой цепи. Константная область тяжелой цепи содержит три домена: CH1, CH2 и CH3. Каждая легкая цепь содержит вариабельную область легкой цепи (сокращенно VL) и константную область легкой цепи. Константная область легкой цепи содержит один домен (CL). Области VH и VL могут быть далее подразделены на области гипервариабельности, называемые областями, определяющими комплементарность (CDR), с вкраплениями областей, которые являются более консервативными, называемыми каркасными областями (FR).

Используемый в настоящем описании термин "Fc-область" относится к части нативного иммуноглобулина, например, IgG, образованной Fc-доменами двух его тяжелых цепей. Нативная Fc-область является гомодимерной.

В контексте настоящего описания термин "Fc-домен" обычно относится к части тяжелой цепи однократно иммуноглобулина, начинающейся в шарнирной области непосредственно перед сайтом расщепления папаином и заканчивающейся на C-конце антитела. В контексте эфгартигимода (ARGX-113) Fc-домен имеет аминокислотную последовательность, представленную в SEQ ID NO: 1.

Используемый в настоящем описании термин "положение EU" относится к положению аминокислоты в соглашении о нумерации EU для Fc-области, описанной у Edelman, G.M. et al., Proc. Natl. Acad. Sci USA, 63: 78-85 (1969) и Kabat et al., в "Sequences of Proteins of Immunological Interest", U.S. Dept. Health and Human Services, 5th edition, 1991.

Способы по изобретению.

В самом широком аспекте настоящее изобретение относится к способу лечения пациента-человека, у которого диагностирована иммунная тромбоцитопения (ИТП), причем способ включает введение пациенту одной или более доз антагониста FcRn. В некоторых вариантах осуществления антагонистом FcRn является эфгартигимод (ARGX-113). Настоящее изобретение также относится к антагонисту FcRn для применения в способе лечения иммунной тромбоцитопении (ИТП) у пациента, причем этот способ включает введение пациенту одной или более доз антагониста FcRn. В некоторых вариантах осуществления антагонист FcRn представляет собой антагонист FcRn человека (hFcRn).

Таким образом, в некоторых вариантах осуществления настоящее изобретение относится к способу лечения пациента-человека, у которого диагностирована иммунная тромбоцитопения (ИТП), причем спо-

соб включает введение пациенту одной или более доз антагониста FcRn, причем антагонист FcRn состоит из варианта Fc-области, состоящего из двух Fc-доменов, которые образуют гомодимер, причем аминокислотная последовательность каждого из Fc-доменов состоит из SEQ ID NO: 1.

В некоторых вариантах осуществления настоящее изобретение относится к способу лечения пациента-человека, у которого диагностирована иммунная тромбоцитопения (ИТП), причем способ включает введение пациенту одной или более доз антагониста FcRn, причем антагонист FcRn состоит из варианта Fc-области, состоящего из двух Fc-доменов, которые образуют гомодимер, причем аминокислотная последовательность каждого из Fc-доменов состоит из SEQ ID NO: 2.

В некоторых вариантах осуществления настоящее изобретение относится к способу лечения пациента-человека, у которого диагностирована иммунная тромбоцитопения (ИТП), причем способ включает введение пациенту одной или более доз антагониста FcRn, причем антагонист FcRn состоит из варианта Fc-области, состоящего из двух Fc-доменов, которые образуют гомодимер, причем аминокислотная последовательность каждого из Fc-доменов состоит из SEQ ID NO: 3.

В некоторых вариантах осуществления способ включает введение пациенту одной или более доз антагониста FcRn в комбинации со стандартным лечением ИТП. В этом контексте, в некоторых вариантах осуществления стандартное лечение ИТП, в частности, может представлять собой выжидательный подход к лечению ИТП, то есть наблюдение за пациентом без введения пациенту одной или более доз по меньшей мере одного соединения, одобренного для стандартного лечения ИТП. В некоторых вариантах осуществления антагонист FcRn представляет собой эфгартигимод (ARGX-113).

В некоторых вариантах осуществления настоящее изобретение относится к способу лечения пациента-человека, у которого диагностирована иммунная тромбоцитопения (ИТП), причем способ включает введение пациенту одной или более доз антагониста FcRn и одной или более доз по меньшей мере одного соединения, одобренного для стандартного лечения. В некоторых вариантах осуществления настоящее изобретение относится к антагонисту FcRn для использования в способе лечения иммунной тромбоцитопении (ИТП) у пациента, где способ включает введение пациенту одной или более доз антагониста FcRn в комбинации по меньшей мере с одним соединением, одобренным для стандартного лечения ИТП. В некоторых вариантах осуществления антагонист FcRn представляет собой эфгартигимод (ARGX-113).

В некоторых вариантах осуществления способы по настоящему изобретению включают введение антагониста FcRn без одновременного введения одной или более доз по меньшей мере одного соединения, одобренного для стандартного лечения ИТП.

В некоторых вариантах осуществления способы по настоящему изобретению включают введение антагониста FcRn и одновременное введение стабильной схемы дозирования одной или более доз по меньшей мере одного соединения, одобренного для стандартного лечения ИТП.

В некоторых вариантах осуществления способы по настоящему изобретению включают введение антагониста FcRn и одновременное применение схемы постепенного снижения дозирования одной или более доз по меньшей мере одного соединения, одобренного для стандартного лечения ИТП. В некоторых вариантах осуществления способы по настоящему изобретению включают введение антагониста FcRn и одновременное введение схемы постепенного снижения дозирования по меньшей мере одного соединения, одобренного для стандартного лечения ИТП.

В некоторых вариантах осуществления способы по настоящему изобретению включают введение антагониста FcRn и одновременное прекращение схемы введения одной или более доз по меньшей мере одного соединения, одобренного для стандартного лечения ИТП. В некоторых вариантах осуществления способы по настоящему изобретению включают введение антагониста FcRn и одновременное прекращение схемы введения по меньшей мере одного соединения, одобренного для стандартного лечения ИТП.

В некоторых вариантах осуществления пациент страдает хронической ИТП. В других вариантах осуществления пациент страдает персистирующей ИТП. Еще в других вариантах осуществления у пациента впервые диагностирован ИТП. Антагонист FcRn может представлять собой низкомолекулярное соединение, антитело, фрагмент антитела, аффитело или нанотело, которое специфически связывается с человеческим FcRn (hFcRn). В некоторых вариантах осуществления антагонист FcRn представляет собой антитело или фрагмент антитела, содержащий одну или более CDR, которые специфически связываются с hFcRn. Примеры включают полноразмерные моноклональные антитела, такие как розаноликсизумаб (UCB-7665; UCB), DX-2504 (Dyax/Shire), DX-2507 (Dyax/Shire), HL161 (HanAll Biopharma Co., Ltd.), M281 (Momenta Pharmaceuticals) и SYNT001 (Syntimmune); и фрагменты моноклональных антител, включая FnAb-8 (Шанхайский университет Цзяо). См., например, WO 2009/131702; WO 2014/019727; WO 2014/204280; WO 2016/123521; WO 2016/183352; и WO 2017/121330. Что касается аффител, см., например, Seijsing J et al., *Sci Rep* 8: 5141 (2018). Относительно нанотел см., например, Andersen JT et al., *Sci Rep* 3: 1118 (2013).

В предпочтительном варианте осуществления антагонист FcRn представляет собой Fc-область человека, которая была сконструирована для модификации ее аффинности к hFcRn. Примеры включают эфгартигимод (ARGX-113), который представляет собой выделенную Fc-область человеческого антитела IgG1, сконструированную для повышения аффинности hFcRn с помощью следующих мутаций: M252Y, S254T, T256E, H433K и N434F (нумерация EU). Мутации представляют собой так называемые мутации

"Abdeg", которые приводят к усилению связывания Fc-FcRn как при pH 6 (подкисленное эндосомное pH), так и при pH 7,4 (внеклеточное pH). Мутация Abdeg блокирует связывание циркулирующего IgG с FcRn и ускоряет клиренс IgG за счет лизосомной деградации. См., например, WO 2006/130834 и WO 2015/100289.

В некоторых вариантах осуществления антагонист FcRn состоит из варианта Fc-области, состоящего из двух Fc-доменов, которые образуют гомодимер, причем аминокислотная последовательность каждого из Fc-доменов состоит из SEQ ID NO: 1.

В некоторых вариантах осуществления антагонист FcRn состоит из варианта Fc-области, состоящего из двух Fc-доменов, которые образуют гомодимер, при этом аминокислотная последовательность каждого из Fc-доменов состоит из SEQ ID NO: 2.

В некоторых вариантах осуществления антагонист FcRn состоит из варианта Fc-области, состоящего из двух Fc-доменов, которые образуют гомодимер, при этом аминокислотная последовательность каждого из Fc-доменов состоит из SEQ ID NO: 3.

Учитывая важную роль рецептора FcRn в гомеостазе IgG, подавление этой функции FcRn, достигаемая эфгартигимодом, приводит к быстрой деградации эндогенных IgG, которые, как ожидается, будут включать аутоантитела при аутоиммунных заболеваниях, вызванных IgG. Эта концепция была подтверждена в различных моделях болезней мышей вместе с исследованиями фармакокинетики/фармакодинамики (PK/PD) на яванских макаках. Challa DKet al., MAbs. 5 (5): 655-9 (2013). См. также US 2015/0218239.

На мышинных моделях заболевания ревматоидным артритом и рассеянным склерозом *in vivo* наблюдалось явное улучшение оценки заболевания после лечения с помощью молекулы, подвергнутой воздействию Abdeg. Это улучшение сопровождалось системным снижением уровня аутоантител. Patel DA et al., J. Immunol. 187: 1015-22 (2011).

Фармакокинетические и фармакодинамические (PD) исследования на яванских макаках подтвердили свойства эфгартигимода в отношении его свойства выведения антител на соответствующей модели на животных. Однократная инфузия эфгартигимода приводила к снижению эндогенного IgG до 55% без изменения концентрации сывороточного альбумина, а также уровней IgM или IgA. Было доказано, что этот эффект PD был более мощным, чем IVIg, который считается терапией SoC при ИТР, как по скорости начала, так и по глубине эффекта PD. Повторное введение может улучшить эффект PD до максимального снижения уровня IgG на 75%.

Как упомянуто выше, эфгартигимод представляет собой вариант Fc-области, состоящий из двух Fc-доменов, которые образуют гомодимер, причем аминокислотная последовательность каждого из Fc-доменов представлена в SEQ ID NO: 1.

DKTHTCPPCPAPELLGGPSVFLFPPKPKDTLYITREPEVTCVVVDVSHEDPEVKFN
WYVDGVEVHNAKTKPREEQYNSTYRVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKALPAPIE
KTISKAKGQPREPQVYTLPPSRDELTKNQVSLTCLVKGFYPSDIAVEWESNGQPENNYK
TTPPVLDSGSFFLYSKLTVDKSRWQQGNVFCFSVMHEALKFHYTQKSLSLSPG (SEQ
ID NO: 1)

В некоторых вариантах осуществления Fc-домены варианта Fc-области эфгартигимода содержат N-связанный гликан, содержащий бисектирующий GlcNAc (N-ацетилглюкозамин) в положении EU 297 Fc-доменов.

Близкородственный вариант Fc-области состоит из двух Fc-доменов, которые образуют гомодимер, где аминокислотная последовательность каждого из Fc-доменов представлена в SEQ ID NO: 2.

DKTHTCPPCPAPELLGGPSVFLFPPKPKDTLYITREPEVTCVVVDVSHEDPEVKFN
WYVDGVEVHNAKTKPREEQYNSTYRVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKALPAPIE
KTISKAKGQPREPQVYTLPPSRDELTKNQVSLTCLVKGFYPSDIAVEWESNGQPENNYK
TTPPVLDSGSFFLYSKLTVDKSRWQQGNVFCFSVMHEALKFHYTQKSLSLSPGK (SEQ
ID NO: 2)

Другой близкородственный вариант Fc-области состоит из двух Fc-доменов, которые образуют гомодимер, где аминокислотная последовательность каждого из Fc-доменов представлена в SEQ ID NO: 3.

DKTHTCPPCPAPELLGGPSVFLFPPKPKDTLYITREPEVTCVVVDVSHEDPEVKFN
WYVDGVEVHNAKTKPREEQYNSTYRVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKALPAPIE
KTISKAKGQPREPQVYTLPPSRDELTKNQVSLTCLVKGFYPSDIAVEWESNGQPENNYK
TTPPVLDSGSFFLYSKLTVDKSRWQQGNVFCFSVMHEALKFHYTQKSLSLSPDSNLWN
(SEQ ID NO: 3)

Принято указывать дозировку фармацевтически активных соединений в пересчете на массу соединения, например в мг, вводимую на кг массы тела человека. Доступные антагонисты hFcRn имеют широкий диапазон молекулярных масс. Например, молекулярная масса розаноликсизумаба составляет при-

мерно 150 кДа; а эфгартигимода составляет примерно 54 кДа. Механизм действия находится на молекулярном уровне, что делает более значимым выражение дозировки в наномолях на кг массы тела (нмоль/кг). В любом случае, при желании специалист может легко преобразовать нмоль/кг, как используется в настоящем описании, в мг/кг.

В некоторых вариантах осуществления антагонист hFcRn вводят в одной или более дозах от примерно 10 нмоль/кг до примерно 1000 нмоль/кг. В общем, клиницист стремится выбрать максимально возможную дозу, не вызывающую чрезмерных побочных эффектов у пациента. Было обнаружено, что розаноликсизумаб предпочтительно вводить в дозах в диапазоне от примерно 20 нмоль/кг до примерно 50 нмоль/кг (т. е. от примерно 3 мг/кг до примерно 7,5 мг/кг). Было обнаружено, что эфгартигимод имеет хороший профиль безопасности и может вводиться пациенту-человеку в дозах от примерно 50 нмоль/кг до примерно 300 нмоль/кг (т.е. от примерно 2,7 мг/кг до примерно 16,2 мг/кг), предпочтительно от примерно 90 нмоль/кг до примерно 200 нмоль/кг (т. е. от примерно 4,9 мг/кг до примерно 10,8 мг/кг).

В некоторых вариантах осуществления у пациента впервые диагностирована ИТР. В некоторых вариантах осуществления у пациента имеется персистирующая ИТР. В некоторых вариантах осуществления у пациента имеется хроническая ИТР.

В некоторых вариантах осуществления изобретения у пациента до лечения в соответствии со способом по изобретению количество тромбоцитов составляет $<100 \times 10^9/\text{л}$. В некоторых вариантах осуществления изобретения у пациента до лечения в соответствии со способом по изобретению количество тромбоцитов составляет $\leq 50 \times 10^9/\text{л}$. В некоторых вариантах осуществления у пациента до лечения в соответствии со способом по настоящему изобретению количество тромбоцитов составляет $\leq 30 \times 10^9/\text{л}$. В некоторых вариантах осуществления у пациента до лечения в соответствии со способом по изобретению количество тромбоцитов составляет $\leq 20 \times 10^9/\text{л}$. В некоторых вариантах осуществления у пациента до лечения в соответствии со способом по настоящему изобретению количество тромбоцитов составляет $\leq 10 \times 10^9/\text{л}$.

В некоторых вариантах осуществления пациент имеет количество тромбоцитов $<100 \times 10^9/\text{л}$ при стандартном лечении с использованием по меньшей мере одного соединения, одобренного для стандартного лечения ИТР, до лечения в соответствии со способом по настоящему изобретению. В некоторых вариантах осуществления пациент имеет количество тромбоцитов $\leq 50 \times 10^9/\text{л}$ при стандартном лечении с использованием по меньшей мере одного соединения, одобренного для стандартного лечения ИТР, до лечения в соответствии со способом по настоящему изобретению. В некоторых вариантах осуществления пациент имеет количество тромбоцитов $\leq 30 \times 10^9/\text{л}$ при стандартном лечении с использованием по меньшей мере одного соединения, одобренного для стандартного лечения ИТР, до лечения в соответствии со способом по настоящему изобретению. В некоторых вариантах осуществления пациент имеет количество тромбоцитов $\leq 20 \times 10^9/\text{л}$ при стандартном лечении с использованием по меньшей мере одного соединения, одобренного для стандартного лечения ИТР, до лечения в соответствии со способом по настоящему изобретению. В некоторых вариантах осуществления пациент имеет количество тромбоцитов $\leq 10 \times 10^9/\text{л}$ при стандартном лечении с использованием по меньшей мере одного соединения, одобренного для стандартного лечения ИТР, до лечения в соответствии со способом по настоящему изобретению.

В некоторых вариантах осуществления у пациента, которого лечат в соответствии со способом по настоящему изобретению, имеется ИТР без клинических признаков кровотечения. В некоторых вариантах осуществления у пациента, которого лечат в соответствии со способом по настоящему изобретению, имеется ИТР без клинических признаков кровотечения.

Согласно некоторым вариантам осуществления настоящего изобретения пациенту-человеку вводят только эффективное количество антагониста hFcRn, то есть не вместе с введением какого-либо соединения или соединений, одобренных для стандартного лечения ИТР. Например, пациенту, имеющему ИТР с количеством тромбоцитов $>30 \times 10^9/\text{л}$ и/или без признаков кровотечения, может быть введено эффективное количество антагониста hFcRn для лечения ИТР. В соответствии с такими вариантами осуществления способ включает введение пациенту одной или более доз антагониста человеческого FcRn (hFcRn) во время выжидательной терапии с использованием одобренного стандартного лечения ИТР. В некоторых вариантах осуществления антагонист FcRn представляет собой эфгартигимод (ARGX-113).

Согласно некоторым другим вариантам осуществления настоящего изобретения пациенту-человеку вводят по меньшей мере одно соединение, одобренное для стандартного лечения ИТР, в дополнение к антагонисту hFcRn. Антагонист hFcRn и по меньшей мере одно соединение, одобренное для стандартного лечения, можно вводить совместно или раздельно. Их можно вводить вместе по времени или их введение может быть поэтапным. Когда их вводят раздельно, в некоторых вариантах осуществления антагонист hFcRn вводят до соединения или соединений, одобренных для стандартного лечения ИТР. Когда их вводят по отдельности, в некоторых вариантах осуществления соединение или соединения, одобренные для стандартного лечения ИТР, вводятся до антагониста hFcRn. Антагонист hFcRn и по меньшей мере одно соединение, одобренное для стандартного лечения, можно вводить одним и тем же или разными путями введения.

В некоторых вариантах осуществления соединение, одобренное для стандартного лечения ИТР, мо-

жет включать кортикостероид, такой как преднизон для перорального или внутривенного введения, метилпреднизон, дексаметазон и их комбинации. В некоторых вариантах осуществления соединение, одобренное для стандартного лечения ИТР, может состоять из кортикостероидов, таких как преднизон для перорального или внутривенного введения, метилпреднизон, дексаметазон и их комбинации. В некоторых вариантах осуществления соединение, одобренное для стандартного лечения ИТР, может исключать кортикостероид, такой как преднизон для перорального или внутривенного введения, метилпреднизон, дексаметазон и их комбинации.

В некоторых вариантах осуществления соединение, одобренное для стандартного лечения ИТР, может содержать IVIg или анти-D. В некоторых вариантах осуществления соединение, одобренное для стандартного лечения ИТР, может состоять из IVIg. В некоторых вариантах осуществления соединение, одобренное для стандартного лечения ИТР, может состоять из анти-D. В некоторых вариантах осуществления соединение, одобренное для стандартного лечения ИТР, может исключать IVIg. В некоторых вариантах осуществления соединение, одобренное для стандартного лечения ИТР, может исключать анти-D. В некоторых вариантах осуществления соединения, одобренного для стандартного лечения ИТР, может исключать как IVIg, так и анти-D.

В некоторых вариантах осуществления соединения, одобренного для стандартного лечения ИТР, может включать циклоспорин. В некоторых вариантах осуществления соединения, одобренного для стандартного лечения ИТР, может состоять из циклоспорина. В некоторых вариантах осуществления соединения, одобренного для стандартного лечения ИТР, может исключать циклоспорин.

В некоторых вариантах осуществления соединения, одобренного для стандартного лечения ИТР, может включать дапсон. В некоторых вариантах осуществления соединения, одобренного для стандартного лечения ИТР, может состоять из дапсона. В некоторых вариантах осуществления соединения, одобренного для стандартного лечения ИТР, может исключать дапсон.

В некоторых вариантах осуществления соединения, одобренного для стандартного лечения ИТР, может включать азатиоприн. В некоторых вариантах осуществления соединения, одобренного для стандартного лечения ИТР, может состоять из азатиоприна. В некоторых вариантах осуществления соединения, одобренного для стандартного лечения ИТР, может исключать азатиоприн.

В некоторых вариантах осуществления соединения, одобренного для стандартного лечения ИТР, может включать ритуксимаб. В некоторых вариантах осуществления соединения, одобренного для стандартного лечения ИТР, может состоять из ритуксимаба. В некоторых вариантах осуществления соединения, одобренного для стандартного лечения ИТР, может исключать ритуксимаб.

В некоторых вариантах осуществления соединения, одобренного для стандартного лечения ИТР, может включать алемтузумаб. В некоторых вариантах осуществления соединения, одобренного для стандартного лечения ИТР, может состоять из алемтузумаба. В некоторых вариантах осуществления соединения, одобренного для стандартного лечения ИТР, может исключать алемтузумаб.

В некоторых вариантах осуществления соединения, одобренного для стандартного лечения ИТР, может включать фостаматиниб. В некоторых вариантах осуществления соединения, одобренного для стандартного лечения ИТР, может состоять из фостаматиниба. В некоторых вариантах осуществления соединения, одобренного для стандартного лечения ИТР, может исключать фостаматиниб.

В некоторых вариантах осуществления соединения, одобренного для стандартного лечения ИТР, может включать один или более агонистов ТПО-R, например ромиплостим, элтромбопаг и аватромбопаг. В некоторых вариантах осуществления соединения, одобренного для стандартного лечения ИТР, может состоять из одного или более агонистов ТРО-R, например ромиплостима, элтромбопага и аватромбопага. В некоторых вариантах осуществления соединения, одобренного для стандартного лечения ИТР, может исключать один или более агонистов ТРО-R, например ромиплостим, элтромбопаг и аватромбопаг.

В некоторых вариантах осуществления по меньшей мере одно соединение, одобренное для стандартного лечения ИТР, состоит из одного соединения. В некоторых вариантах осуществления по меньшей мере одно соединение, одобренное для стандартного лечения ИТР, состоит из двух соединений одного или разных классов. В некоторых вариантах осуществления по меньшей мере одно соединение, одобренное для стандартного лечения ИТР, состоит из трех соединений одного, двух или трех классов. В некоторых вариантах осуществления по меньшей мере одно соединение, одобренное для стандартного лечения ИТР, состоит из четырех или более соединений одного, двух, трех или четырех или более классов.

Типичные классы соединений, одобренных для стандартного лечения ИТР, включают (i) иммунодепрессивные агенты широкого спектра действия, такие как кортикостероиды, циклоспорин и азатиоприн; (ii) препараты природных иммуноглобулинов, такие как IVIg и анти-D; (iii) антиген-специфические моноклональные антитела, такие как ритуксимаб и алемтузумаб; (iv) агонисты ТРО-R, такие как элтромбопаг, ромиплостим и аватромбопаг; и (v) низкомолекулярные ингибиторы тирозинкиназы селезенки (Syk), такие как фостаматиниб (Tavalisse). Розаноликсизумаб в настоящее время проходит клинические испытания ИТР у взрослых людей.

Например, в некоторых вариантах осуществления способ включает введение пациенту одной или более доз антагониста hFcRn и одной или более доз кортикостероида.

В качестве другого примера, в некоторых вариантах осуществления способ включает введение па-

циенту одной или более доз антагониста hFcRn, одной или более доз кортикостероида и одной или более доз агониста TPO-R.

В вариантах осуществления, требующих применения более чем одного соединения, одобренного для стандартного лечения ИТР, два или более соединений, одобренных для стандартного лечения ИТР, можно вводить по одной или разным схемам. Кроме того, в вариантах осуществления, требующих применения более чем одного соединения, одобренного для стандартного лечения ИТР, два или более соединений, одобренных для стандартного лечения ИТР, можно вводить независимо по одной схеме, что и антагонист FcRn, или разным схемам. Кроме того, в вариантах осуществления, требующих более чем одного соединения, одобренного для стандартного лечения ИТР, два или более соединений, одобренных для стандартного лечения ИТР, можно вводить независимо в их исходных или различных количествах (например, уменьшенные количества) и по одной схеме, что и антагонист FcRn, или разным схемам.

Следует понимать, что можно ожидать, что некоторые из этих комбинаций будут более эффективными, чем другие. Например, считается, что кортикостероиды уменьшают выработку аутоантител, что дополняет действие антагониста hFcRn по удалению аутоантител из организма пациента. В соответствии с настоящим изобретением действительно оказалась полезной комбинация кортикостероидов и антагониста hFcRn.

С другой стороны, механизмы IVIg и антагониста hFcRn, как полагают, схожи, поскольку они оба связываются с FcRn и действуют как конкурентные ингибиторы FcRn-опосредованной рециркуляции IgG. Эффект IVIg может быть нарушен действием антагониста hFcRn, причем последний более эффективен.

Комбинированное введение в соответствии со способом по настоящему изобретению может принимать любую из множества форм. В одном из вариантов осуществления пациент-человек, у которого диагностирована ИТР, первоначально получает стандартное лечение, включающее введение по меньшей мере одного соединения, одобренного для стандартного лечения ИТР. Если это лечение не увеличивает или недостаточно увеличивает количество тромбоцитов у пациента, начинают введение антагониста hFcRn. В это время можно прекратить прием по меньшей мере одного соединения, одобренного для стандартного лечения ИТР. Альтернативно, в это время может быть продолжено введение по меньшей мере одного соединения, одобренного для стандартного лечения ИТР, но с уменьшенной скоростью введения (т.е. уменьшенным количеством и/или частотой). В еще одном варианте осуществления в это время введение по меньшей мере одного соединения, одобренного для стандартного лечения ИТР, может продолжаться без изменений, пока пациент получает антагонист hFcRn.

В некоторых вариантах осуществления антагонист FcRn вводят периодически и непрерывно, например, одну или более доз можно вводить каждые две, три, четыре, пять, шесть, семь или восемь или более недель. Время между такими повторными введениями может быть установлено по схеме или путем мониторинга клинических и/или лабораторных параметров, таких как наличие или отсутствие кровотечения и/или снижение количества тромбоцитов до заданного порогового уровня или ниже, например $10 \times 10^9/\text{л}$, $15 \times 10^9/\text{л}$, $20 \times 10^9/\text{л}$, $25 \times 10^9/\text{л}$ или $30 \times 10^9/\text{л}$.

В некоторых вариантах осуществления одну или более доз антагониста FcRn вводят каждые две недели. В некоторых вариантах осуществления одну или более доз антагониста FcRn вводят каждые три недели. В некоторых вариантах осуществления одну или более доз антагониста FcRn вводят каждые четыре недели. В некоторых вариантах осуществления одну или более доз антагониста FcRn вводят каждые пять недель. В некоторых вариантах осуществления одну или более доз антагониста FcRn вводят каждые шесть недель. В некоторых вариантах осуществления одну или более доз антагониста FcRn вводят каждые семь недель. В некоторых вариантах осуществления одну или более доз антагониста FcRn вводят каждые восемь или более недель.

В некоторых вариантах осуществления одну или более доз антагониста FcRn вводят каждые две недели после завершения начального периода лечения, включающего четыре введения антагониста FcRn в течение трех недель. В некоторых вариантах осуществления одну или более доз антагониста FcRn вводят каждые три недели после завершения начального периода лечения, включающего четыре введения антагониста FcRn в течение трех недель. В некоторых вариантах осуществления одну или более доз антагониста FcRn вводят каждые четыре недели после завершения начального периода лечения, включающего четыре введения антагониста FcRn в течение трех недель. В некоторых вариантах осуществления одну или более доз антагониста FcRn вводят каждые пять недель после завершения начального периода лечения, включающего четыре введения антагониста FcRn в течение трех недель. В некоторых вариантах осуществления одну или более доз антагониста FcRn вводят каждые шесть недель после завершения начального периода лечения, включающего четыре введения антагониста FcRn в течение трех недель. В некоторых вариантах осуществления одну или более доз антагониста FcRn вводят каждые семь недель после завершения начального периода лечения, включающего четыре введения антагониста FcRn в течение трех недель. В некоторых вариантах осуществления одну или более доз антагониста FcRn вводят каждые восемь или более недель после завершения начального периода лечения, включающего четыре введения антагониста FcRn в течение трех недель.

В некоторых вариантах осуществления введение антагониста hFcRn и по меньшей мере одного со-

единения, одобренного для стандартного лечения ИТР, может быть одновременным или поэтапным. Альтернативно, введение по меньшей мере одного соединения, одобренного для стандартного лечения ИТР, может быть снижено после начала введения антагониста hFcRn. Другие перестановки будут очевидны специалисту. Как правило, будет контролироваться количество тромбоцитов у пациента, что позволяет подобрать индивидуальную схему лечения.

Было обнаружено, что комбинированное введение антагониста hFcRn и агониста TPO-R в соответствии с настоящим изобретением эффективно в увеличении количества тромбоцитов у людей, у которых диагностирован ИТР. Не желая ограничиваться теорией, авторы настоящего изобретения полагают, что это результат того факта, что способы действия этих агентов совершенно разные.

Антагонист FcRn можно вводить любым подходящим путем или путями введения. В некоторых вариантах осуществления антагонист FcRn вводят внутривенно. В некоторых вариантах осуществления антагонист FcRn вводят внутривенно. В некоторых вариантах осуществления антагонист FcRn вводят подкожно.

Например, эфгартигимод (ARGX-113) можно вводить любым подходящим путем или путями введения. В некоторых вариантах осуществления антагонист FcRn вводят внутривенно. В некоторых вариантах осуществления антагонист FcRn вводят внутривенно. В некоторых вариантах осуществления антагонист FcRn вводят подкожно.

Для подкожного введения в некоторых вариантах осуществления антагонист FcRn представляет собой водный состав, содержащий примерно 100-200 мг/мл эфгартигимода (ARGX-113) в 20 мМ гистидин/гистидин HCl, 60 мМ сахарозу, 100 мМ NaCl и 0,02-0,04% мас./об. полисорбат 20 или полисорбат 80, pH 6, где ARGX-113 представляет собой выделенный антагонист FcRn, состоящий из варианта Fc-области, где указанный вариант Fc-области состоит из двух Fc-доменов, которые образуют гомодимер, при этом аминокислотная последовательность каждого из Fc-доменов состоит из SEQ ID NO: 1.

Для подкожного введения в некоторых вариантах осуществления антагонист FcRn представляет собой водный состав, содержащий 150 мг/мл эфгартигимода (ARGX-113) в 20 мМ гистидин/гистидин HCl, 60 мМ сахарозу, 100 мМ NaCl и 0,04% мас./об. полисорбата 20, pH 6.

Для подкожного введения в некоторых вариантах осуществления антагонист FcRn представляет собой водный состав, содержащий 175 мг/мл эфгартигимода (ARGX-113) в 20 мМ гистидин/гистидин HCl, 60 мМ сахарозу, 100 мМ NaCl и 0,04% мас./об. полисорбат 20, pH 6.

Для подкожного введения в некоторых вариантах осуществления антагонист FcRn представляет собой водный состав, содержащий воду, 200 мг/мл эфгартигимода (ARGX-113) в 20 мМ гистидин/гистидин HCl, 60 мМ сахарозу, 100 мМ NaCl и 0,04% мас./об. полисорбат 20, pH 6.

Для подкожного введения в некоторых вариантах осуществления антагонист FcRn представляет собой водный состав, содержащий примерно 100-200 мг/мл эфгартигимода (ARGX-113) в 20 мМ гистидин/гистидин HCl, 60 мМ сахарозу, 100 мМ NaCl, 10 мМ L-метионин, и 0,02% -0,04% мас./об. полисорбат 20 или полисорбат 80, pH 6.

Для подкожного введения в некоторых вариантах осуществления антагонист FcRn представляет собой водный состав, содержащий 165 мг/мл эфгартигимода (ARGX-113) в 20 мМ гистидин/гистидин HCl, 60 мМ сахарозу, 100 мМ NaCl, 10 мМ L-метионин и 0,04% мас./об. полисорбат 20, pH 6.

Для подкожного введения в некоторых вариантах осуществления антагонист FcRn представляет собой водный состав, содержащий 175 мг/мл эфгартигимода (ARGX-113) в 20 мМ гистидин/гистидин HCl, 60 мМ сахарозу, 100 мМ NaCl, 10 мМ L-метионин и 0,03% мас./об. полисорбат 20, pH 6.

Для подкожного введения в некоторых вариантах осуществления антагонист FcRn представляет собой водный состав, содержащий 165 мг/мл эфгартигимода (ARGX-113) в 20 мМ гистидин/гистидин HCl, 60 мМ сахарозу, 100 мМ NaCl, 10 мМ L-метионин и 0,04% мас./об. полисорбат 20, pH 6.

Для подкожного введения в некоторых вариантах осуществления антагонист FcRn представляет собой водный состав, содержащий примерно 100-200 мг/мл эфгартигимода (ARGX-113) в 50 мМ гистидин/гистидин HCl, 60 мМ сахарозу, 100 мМ аргинин HCl и 0,02% -0,04. % мас./об. полисорбат 20 или полисорбат 80, pH 6.

Для подкожного введения в некоторых вариантах осуществления антагонист FcRn представляет собой водный состав, содержащий примерно 100-200 мг/мл эфгартигимода (ARGX-113) в 20 мМ гистидин/гистидин HCl, 60 мМ сахарозу, 100 мМ аргинин HCl, 10 мМ L-метионин и 0,02% -0,04% мас./об. полисорбат 20 или полисорбат 80, pH 6.

Для подкожного введения в некоторых вариантах осуществления антагонист FcRn представляет собой водный состав, содержащий 175 мг/мл эфгартигимода (ARGX-113) в 20 мМ гистидин/гистидин HCl, 60 мМ сахарозу, 100 мМ аргинин HCl, 10 мМ L-метионин и 0,03% мас./об. полисорбат 20, pH 6.

Для подкожного введения в некоторых вариантах осуществления антагонист FcRn представляет собой водный состав, содержащий 200 мг/мл эфгартигимода (ARGX-113) в 20 мМ гистидин/гистидин HCl, 60 мМ сахарозу, 100 мМ аргинин HCl, 10 мМ L-метионин и 0,03% мас./об. полисорбат 20, pH 6.

Считается, что аутоантитела к тромбоцитам отрицательно влияют на количество тромбоцитов по меньшей мере двумя способами. Houwerzijl EJ, Blood 103: 500-506 (2004); Kuter DJ et al., Hematol Oncol Clin North Am 23: 1193-1211 (2009). Считается, что такие антитела связываются с мегакариоцитами, что

приводит к их апоптозу. В результате меньше мегакариоцитов, способных производить тромбоциты. Во втором способе действия такие аутоантитела связываются с вновь образованными тромбоцитами. Эти тромбоциты, связанные аутоантителами, удаляются селезенкой. Уровни ТРО в плазме регулируются связыванием ТРО с циркулирующими тромбоцитами, что приводит к его удалению из кровотока и последующей деградаци. Stasi R et al., *Blood Rev* 24 (4-5): 179-90 (2010). В результате аутоантитела вызывают дефицит ТРО.

Удаляя аутоантитела из кровотока, антагонист hFcRn увеличивает доступный ТРО. Агонист ТРО-R делает доступный ТРО более эффективным. Таким образом, введение антагониста hFcRn усиливает или амплифицирует эффект агониста ТРО-R и наоборот.

Соответственно, в некоторых вариантах осуществления способ лечения включает введение агониста ТРО-R и антагониста hFcRn. В настоящее время предпочтительными агонистами ТРО-R являются элтромбопаг, ромиплостим и аватромбопаг.

Элтромбопаг (например, PROMACTA®, Novartis) представляет собой низкомолекулярное соединение (MW ок. 442 Да), и считается, что на его фармакокинетику не влияет совместное введение антагониста hFcRn.

Подобно элтромбопагу, аватромбопаг (например, DOPTELET®, Dova Pharmaceuticals) представляет собой низкомолекулярное соединение (MW ок. 650 Да), и считается, что на его фармакокинетику не влияет совместное введение антагониста hFcRn.

Ромиплостим (например, NPLATE®, Amgen) представляет собой слитую молекулу, содержащую Fc-домен для улучшенного периода полужизни. Эффекту Fc-домена противодействует антагонист hFcRn. Для совместного введения с антагонистом hFcRn молекула ромиплостима может быть модифицирована, например, путем исключения части домена Fc и сохранения части, связывающей ТРО-R. В результате получается молекула меньшего размера, которую легче производить и применять.

Примеры

Пример 1. Исследование токсичности одной дозы ARGX-113 на яванских макаках.

ARGX-113 вводили двухчасовой внутривенной инфузией яванским макакам в четырех дозах (10, 30, 50 и 100 мг/кг массы тела [b.w.]) и в контроле. Признаков местной непереносимости, связанных с ARGX-113, не было отмечено ни на одном из протестированных уровней доз. Не было отмечено никаких эффектов, связанных с ARGX-113, в отношении поведения, массы тела, потребления пищи, электрокардиографических параметров, функции кровообращения, гематологических параметров, типирования лимфоцитов, параметров мочи, офтальмологических и слуховых функций, а также массы органов любого из животных при любом уровне дозы. Кроме того, ни у одного из исследованных животных не было отмечено никаких макроскопических или микроскопических изменений в системных органах, в частности, не было отмечено гистопатологических изменений в печени обезьян при любом испытанном уровне дозы.

Введение ARGX-113 приводило к значительным изменениям биохимических параметров, которые не считались неблагоприятными по своей природе. Уменьшение сывороточных концентраций γ -глобулинов было отмечено во всех группах, получавших ARGX-113. Поскольку ARGX-113 увеличивает клиренс антител за счет связывания с FcRn-рецептором, снижение общего количества иммуноглобулинов (γ -глобулиновой фракции) не считалось побочным эффектом и должно рассматриваться как связанное с механизмом действия ARGX-113. Соответственно, уменьшение γ -глобулина привело к снижению общих глобулинов изотипа IgG и увеличению соотношения альбумин/глобулин. Однако не было отмечено такого снижения уровней IgM, IgA или альбумина по сравнению с контрольной группой.

На основании этих наблюдений уровень отсутствия наблюдаемых побочных эффектов (NOAEL) ARGX-113 составил 100 мг/кг м.т.

Пример 2. Исследование токсичности ARGX-113 при многократном введении на яванских макаках.

В одномесечном токсикологическом исследовании с повторной дозой на яванских макаках ARGX-113 вводили в трех дозах (3, 30 и 100 мг/кг). Десять животных, 5 самцов и 5 самок яванских макак обрабатывали каждым уровнем дозы, и они получали внутривенные инфузии ARGX-113 каждые 48 ч, всего 15 инфузий. ARGX-113 хорошо переносился во всех дозах всеми животными, что определялось клиническими признаками, массой тела, макроскопическим исследованием, гистопатологией, потреблением пищи, а также параметрами гематологии и биохимии сыворотки. Никаких макроскопических изменений, связанных с ARGX-113, не наблюдалось. Гистопатологическое исследование выявило изменения печени при дозах 100 мг/кг ARGX-113. Изменения печени включали цитоплазматические изменения и дегенерацию, а также диффузные смешанные воспалительные клеточные инфильтраты. В конце фазы восстановления без лечения у животных в группе, получавшей дозу 100 мг/кг, патологии печени не было. Никаких явных изменений, связанных с ARGX-113, не наблюдалось для групп с дозой 3 мг/кг или 30 мг/кг.

Таким образом, NOAEL в этом исследовании составил 30 мг/кг.

В 26-недельном исследовании хронической токсичности на яванских макаках ARGX-113 вводили путем повторных 30-минутных внутривенных инфузий 24 самцам и 24 самкам яванских макак. Обратимость любого эффекта оценивали после периода восстановления, составляющего по меньшей мере 8 не-

дель. ARGX-113 или носитель вводили один раз в неделю в течение 26 недель в дозах 0 (носитель), 10, 30 и 100 мг/кг.

Не наблюдалось влияния ARGX-113 на клинические признаки, массу тела, потребление пищи, ЭКГ, функции кровообращения, коагуляцию, статус мочевыделительной системы, офтальмологические и слуховые функции, относительную и абсолютную массу органов и отношение миелоидных клеток к эритроидным при любом уровне исследуемой дозы. Во время исследования ни одно животное не умерло преждевременно.

Никаких признаков местной непереносимости, связанных с ARGX-113, не было зарегистрировано ни у одного из обработанных животных.

Введение ARGX-113 приводило к значительным изменениям биохимических параметров, которые не считались неблагоприятными по своей природе, если следовать логике, аналогичной описанной в предыдущих исследованиях токсичности.

Типирование лимфоцитов не выявило связанных с ARGX-113 изменений в составе или степени активации исследуемых клеточных субпопуляций (NK-клетки, Т-хелперы, активированные Т-хелперные клетки, цитотоксические Т-клетки, активированные цитотоксические Т-клетки, незрелые Т-клетки и В-клетки). Связанных с ARGX-113 изменений гематологических показателей не наблюдалось.

Ни у одного из исследованных животных не было зарегистрировано макроскопических или микроскопических неблагоприятных изменений, связанных с тестируемым веществом.

Исходя из этих наблюдений, NOAEL ARGX-113 составил 100 мг/кг, которое вводили один раз в неделю путем 30-минутной внутривенной инфузии.

Пример 3. Исследование токсичности ARGX-113 многократных доз на крысах.

В одномесечном токсикологическом исследовании многократных доз на крысах ARGX-113 вводили в трех дозах (10, 30 и 100 мг/кг). Двадцать животных, десять самцов и десять самок, обрабатывали каждым уровнем дозы, и они получали внутривенную инъекцию ARGX-113 каждые 48 ч, всего 15 инфузий. ARGX-113 хорошо переносился во всех дозах всеми животными, что определялось клиническими признаками, массой тела, макроскопическим исследованием, гистопатологией, потреблением пищи, а также параметрами гематологии и биохимии сыворотки. Никаких макроскопических изменений, связанных с ARGX-113, не наблюдалось. Гистопатологическое исследование выявило у некоторых животных гистопатологическое поражение печени, связанное с тестируемым веществом, при дозах 100 мг/кг ARGX-113. Это поражение представляло собой гипертрофию/гиперплазию клеток Купфера, которая наблюдалась у животных обоих полов в группе, обработанной 100 мг/кг ARGX-113. В конце фазы восстановления без лечения у животных в группе, получавшей дозу 100 мг/кг, патологии печени не было. Никаких явных изменений, связанных с ARGX-113, не наблюдалось для групп с дозой 10 мг/кг или 30 мг/кг.

Таким образом, значение NOAEL в этом исследовании составило 30 мг/кг.

Пример 4. Фаза 1 клинических испытаний с эскалацией дозы эфгартигимода на здоровых людях.

В фазе 1 исследования с эскалацией дозы на здоровых людях после однократного внутривенного введения эфгартигимода (ARGX-113) в дозах 0,2, 2,0, 10, 25 и 50 мг/кг C_{max} эфгартигимода увеличивалась более чем пропорционально дозе около 0,2-10 мг/кг (с увеличением в 115 раз для увеличения дозы в 50 раз), а затем пропорционально общей дозе около 10-50 мг/кг (с увеличением в 5,6 раза для увеличения дозы в 5 раз). $AUC_{0-96ч}$ эфгартигимода увеличивалась больше, чем доза, пропорционально около 0,2-2,0 мг/кг (с увеличением в 16,6 раза для увеличения дозы в 10 раз). И $AUC_{0-96ч}$, и $AUC_{0-\infty}$ увеличивали общую дозу пропорционально около 2-50 мг/кг (с 23,5- и 25,1-кратным увеличением, соответственно, для 25-кратного увеличения дозы).

Во всех когортах среднее время достижения C_{max} составляло 2 ч (то есть конец инфузии). Период полувыведения эфгартигимода составлял примерно от 85,1 до 104 ч, от 2,0 до 50 мг/кг и примерно 140 часов в группе, получавшей дозу 0,2 мг/кг (однако, скорее всего, терминальная фаза еще не наступила).

Эфгартигимод не определялся в моче в течение периода 0-72 ч после однократного внутривенного введения эфгартигимода в дозах 0,2 и 2,0 мг/кг. При более высоких испытанных дозах выведение эфгартигимода с мочой было очень низким (<0,1%) и быстрым (от 55 до 100% в течение первых 12 ч).

В фазе исследования с многократным возрастанием дозы фармакокинетика (PK) эфгартигимода после первого введения во всех группах обработки соответствовала тому, что наблюдалось в фазе исследования с однократным увеличением дозы.

В целом, не наблюдалось накопления эфгартигимода после приема доз каждые 4 дня в течение 21 дня и введения каждые 7 дней в течение 22 дней со средними геометрическими значениями коэффициента накопления (Rac) в диапазоне от 0,814 до 1,26. Профили PK после последнего дня приема (т. е. после многократных введений) были аналогичны, как после первой дозы.

После однократного введения эфгартигимода снижение уровня общего IgG в сыворотке наблюдалось во всех группах доз по сравнению с пациентами, получавшими плацебо, за исключением самой низкой дозы (0,2 мг/кг). Среднее максимальное снижение (E_{max}) было самым высоким (от 53,1 до 62,8%), когда эфгартигимод давался в дозах от 10 до 50 мг/кг. Эффект доза/ответ проявился не только на уровне наблюдаемого снижения, но также и в течение продолжительности восстанавливающего эффекта, охва-

тывающего от 96 до 336 ч после введения дозы 2 мг/кг и от 48 ч до последнего времени сбора образца (т.е. через 672 ч после приема дозы) для доз от 10 до 50 мг/кг. Таким образом, более высокие дозы приводили к более устойчивому снижению общего IgG в сыворотке.

В целом, у разных подтипов IgG (1, 2, 3 и 4) уровень сыворотки был снижен в одинаковой степени, хотя и в более меньшей степени для подкласса 4.

После однократного приема эфгартигимода наблюдалось снижение уровня общего IgG по сравнению с плацебо. При обоих уровнях доз (10 и 25 мг/кг) это ингибирование усиливалось после многократного введения эфгартигимода.

После многократного введения эфгартигимода 10 мг/кг каждые 4 дня, 10 мг/кг каждые 7 дней или 25 мг/кг эфгартигимода каждые 7 дней соответствующее среднее значение E_{max} составляло от 69,4 до 77,5%. В целом, у разных подтипов IgG (1, 2, 3 и 4) уровень сыворотки был снижен в одинаковой степени, хотя и в более меньшей степени для подкласса 4.

Степень снижения общего уровня IgG в сыворотке существенно не различалась между тестируемыми дозами или схемами, что позволяет предположить, что максимальное снижение уровня общего IgG с помощью эфгартигимода уже было достигнуто при дозе 10 мг/кг каждые 7 дней. Это также отражалось на уровнях подкласса IgG, за исключением подкласса 2 IgG.

Можно было наблюдать корреляцию между общим системным воздействием эфгартигимода и фармакодинамическим (PD) эффектом с точки зрения снижения общих уровней IgG в сыворотке (площадь под кривой эффекта (AUEC)). Аналогичные результаты наблюдались для подклассов IgG (1, 2, 3 и 4).

Введение эфгартигимода не вызывало значимого снижения сывороточных уровней IgA, IgD, IgE и IgM.

Наиболее частыми нежелательными явлениями, возникающими в результате лечения (TEAE) после однократного приема эфгартигимода в дозах 0,2, 2,0, 10, 25 и 50 мг/кг или плацебо, были аномальное дифференциальное количество лейкоцитов (WBC), повышение С-реактивного белка (CRP), головная боль, головокружение и озноб.

Случаи повышения CRP считались умеренными по степени тяжести в группе с дозой 25 мг/кг эфгартигимода и легкой по степени тяжести в группе с дозой 50 мг/кг эфгартигимода. Озноб, связанный с ТЕАЕ, был умеренным у 1 пациента (50 мг/кг эфгартигимода). Все остальные зарегистрированные ТЕАЕ были легкими по степени тяжести.

Все явления аномального дифференциального количества лейкоцитов WBC, увеличения CRP, головной боли, головокружения и озноба исследователем считались связанными с исследуемым лекарственным средством только в группах с самой высокой дозой (т.е. 25 и 50 мг/кг). Сообщенные случаи аномального дифференциального количества лейкоцитов были связаны с иммунологическими лабораторными аномалиями в виде снижения уровней лимфоцитов CD8, CD3, CD56, CD4 и CD19.

После многократного приема 10 мг/кг каждые 4 дня наиболее частыми ТЕАЕ были диарея и ринофарингит. Наиболее часто встречающиеся ТЕАЕ у пациентов, получавших эфгартигимод в дозе 10 или 25 мг/кг каждые 7 дней, включали головную боль, чувство холода, озноба, усталости, сонливости, ринофарингита, боли в спине и боли в месте катетера. О ТЕАЕ, связанных с ощущением холода, боли в спине, озноба, усталости и сонливости, сообщалось только при самой высокой дозе (25 мг/кг каждые 7 дней). Исследователь считал головную боль связанной с исследуемым лекарственным средством у 3 пациентов (все 25 мг/кг каждые 7 дней), и у одного из этих пациентов головная боль была средней степени тяжести. Все явления холода, озноба и усталости исследователем считались легкими и относились к исследуемому лекарственному средству. Не было зарегистрировано заметных изменений субпопуляций лимфоцитов в группах с многократными дозами. Одно серьезное нежелательное явление (SAE) гипервентиляции наблюдалось в группе 25 мг/кг, введение каждые 7 дней, что было сочтено маловероятно связанным с исследуемым лекарственным средством. Следует отметить, что, по мнению исследователя, ни одно из ТЕАЕ в этом исследовании фазы 1 не было определено связано с исследуемым лекарственным средством.

За исключением временных, выходящих за пределы диапазона значений CRP и некоторых субпопуляций лимфоцитов, которые были зарегистрированы как ТЕАЕ, лабораторные результаты не показали клинически значимых изменений. На электрокардиограммах (ЭКГ) клинически значимых изменений не наблюдалось.

Пример 5. Фаза 2 клинических испытаний эфгартигимода на людях с первичной ИТР.

В этом примере описано завершённое рандомизированное двойное слепое плацебо-контролируемое исследование фазы 2 для оценки безопасности, эффективности, фармакокинетики и фармакодинамики эфгартигимода у пациентов с первичной иммунной тромбоцитопенией (основное исследование), за которым следует период необязательного открытого расширенного лечения (описано в примере 6). На фиг. 1 показан общий план исследования. На фиг. 2 показан план открытого исследования.

План исследования.

Вкратце, основное исследование включало рандомизированное двойное слепое плацебо-контролируемое исследование фазы 2, которое включало 2-недельный период скрининга, 3-недельный

период лечения и 8-недельный период последующего наблюдения (FU). После внесения поправок в протокол пациенты, завершившие начальный 8-недельный период FU с количеством тромбоцитов $\geq 30 \times 10^9/\text{л}$ и имевшие по меньшей мере удвоение исходного количества тромбоцитов, могли перейти на длительный период FU на срок до 13 недель, а пациенты рецидивом (определяемым как количество тромбоцитов ниже $30 \times 10^9/\text{л}$) могли быть подвергнуты повторному лечению в течение 1-годичного открытого расширенного периода (OLE).

В исследование были включены пациенты в возрасте от 18 до 85 лет с подтвержденной первичной ИТР и средним количеством тромбоцитов $\geq 30 \times 10^9/\text{л}$ во время скрининга (среднее 2 подсчетов, без однократного измерения $> 35 \times 10^9/\text{л}$). Пероральные кортикостероиды, пероральные иммунодепрессанты и/или ТРО-РА были разрешены во время исследования и должны были быть стабильными по дозе и частоте в течение по меньшей мере 4 недель до скрининга и во время исследования. Кроме того, из исследования были исключены пациенты с уровнем общего IgG $< \text{г/л}$. Пациенты были описаны как пациенты с впервые установленным диагнозом (в течение 3 месяцев после постановки диагноза), персистентные (в течение 3-12 месяцев с момента постановки диагноза) и хронические (с продолжительностью более 12 месяцев).

Терапевтические вмешательства.

Пациенты были рандомизированы 1:1:1 для получения 4 еженедельных внутривенных инфузий (в дни 1, 8, 15 и 22) либо плацебо, либо эфгартигимида в дозе 5 мг/кг или 10 мг/кг массы тела. Пациенты, которые вошли в период OLE, получали цикл(ы) из 4 еженедельных инфузий эфгартигимида 10 мг/кг. Резервная терапия (определяемая как начало новой терапии ИТР или увеличение дозы или частоты дозирования сопутствующей терапии ИТР) разрешалась во время исследования по усмотрению исследователя, когда это было сочтено необходимым с медицинской точки зрения. Пациенты, получавшие резервную терапию, были освобождены от приема исследуемого лекарственного препарата и наблюдались до конца исследования в целях безопасности.

Распределение пациентов, демографические данные и исходные характеристики.

Было обследовано 62 пациента, из которых 38 пациентов были рандомизированы 1:1:1 для получения в общей сложности 4 еженедельных внутривенных инфузий плацебо (N=12) или эфгартигимида в дозе 5 (N=13) или 10 мг/кг (N=13). В целом, 35 (92,1%) пациентов завершили период лечения, а 32 (84,2%) завершили 8-недельное FU. Четырнадцать (36,8%) пациентов вступили в расширенное FU (6 пациентов в группе эфгартигимида 5 мг/кг, 6 пациентов в группе эфгартигимида 10 мг/кг и 2 в группе плацебо). Наконец, 12 (31,6%) пациентов вступили в период OLE и получили 1 или более циклов из 4 еженедельных инфузий эфгартигимида 10 мг/кг. Среди этих 12 пациентов 2 (15,4%) пациента получали эфгартигимод 5 мг/кг в рандомизированный период, 6 (46,2%) эфгартигимод 10 мг/кг и 4 (33,3%) плацебо.

Демографические и исходные характеристики исследования были в целом сопоставимы по группам исследования (табл. 1). Двадцать восемь (73,7%) пациентов были классифицированы как имеющие хроническую ИТР, а 2 (5,3%) пациента - как те, у которых впервые диагностировали ИТР (продолжительность ≤ 3 месяцев). Средняя продолжительность ИТР составила 4,8 года (диапазон 0,1-47,8). Двадцать (52,6%) пациентов имели исходное количество тромбоцитов $< 15 \times 10^9/\text{л}$. Среднее количество предшествующих курсов терапии ИТР составляло 2 (1-10). Девять пациентов (23,7%) ранее получали ритуксимаб, 14 (36,8%) пациентов ТРО-РА, из которых 10 (26,3%) получали терапию ТРО-РА на исходном уровне, а 6 (15,8%) ранее перенесли спленэктомию. Двадцать семь (71,1%) пациентов получали по меньшей мере 1 сопутствующую терапию ИТР на исходном уровне.

Таблица 1

Обзор демографических и исходных характеристик (полный набор анализов)

	Плацебо (N=12)	Эфгартигимод: 5 мг/кг (N=13)	Эфгартигимод: 10 мг/кг (N=13)	Всего (N=38)
Возраст (лет), среднее (диапазон)	38,5 (19-69)	41,0 (22-77)	46,0 (29-62)	44,4 (19-77)
Пол, n (%)				
Мужчин	5 (41,7)	4 (30,8)	9 (69,2)	18 (47,4)
Женщин	7 (58,3)	9 (69,2)	4 (30,8)	20 (52,6)
ИТР Классификация, n (%)				
Впервые диагностированная (≤ 3 месяцев)	-	2 (15,4)	-	2 (5,3)
Персистирующая (> 3 и ≤ 12 месяцев)	3 (25,0)	1 (7,7)	4 (30,8)	8 (21,1)
Хроническая (> 12 месяцев)	9 (75,0)	10 (76,9)	9 (69,2)	28 (73,7)
Продолжительность ИТР (лет), среднее количество лет (диапазон)	3,51 (0,3-47,8)	4,46 (0,1-34,2)	5,42 (0,7-28,7)	4,82 (0,1-47,8)
Исходное количество тромбоцитов ($\times 10^9/\text{л}$), среднее (диапазон)	18 (4-40)	18 (6-49)	15 (5-35)	17 (4-49)
Исходное количество тромбоцитов $< 15 \times 10^9/\text{л}$, n (%)	6 (50,0)	7 (53,8)	7 (53,8)	20 (52,6)
Количество предыдущих терапий для ИТР, среднее (диапазон)	2,0 (1-7)	2,0 (1-8)	1,0 (1-10)	2,0 (1- 10)

Количество пациентов с предыдущей терапией ИТР, n (%)	12 (100,0)	13 (100,0)	12 (92,3)	37 (97,4)
Предыдущая терапия ИТР:				
Кортикостероиды, n (%)	9 (75,0)	11 (84,6)	12 (92,3)	32 (84,2)
IVIg или анти-D Ig, n (%)	5 (41,7)	4 (30,8)	2 (15,4)	11 (28,9)
ТРО-РА, n (%)	4 (33,3)	6 (46,2)	4 (30,8)	14 (36,8)
Ритуксимаб, n (%)	3 (25,0)	3 (23,1)	2 (15,4)	9 (23,7)
Иммунодепрессанты, n (%)	5 (41,7)	1 (7,7)	1 (7,7)	9 (23,7)
Даназол, n (%)	1 (8,3)	1 (7,7)	-	2 (5,3)
Спленэктомия, n (%)	1 (8,3)	2 (15,4)	3 (23,1)	6 (15,8)
Другое, n (%)	3 (25,0)	2 (15,4)	-	5 (13,2)
Количество пациентов с сопутствующей терапией ИТР, n (%)	8 (66,7)	12 (92,3)	10 (76,9)	30 (78,9)
Сопутствующая терапия ИТР:				
Кортикостероиды, n (%)	3 (25,0)	10 (76,9)	6 (46,2)	19 (50,0)
ТРО-РА, n (%)	3 (25,0)	4 (30,8)	3 (23,1)	10 (26,3)
Иммунодепрессанты, n (%)	1 (8,3)	-	1 (7,7)	2 (5,3)
Другое, n (%)	1 (8,3)	1 (7,7)	-	2 (5,3)

Ig: иммуноглобулин,

ИТР: первичная иммунная тромбоцитопения,

IV: внутривенно,

N: количество пациентов в наборе для анализа,

n: наблюдаемое количество пациентов в каждой группе лечения,

ТРО-РА: агонист рецептора тромбопоэтина.

Примечание: проценты основаны на N.

Первичными конечными точками были изменения показателей жизнедеятельности, параметров электрокардиограммы, клинических лабораторных исследований, а также частота и тяжесть нежелательных явлений, возникших при лечении (TEAE). Вторичные конечные точки включали оценку фармакодинамических (PD) маркеров (общий IgG, подклассы IgG1, IgG2, IgG3 и IgG4) и фармакокинетики (PK), а также наличие антител против лекарств (ADA). Измерения антитромбоцитарной активности связанных с тромбоцитами IgG проводили в соответствии с инструкциями производителя в Sanquin Diagnostic Laboratory с использованием коммерчески доступного твердофазного ИФА (PakAuto®Assay, Immucor GTI Diagnostic, Inc, США).

Оценки эффективности также оценивались как вторичные конечные точки и включали частоту и долю пациентов с увеличением количества тромбоцитов до $\geq 50 \times 10^9/\text{л}$ и $\geq 100 \times 10^9/\text{л}$ в любое время, среднее изменение количества тромбоцитов, определение Международной рабочей группы: "ответ" (количество тромбоцитов ≥ 30 и $< 100 \times 10^9/\text{л}$, и более чем 2-кратное увеличение по сравнению с исходным уровнем, подтвержденное по меньшей мере в 2 отдельных последовательных случаях с интервалом ≥ 7 дней, и отсутствие кровотечения) и "полный ответ" (Количество тромбоцитов $\geq 100 \times 10^9/\text{л}$, подтвержденное как минимум в 2 отдельных последовательных случаях с интервалом ≥ 7 дней, и отсутствие кровотечения), а также оценка кровотечения с использованием шкалы кровотечений Всемирной организации здравоохранения (ВОЗ) и инструмента оценки для ИТР-специфичных кровотечений (ИТР-ВАТ). Ретроспективные анализы включали процент пациентов с количеством тромбоцитов $\geq 50 \times 10^9/\text{л}$ как минимум в 2 случаях, и у пациентов, достигших этого порога, продолжительность определения количества тромбоцитов $\geq 50 \times 10^9/\text{л}$. Дополнительно была рассчитана доля пациентов с количеством тромбоцитов $> 50 \times 10^9/\text{л}$ в течение не менее 10 кумулятивных дней. Схема оценок представлена в табл. 2.

Схема оценок: основное исследование, включая расширенный период наблюдения

Оценки	Скрининг	Визиты																	
		Период лечения								Период последующего наблюдения									
Визиты	Скрининговые визиты	V1	V2	V3	V4	V5	V6	V7	V8	V9	V10	V11	V12	V13	V14	V15	V16		Расширенный период FU
День исследования *		1	4±1	8±1	11±1	15±1	18±1	22±1	25±1	29±1	36±1	43±1	50±1	57±1	64±1	71±1	78±3	Визит безопасности	78±3 до 169±7
								EoT									(EoS) /ED	US	EoFUz
										<i>Недели после последней инфузии</i>									
										1	2	3	4	5	6	7	8		
Информированное согласие b	Xy																		
Критерии включения/	X	Xb																	
исключения																			
История болезни/хирургического вмешательства	X																		
Демографические данные	X																		
Показатели жизнедеятельности	X	X		X		X		X		X	X	X	X	X	X	X	X	X	
Медицинский осмотр, включающий измерение роста и веса c	X	X		X		X		X		X	X	X	X	X	X	X	X	X	
Общая оценка кровотечений (ВОЗ и SMOG)	X	X		X		X		X		X	X	X	X	X	X	X	X	X	Xx
SF-36 и FACT-Th6d	X	X								X				X			X		
Тесты гематологии и биохимии e, t, u	X	X		X		X		X		X	X	X	X	X	X	X	X	X	
Количество тромбоцитов	Xg	Xr	X	Xr	X	Xr	X	Xr	X	Xr	Xr	Xr	Xr	Xr	Xr	Xr	Xr	Xr	Xw

Тестирование коагуляции, щитовидной железы и аутоантител h, u, v	X																		
Фолликуло стимулирующий гормон i, u	X																		
ECG	X	X					Xs	X								X	X		
Анализ мочи	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	
Фармакокинетика		Xq	X	Xq	X	Xq	X	Xq	X	X	X	X	X	X					
Фармакодинамика j																			
Антитромбоцитарные антитела и IgG и их подтипы		X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X		
Антитела против лекарственных средств		X		X		X		X		X	X	X	X	X	X	X	X		
Тест на беременность k	X	X							X					X			X	X	
Вирусные тесты и серология TBI	X																		
Рандомизация m		X																	
Фармакогенетика n		X																	
Введение IMPf		Xo		Xo		Xo		Xo											
Сопутствующее лечение/процедуры																			
AEp																			

Сокращения: AE=нежелательные явления;

ДНК=дезоксирибонуклеиновая кислота;

ЭКГ=электрокардиограмма;

ED=досрочное прекращение лечения;

ЕoFU=конец наблюдения;

ЕoS=конец исследования;

ЕoT=конец лечения;

FACT-Th6=функциональная оценка анкеты по терапии рака-Th6;

HBsAb=коровое антитело против гепатита В;

HBsAg=поверхностей антиген гепатита В;

ВИЧ=вирус иммунодефицита человека;

ICF=форма информированного согласия;

IgG=иммуноглобулин G;

IMP=исследуемый лекарственный препарат;

SMOG/ITP-BAT=инструмент для оценки кровотечения при иммунной тромбоцитопении;

SAE=серьезное нежелательное явление;

SF-36=Краткая форма-36;

TB=туберкулез;

US=незапланированный визит;

ВОЗ=Всемирная организация здравоохранения.

Допустимый период окна между визитами в период лечения и периода наблюдения составляет ± 1 день при условии, что два последовательных визита происходят с интервалом минимум 3 дня. Необходимо приложить все усилия, чтобы запланировать каждый визит на точный день (который соответствует исходному визиту или [посещение 1]), как описано в приведенной выше схеме оценок, без пропуска.

^aПроизошло в диапазоне 1-14 дней до первого введения IMP при визите 1.

^bДо подписания формы информированного согласия оценка, связанная с исследованием, не проводилась. Оценка критериев включения и исключения для дальнейшего подтверждения критериев включе-

ния проводилась при визите 1 до начала других специфических для исследования процедур/рандомизации.

^oРост был измерен при скрининге (и соответственно рассчитан индекс массы тела). Вес регистрировали во время скрининга и перед каждым введением IMP (поскольку IMP зависит от веса пациента).

^dОценка результатов, сообщаемых пациентом, была обязательна перед любыми другими оценками во время визита.

^eГематология и биохимия крови включали все клинические химические исследования (натрий, калий, хлорид, глюкоза, бикарбонат, креатинин, азот мочевины крови, аланин-трансаминаза, AST, общий билирубин, гамма-GT, CRP, AP, лактатдегидрогеназа, мочевиная кислота, общий белок и альбумин), гематологию (гемоглобин, гематокрит, средний корпускулярный объем, средний корпускулярный гемоглобин, средняя концентрация корпускулярного гемоглобина, количество эритроцитов, количество тромбоцитов, количество лейкоцитов с дифференциалом) и общий анализ мочи (аномальная кровь на тест-полоске). Пациенты не принимали пищу в течение по меньшей мере 8 ч до оценки уровня глюкозы в крови при скрининге. Во время всех других визитов (включая отбор проб перед введением дозы на 1-м визите) пациенту не нужно голодать, поскольку определение уровня глюкозы в крови проводилось путем измерения HbA1c.

^fОценка проводилась перед введением дозы во все дни инфузии исследуемого препарата.

^gЧтобы определить соответствие пациентов критериям отбора, подсчет тромбоцитов проводился во время 2 отдельных визитов во время скрининга с интервалом не менее 1 дня. Первый подсчет был произведен центральной лабораторией на основе образца, взятого при скрининге. Второй подсчет мог быть основан на результатах местной лаборатории и был произведен не более чем за 3 дня до начала исследуемого лечения. Во время этого визита были собраны образцы для центральной лаборатории.

^hАнтинуклеарные антитела, протромбиновое время, международное нормализованное отношение, активированное частичное тромбопластиновое время, тиреоглобулин, тиреотропный гормон.

ⁱОценивается для подтверждения статуса постменопаузы у женщин, страдающих аменореей в течение 12 месяцев и более и не получавших заместительную гормональную терапию.

^jОбщий IgG, подклассы IgG (IgG1, IgG2, IgG3 и IgG4), антиромбоцитарные антитела. Фармакодинамические образцы собирали перед введением дозы во все дни дозирования. Кроме того, оценивали IgA, IgD, IgE и IgM. Антиромбоцитарные антитела измеряли с помощью двух различных анализов (анализ PakAuto (визит 1 перед введением дозы, визит 8 [или визит 9] и визит 16) и не подтвержденный анализ [визит 1 - визит 16]).

^kСывороточный тест на беременность проводили при скрининге, а тест на беременность в моче при рандомизации и при всех других соответствующих визитах.

^lвключает HBsAg, HBcAb, анти-HB и анти-HCV, антитела к ВИЧ 1 и 2 и серологию на ТВ (Quantiferon®-ТВ Gold).

^mРандомизация была завершена перед введением IMP.

ⁿПроводили забор образца крови (для будущих исследований ассоциации генотипа FcRn с полученными характеристиками РК и безопасности) в любой момент до первого дозирования (визит 1) после подписания отдельного фармакогенетического ICF. Если забор крови на исходном уровне был пропущен, образец брали перед дозированием при следующем визите во время исследования.

^oИсследуемый лекарственный препарат или плацебо вводили в виде внутривенной инфузии в течение 2 ч при визитах 1, 3, 5 и 7. Пациент находился под наблюдением на дому в течение как минимум 2 ч после инфузии.

^pНежелательные явления, прием сопутствующих лекарств и новая процедура постоянно отслеживались с момента подписания ICF до последнего мероприятия, связанного с исследованием. В случае досрочного прекращения лечения любые AE/SAE оценивались в течение 30 дней после визита для досрочного прекращения лечения или до удовлетворительного разрешения или стабилизации.

^qОценка РК проводилась как до, так и после введения дозы (в течение 30 минут до начала инфузии для пробы до введения дозы и в течение 30 минут после окончания инфузии для пробы после введения дозы) во все дни инфузии IMP.

^rВо время этих визитов подсчет тромбоцитов производился в рамках гематологических тестов. Значения из центральной и местной лаборатории были взяты в качестве исходных для всех будущих измерений количества тромбоцитов.

^sНа 7-м визите после инфузии проводили ЭКГ.

^tПри скрининге: уровень общего иммуноглобулина G (IgG) при скрининге определялся местной лабораторией (за искл. крит. 10.g.)

^uПри скрининге: если исследователь определял отклонение лаборатории скрининга, этот результат подтверждается местной лабораторией.

^vПри скрининге измеряли TSH или тиреоглобулин. В случае если результаты выбранного теста не были доступны на момент рандомизации, измеряли альтернативный тест (ТТГ ортироглобулин).

^wРасширенный период FU: количество тромбоцитов в местной лаборатории и при приеме препаратов неотложной помощи будет собираться ретроспективно/проспективно из медицинской карты пациен-

та.

^xБудет указана только шкала кровотечения ВОЗ, если она имеется в медицинской карте пациента.

^yИзмененная ICF основного исследования должна быть подписана всеми пациентами.

^zЗавершением визита последующего наблюдения для расширенного периода FU считался визит, при котором наблюдался рецидив и проводилась неотложная терапия, или, в случае отсутствия рецидива, ближайший визит до окончания 13-недельного расширенного периода FU.

Клиническая фармакология.

Эфгартигимод 5 и 10 мг/кг вызывал быстрое снижение общего уровня IgG (фиг. 3) до максимального среднего изменения 60,4% при приеме эфгартигимода 5 мг/кг (с 9,9 г/л [SD=3,2] на исходном уровне до 4,0 г/кг). L [SD=0,8]) и 63,7% при 10 мг/кг (с 10,6 г/л [SD=5,1] на исходном уровне до 4,1 г/л [SD=2,0]) на 25 день, по сравнению с отсутствием заметных изменений по сравнению с исходным уровнем в группе плацебо. Снижение уровня IgG наблюдалось во всех подтипах IgG (фиг. 4).

Средние процентные изменения IgA, IgD, IgE, IgM по сравнению с исходным уровнем были одинаковыми в группах, получавших плацебо и эфгартигимод, в основном в пределах ± 10 -15% от исходного уровня (данные не показаны), и изменения не считались клинически значимыми. Положительные показатели ADA до введения дозы были обнаружены у 1 (7,7%) пациента, получавшего эфгартигимод 5 мг/кг, 3 (23,1%) эфгартигимода 10 мг/кг и 2 (16,7%) плацебо. Положительные титры ADA после введения дозы были обнаружены у 5 (38,5%) пациентов, получавших эфгартигимод 5 мг/кг, 4 (30,8%) эфгартигимода 10 мг/кг и 2 (16,7%) плацебо. Титры ADA обычно были низкими и не оказывали заметного влияния на PK/PD. Анализ элюатов антитромбоцитарных антител выявил наличие ассоциированных с тромбоцитами аутоантител (GPIIb/IIIa, GPIb/IX, GPIa/IIa) у всех рандомизированных пациентов. У 8/12 (66,7%) пациентов, получавших эфгартигимод в дозе 5 мг/кг, и у 7/10 (70,0%) пациентов в группе 10 мг/кг наблюдалось снижение сигнала связанных с тромбоцитами аутоантител более чем на 40% по меньшей мере для 1 типа аутоантитела при лечении на 25/29 и/или 78 дни. Один пациент (7,7%) в группе 5 мг/кг и 3 (23,1%) пациента в группе 10 мг/кг не подлежали оценке либо из-за отсутствия исходного образца, либо из-за того, что все образцы после введения дозы были получены после неотложной терапии. Наличие аутоантител в сыворотке было менее распространенным.

Эффективность.

Обе группы, получавшие эфгартигимод, достигли более высокого максимального среднего изменения количества тромбоцитов по сравнению с исходным уровнем по сравнению с группой плацебо ($77,2 \times 10^9$ /л на 11 день в группе 5 мг/кг, $71,5 \times 10^9$ /л на 78 день в группе 10 мг/кг, $31,1 \times 10^9$ /л на 18 день в группе плацебо) (фиг. 5). Число тромбоцитов $\geq 50 \times 10^9$ /л в любое время было достигнуто у 7 (53,8%) пациентов в группе, получавшей эфгартигимод, и у 6 (50,0%) пациентов в группе плацебо (фиг. 6). Количество тромбоцитов $\geq 100 \times 10^9$ /л в любое время было достигнуто 6 (46,2%) пациентами в группе эфгартигимода 5 мг/кг, 5 (38,5%) в группе получения эфгартигимода 10 мг/кг и 1 (8,3%) в группе плацебо. Определение Международной рабочей группы "ответа" или "полного ответа" было достигнуто 5 (38,5%) пациентами в группе эфгартигимода 5 мг/кг, 4 (30,8%) в группе эфгартигимода 10 мг/кг и 2 (16,7%) в группе плацебо. В противном случае у 2 пациентов с впервые установленным диагнозом ИТР и у 1 пациента с хронической ИТР сохранялось повышенное количество тромбоцитов в течение расширенного периода FU (до 162 дня).

Был проведен ретроспективный анализ (фиг. 6). Количество тромбоцитов $\geq 50 \times 10^9$ /л по меньшей мере в 2 случаях было достигнуто у 6 (46,2%) пациентов в группе, получавшей эфгартигимод, и у 3 (25,0%) пациентов в группе плацебо. Для этих пациентов средняя кумулятивная продолжительность количества тромбоцитов $\geq 50 \times 10^9$ /л составила 24,5 дня (SD=20,70) в диапазоне от 3 до 73 дней для пациентов, принимавших эфгартигимод, и 7,3 дня (SD=2,89) в диапазоне от 4 до 9. дней для пациентов, получавших плацебо. Кроме того, у 10 (38,5%) пациентов, получавших эфгартигимод, и у 0 (0,0%) пациентов, получавших плацебо, было достигнуто количество тромбоцитов $\geq 50 \times 10^9$ /л в течение кумулятивного периода более 10 дней. Первое достижение количества тромбоцитов $\geq 50 \times 10^9$ /л (для пациентов, достигших числа тромбоцитов $\geq 50 \times 10^9$ /л по меньшей мере в 2 случаях) составляло от 8 до 43 дней для пациентов, получавших эфгартигимод.

Четыре (30,8%) пациента в группе лечения эфгартигимодом в дозе 5 мг/кг получали терапию экстренной помощи в течение рандомизированного периода, у 3 не было достигнуто количество тромбоцитов $\geq 50 \times 10^9$ /л. Три (23,1%) пациента получали неотложную терапию в группе лечения эфгартигимодом 10 мг/кг в течение рандомизированного периода, 2 (15,4%) из которых получили только 3 дозы. Ни у одного из пациентов количество тромбоцитов не было $\geq 50 \times 10^9$ /л. Один пациент из группы плацебо получил неотложную терапию на 53 день.

Из 12 пациентов, которые вошли в период OLE и получали 4 еженедельные инфузии 10 мг/кг, у 3 (25,0%) пациентов было достигнуто количество тромбоцитов $\geq 50 \times 10^9$ /л как минимум в 2 случаях в течение рандомизированного периода, все получали эфгартигимод. 10 мг/кг (табл. 3). Восемь из 12 (66,7%) пациентов достигли уровня тромбоцитов $\geq 50 \times 10^9$ /л как минимум в 2 случаях в первом цикле периода OLE. Среди этих 8 пациентов 2 из группы эфгартигимода в дозе 5 мг/кг и 3 из группы плацебо не дос-

тигли этого порогового значения в периоде рандомизации, а 3 пациента, повторно принимавшие эфгартигимод в дозе 10 мг/кг и достигшие этого порога в периоде рандомизации, достигли этого порога как период рандомизации, так и период OLE.

Таблица 3

Пациенты, достигшие разных пороговых значений тромбоцитов в первом цикле открытого расширенного периода (N=12)

Пациент	Основное исследование (скрининг, лечение, и период последующего наблюдения)				Доза	Открытый расширенный период		
	Доза	$\geq 50 \times 10^9/\text{л}$	$\geq 50 \times 10^9/\text{л}$ в течение по меньшей мере 2 случаев	$\geq 50 \times 10^9/\text{л}$ в течение по меньшей мере 10 кумулятивных дней		$\geq 50 \times 10^9/\text{л}$	$\geq 50 \times 10^9/\text{л}$ в течение по меньшей мере 2 случаев	$\geq 50 \times 10^9/\text{л}$ в течение по меньшей мере 10 кумулятивных дней
1	Плацебо				10 мг/кг	X	X	X
2								
3		X				X	X	X
4						X	X	
5	5 мг/кг					X	X	
6						X	X	X
7	10 мг/кг	X	X	X		X	X	X
8		X						
9		X	X			X	X	X
10								
11								
12		X	X			X	X	X
Всего	n (%)	5 (41,7)	3 (25,0)	1 (8,3)	n (%)	8 (66,7)	8 (66,7)	6 (50,0)

N: количество пациентов в наборе для анализа,

n: наблюдаемое количество пациентов в каждой группе лечения.

Примечание: проценты основаны на N.

На фиг. 7 и 8 показаны результаты двух пациентов с хронической ИТР, получавших эфгартигимод в дозе 5 мг/кг или 10 мг/кг, соответственно. Пациент 400-004 (фиг. 7), 41-летняя женщина с ИТР, первоначально диагностированной в 1984 г., продолжала получать лечение SoC, состоящее из элтромбопага 75 мг перорально ежедневно с 2014 года. Как показано на фиг. 7, у нее было исходное количество тромбоцитов $< 10 \times 10^9/\text{л}$, и ее количество тромбоцитов достигло $\sim 200 \times 10^9/\text{л}$ к тому времени, когда она получила четвертую дозу эфгартигимода 5 мг/кг. Пациент 365-002 (фиг. 8), 57-летний мужчина с ИТР, первоначально диагностированной в 2005 году, продолжал получать лечение SoC, состоящее из метилпреднизолона 100 мг перорально ежедневно с 2017 года. Как показано на фиг. 8, у него было исходное количество тромбоцитов примерно $10 \times 10^9/\text{л}$, и он достиг устойчивого ответа $> 100 \times 10^9/\text{л}$, начиная примерно через 60 дней после получения первой дозы эфгартигимода 10 мг/кг.

На фиг. 9 и 10 показаны результаты у двух пациентов с впервые диагностированной ИТР, получавших эфгартигимод в дозе 5 мг/кг. Пациентка 363-007 (фиг. 9) была 32-летней женщиной, у которой примерно за месяц до скринингового исследования был поставлен диагноз ИТР, и которая продолжала получать лечение SoC, состоящее из 12 мг соломеда в внутрь ежедневно, вскоре после ее диагноза. Как показано на фиг. 9, у нее было исходное количество тромбоцитов $\sim 20 \times 10^9/\text{л}$, и она достигла устойчивого увеличения количества тромбоцитов $\sim 200 \times 10^9/\text{л}$, начиная примерно с того времени, когда она получила четвертую дозу эфгартигимода 5 мг/кг. Пациентка 383-001 (фиг. 10) была 50-летней женщиной с диагнозом ИТР примерно за 21/2 месяца до скрининга для исследования, продолжала получать лечение SoC, состоящее из преднизона 10 мг перорально ежедневно примерно через два месяца после постановки диагноза. Как показано на фиг. 10, у нее было исходное количество тромбоцитов примерно $15 \times 10^9/\text{л}$, а устойчивое количество тромбоцитов $> 50 \times 10^9/\text{л}$ проявилось примерно через три недели после того, как она получила четвертую дозу эфгартигимода 5 мг/кг.

На фиг. 11 показаны результаты у пациента с персистирующей ИТР, получавшего эфгартигимод в дозе 10 мг/кг. Этот пациент (331-003) находился на "выжидательной" терапии (наблюдение без активного вмешательства) до включения в исследование. Как показано на фиг. 9, у этого пациента исходное количество тромбоцитов составляло $< 10 \times 10^9/\text{л}$ и достигнуто повышенное количество тромбоцитов, составляющее $>$ примерно $100 \times 10^9/\text{л}$ в течение примерно 6 недель, начиная примерно через неделю после приема четвертой дозы эфгартигимода 10 мг/кг.

События, связанные с кровотечением.

По меньшей мере 1 кровотечение ТЕАЕ было зарегистрировано у 5 (38,5%) пациентов в каждой группе лечения и у 3 (25,0%) пациентов в группе плацебо. Считалось, что ТЕАЕ с кровотечением не свя-

заны с исследуемым лекарственным средством, и о серьезных кровотечениях не сообщалось. Частота, локализация и тяжесть любых симптомов кровотечения также регистрировались с использованием шкал ВОЗ и ИТР-ВАТ (фиг. 12 и 13, соответственно). Доля пациентов с кровотечением (общая оценка ВОЗ >0) снизилась в группах эфгартигимода 5 и 10 мг/кг с 46,2% до 7,7% на 64-й день и с 38,5% до 7,7% на 29-й день, соответственно.

Обсуждение.

В этом рандомизированном двойном слепом плацебо-контролируемом исследовании фазы 2 оценивалась безопасность и эффективность эфгартигимода у пациентов с преимущественно длительной ИТР (средняя продолжительность заболевания 4,82 [0,1-47,8] года), у которых был недостаточный ответ на предшествующую терапию ИТР. Более половины пациентов (20 [52,6%]) имели исходное количество тромбоцитов $15 \times 10^9/\text{л}$.

Эфгартигимод хорошо переносился, без учета дозозависимой безопасности. Профиль безопасности соответствовал предыдущим наблюдениям у здоровых добровольцев и пациентов с миастенией. В группах, получавших эфгартигимод, не наблюдалось повышения частоты инфицирования. Сообщалось об одном случае пневмонии в период OLE, произошедшем через 8 недель после последней дозы эфгартигимода, когда уровни общего IgG приближались к исходному уровню, и у пациента, перенесшего спленэктомию в анамнезе.

Нацеливание на FcRn с помощью эфгартигимода было селективным для снижения уровня IgG и не влияло на уровни других изотипов иммуноглобулинов. Кроме того, снижение общего уровня IgG не достигло очень низких уровней, которые наблюдались при повышенном риске инфицирования при заболеваниях, вызывающих гипогаммаглобулинемию. Примечательно, что введение эфгартигимода не привело к снижению уровней альбумина, которое наблюдалось с некоторыми моноклональными антителами против FcRn, что указывает на различия в механизмах между этими двумя типами антагонистов FcRn.

Лечение коротким циклом эфгартигимода привело к быстрому и заметному снижению общего IgG и всех подтипов IgG у всех подвергнутых лечению пациентов, и большее численное снижение наблюдалось в группе эфгартигимода 10 мг/кг. В то время как от 60 до 70% пациентов с ИТР имеют определяемые ассоциированные с тромбоцитами аутоантитела, обычно направленные на наиболее распространенные поверхностные тромбоциты GP, GPIIb/IIIa, GPIb/IX, GPIa/IIa, они были идентифицированы у всех пациентов в этом исследовании и снижались после лечения эфгартигимодом.

Среднее количество тромбоцитов увеличилось в обеих группах, получавших эфгартигимод. Ранее и существенное увеличение в группе эфгартигимода в дозе 5 мг/кг можно объяснить одним пациентом, который получал элтромбопаг в качестве сопутствующей терапии ИТР, и у которого количество тромбоцитов увеличилось до более чем $500 \times 10^9/\text{л}$ с 8 по 15 день. Было бы интересно дополнительно изучить, существует ли синергетический эффект истощения IgG эфгартигимодом и другими препаратами ИТР с другим механизмом действия, такими как TPO-RA.

Удивительно большое количество пациентов, получавших плацебо, достигло единичного количества тромбоцитов $\geq 50 \times 10^9/\text{л}$ во время исследования (например, 6 [50%] по сравнению с 14% в двух 24-недельных исследованиях фазы 3 фостаматиниба). Однако ретроспективные анализы, требующие большей частоты или продолжительности определения количества тромбоцитов $\geq 50 \times 10^9/\text{л}$ или увеличения количества тромбоцитов $\geq 100 \times 10^9/\text{л}$, продемонстрировали эффективность эфгартигимода. У шести пациентов (46%), получавших обе группы эфгартигимода, было отмечено увеличение количества тромбоцитов $> 50 \times 10^9/\text{л}$ как минимум в 2 случаях. Кроме того, статистически значимо более активно подвергнутые лечению пациенты достигли количества тромбоцитов $\geq 50 \times 10^9/\text{л}$ в течение более 10 кумулятивных дней по сравнению с группой плацебо (10 [38%] против 0 [0%], соответственно).

Аутоантитела в ИТР могут опсонизировать тромбоциты, приводя к клиренсу макрофагами селезенки, могут ингибировать пролиферацию и дифференцировку мегакариоцитов, приводя к снижению продукции тромбоцитов, и могут вызывать апоптоз тромбоцитов или комплемент-зависимый лизис. Недавно также сообщалось, что некоторые антитела против GP могут влиять на функциональность тромбоцитов, либо ингибируя агрегацию тромбоцитов и образование тромбов, либо вызывая десИАлирование тромбоцитов и Fc-независимый клиренс печени. Точнее, в этом исследовании наблюдались 3 разных профиля пациентов. Точнее, высокая вариабельность начала и продолжительности ответа наблюдалась после непродолжительного воздействия эфгартигимода. Как показано на фиг. 7, быстрое увеличение количества тромбоцитов наблюдалось у некоторых пациентов, получавших эфгартигимод (3 в группе эфгартигимода и 2 в группе 10 мг/кг), что аналогично времени до ответа согласно сообщениям для антитела против CD16, IVIg и спленэктомии. Это говорит о том, что у некоторых пациентов ограниченное снижение уровней аутоантител может быть достаточным для ингибирования фагоцитоза покрытых антителами тромбоцитов, опосредованного Fc-рецептором гамма, поскольку считается, что вышеупомянутые методы лечения/процедуры влияют на этот патогенный механизм. У других пациентов время ответа было отложено, как показано на фиг. 11. У этих пациентов наблюдался рост тромбоцитов после четвертой инфузии (22 день), что может указывать на то, что необходимо более глубокое снижение аутоантител и/или что аутоантитела преимущественно влияют на выработку тромбоцитов мегакариоцитами в костном мозге, и

их удаление занимает больше времени, чтобы повлиять на общее количество тромбоцитов. Кроме того, у нескольких пациентов после лечения эфгартигимодом наблюдался двойной пик тромбоцитов (как показано на фиг. 11), что свидетельствует о двух различных патогенных механизмах аутоантител с разной кинетикой. Интересно, что это явление также было описано у пациентов с острой ИТР, получавших плазмаферез. У большинства пациентов, которые ответили на эфгартигимод, наблюдалось временное увеличение количества тромбоцитов, которое возвращалось к исходному уровню в период без лечения FU. У двух пациентов с впервые установленным диагнозом ИТР и у 1 пациента с хронической ИТР сохранялось повышенное количество тромбоцитов в течение расширенного периода FU (до 162 дня). Аналогичные наблюдения были сделаны для "острых" пациентов с ИТР после плазмафереза, но ответы для хронических пациентов были только временными.

Обнадеживает анализ подгрупп, основанный на классификации ИТР (впервые диагностированная, персистирующая или хроническая ИТР), сопутствующей терапии ИТР или применении ТРО-РА, были примеры пациентов, получавших эфгартигимод, с очевидной эффективностью на основе увеличения количества тромбоцитов. Тем не менее, как и ожидалось в исследовании с ограниченным числом пациентов, не было явных различий в каждой из этих подкатегорий.

В период OLE 12 пациентов получали эфгартигимод 10 мг/кг, в том числе 4 пациента из группы плацебо в рандомизированном исследовании. Полученные результаты продемонстрировали повторяемость увеличения тромбоцитов, индуцированного эфгартигимодом, поскольку 3 пациента в группе эфгартигимода 10 мг/кг, у которых было достигнуто количество тромбоцитов $\geq 50 \times 10^9/\text{л}$ по меньшей мере в 2 случаях в течение рандомизированного периода, снова достигли этого порога в период OLE. Интересно, что 2 пациента, первоначально получавших эфгартигимод в дозе 5 мг/кг, у которых не было увеличения количества тромбоцитов, показали это при лечении эфгартигимодом в дозе 10 мг/кг в период OLE, что указывает на необходимость более высокой дозы или более длительного воздействия эфгартигимода (табл. 3).

Наблюдение за тем, что эфгартигимод вызывает увеличение количества тромбоцитов у пациентов с ИТР, преимущественно невосприимчивых к терапиям ИТР предыдущего ряда, независимо от предшествующих использованных терапий ИТР (например, стероидов, ритуксимаба, ТРО-РА, спленэктомии), подтверждает центральную роль патогенных IgG в ИТР и потенциальную пользу истощения IgG. Пациенты получили пользу при обеих испытанных дозах, что еще раз подтверждает гипотезу снижения уровня IgG. Были некоторые сигналы о том, что доза 10 мг/кг может быть лучше, включая тот факт, что в этой группе не было пациентов с новым диагнозом, 2 пациента в основном исследовании не получали все четыре дозы 10 мг/кг, и 2 пациента, чье количество тромбоцитов не увеличивалось при приеме эфгартигимода 5 мг/кг в основном исследовании, действительно увеличивалось при лечении эфгартигимодом 10 мг/кг в период OLE (табл. 3). Кроме того, наблюдалось снижение частоты кровотечений, измеренное с использованием шкал кровотечений (общие баллы ВОЗ и ИТР-ВАТ > 0), в обеих группах, получавших эфгартигимод, с численно большим снижением в группе эфгартигимода 10 мг/кг.

Пример 6. Открытый расширенный период.

Любому поддающемуся оценке пациенту, у которого случился рецидив на основе его текущего SoC во время участия в основном исследовании, описанном в примере 5, была предоставлена возможность войти в открытый расширенный период исследования для дальнейшего изучения безопасности и переносимости, эффективности и РК/PD эфгартигимода. В течение периода наблюдения основного исследования (т.е. 8-недельный период наблюдения плюс 13-недельный расширенный период наблюдения) рецидив характеризовался как количество тромбоцитов пациента, которое снижалось ниже $30 \times 10^9/\text{л}$ при отсутствии кровотечения или как количество тромбоцитов пациента, которое никогда не достигало $30 \times 10^9/\text{л}$ при отсутствии кровотечения. На фиг. 2 показан план открытого расширенного исследования. Оценка конечных точек проводилась в соответствии со Схемой оценок, подробно описанной в табл. 4 и табл. 5.

Схема оценок: открытый период лечения - первый цикл лечения

Оценки	Визит оценки лечения а	Период лечения							Период последующего наблюдения					Визит оценки безопасности	Расширенный период FU до следующего рецидива q
		V1 7	V18	V19	V20	V21	V22	V23	V24	V25	V26	V27	V28		
День исследования*		1	4±1	8±1	11±1	15±1	18±1	22±1	25±1	36±1	50±1	64±1	78±1		
							ЕoГ						(Еo С)/ ED r	US	Еo Сq
										<i>Недели после последней инфузии</i>					
										2	4m	6 m	8 m		
Информированное согласие b	X														
Критерии включения/	Xb	X													
исключения															
Дополнительная история болезни/хирургического вмешательства	X														
Основные физиологические показатели	X	X		X		X		X		X		X	X	X	
Медицинский осмотр, включающий измерение роста, веса с	X	X		X		X		X		X	X	X	X	X	
Общая оценка кровотечений (ВОЗ и SMOG)	X	X		X		X		X		X	X	X	X		Xo
SF-36 и FACT- Th6d	X	X								X		X	X		
Анализы гематологии и биохимии g, m	Xm	X		X		X				X		X	X	X	

Количество тромбоцитов	Xf	Xl	X	Xl	X	Xl	X	X	X	Xl	X	Xl	Xl		Xn
ECG	X	X						Xp		X			X	X	
Анализ мочи	X	X											X	X	
Фармакокинетика		Xk		Xk		Xk		Xk		X	X	X			
Фармакодинамика h Антитромбоцитарные антитела и IgG		X		X		X		X		X	X	X	X		
Антитела против лекарственных средств		X						X					X		
Анализ мочи на беременность	X	X											X		
Введение IMPe		Xi		Xi		Xi		Xi							
Сопутствующие терапии/процедуры j															
AEj															

Сокращения:

AE=нежелательные явления;

ED=досрочное прекращение приема;

EoS=конец цикла;

EoS=конец исследования;

EoT=конец лечения;

FACT-Th6=функциональная оценка анкеты по терапии рака-Th6;

ICF=форма информированного согласия;

IgG=иммуноглобулин G;

IMP=исследуемый лекарственный препарат;

SMOG/ITP-BAT=инструмент оценки кровотечения, связанного с иммунной тромбоцитопенией;

SAE=серьезное нежелательное явление;

SF-36=Краткая форма-36;

US=незапланированный визит;

ВОЗ=Всемирная организация здравоохранения.

Допустимый период окна между визитами в период лечения и периода наблюдения составляет ± 1 день при условии, что два последовательных визита происходят с интервалом минимум 3 дня. Следует приложить все усилия, чтобы запланировать каждый визит на точный день (который соответствует визиту 17), как описано в приведенной выше схеме оценок без окна.

^aЕсли процедуры, перечисленные для визита EoS (визит 16) в табл. 2, были выполнены в течение одной недели до первого введения ARGX-113 в дозе 10 мг/кг в открытой фазе лечения, эти процедуры не повторялись во время визита для оценки лечения. ARGX-113 можно было вводить только в том случае, если пациент согласился принять участие в открытом периоде лечения исследования и подписал ICF.

^bСпецифическая ICF для периода открытого лечения должна была быть подписана до оценки критериев включения и исключения для подтверждения соответствия пациента критериям для периода открытого лечения.

^cРост был измерен во время визита для оценки лечения (и соответственно рассчитан индекс массы тела). Массу регистрировали во время визита для оценки лечения и перед каждым введением IMP (поскольку IMP зависит от массы пациента).

^dОценка результатов, сообщаемых пациентом, была обязательна перед любыми другими оценками во время визита.

^eОценка проводилась перед введением дозы во все дни инфузии исследуемого препарата.

^fДля определения пригодности пациентов подсчет тромбоцитов проводился во время визита для оценки лечения или во время EoS (визит 16).

^gГематология и биохимия крови включали все клинические химические исследования (натрий, калий, хлорид, глюкоза, бикарбонат, креатинин, азот мочевины крови, аланинтрансаминаза, AST, общий

билирубин, гамма-GT, CRP, АР, лактатдегидрогеназа, мочевая кислота, общий белок и альбумин), гематологию (гемоглобин, гематокрит, средний корпускулярный объем, средний корпускулярный гемоглобин, средняя концентрация корпускулярного гемоглобина, количество эритроцитов, количество тромбоцитов, количество лейкоцитов с дифференциалом) и общий анализ мочи (аномальная кровь на тест-полоске).

^hОбщий IgG, антитромбоцитарные антитела. Фармакодинамические образцы собирали перед введением дозы во все дни дозирования. Антитромбоцитарные антитела измеряли с помощью утвержденного анализа (Визиты 17, 25 и 28).

ⁱИсследуемый лекарственный препарат вводили в виде внутривенной инфузии в течение 2 ч при визитах 17, 19, 21 и 23. Пациент находился под наблюдением на дому в течение как минимум 2 ч после инфузии.

^jНежелательные явления, прием сопутствующих лекарственных средств и новая процедура постоянно отслеживались с момента подписания ICF до последнего мероприятия, связанного с исследованием. В случае досрочного прекращения лечения любые АЕ/SAE оценивались в течение 30 дней после визита для раннего прекращения лечения или до удовлетворительного разрешения или стабилизации.

^kОценку РК проводили как до, так и после введения дозы (в течение 30 мин до начала инфузии для пробы до введения дозы и в течение 30 мин после окончания инфузии для образца после введения дозы) во все дни инфузии IMP.

^lВо время этих визитов подсчет тромбоцитов производился в рамках гематологических тестов.

^mЕсли у пациента случился рецидив между визитом 26 и визитом 28, эти визиты считались визитом EoC и/или визитом для оценки лечения для следующего цикла.

ⁿРасширенный период FU: количество тромбоцитов в местной лаборатории, шкала кровотечения ВОЗ и лекарственные средства неотложной помощи будут собираться ретроспективно/проспективно из медицинской карты пациента.

^oБудет указана только шкала кровотечения ВОЗ, если она имеется в медицинской карте пациента.

^pНа 23-м визите после инфузии проводили ЭКГ.

^qВизит в конце цикла для первого открытого цикла лечения считался визитом, во время которого наблюдался рецидив и проводилось лечение неотложной помощи.

^rЕсли у пациента случился рецидив между визитом 26 и визитом 28, эти визиты считались визитом EoC и/или визитом для оценки лечения для следующего цикла.

Таблица 5

Схема оценок: открытый период лечения - последующий цикл(ы) лечения

Оценки	ReВизит оценки лечения *	Период лечения				Период последующего наблюдения				Визит оценки безопасности	Расширенный FU до следующего рецидива /конец
		V29 **	V3 0	V31	V32	V33	V34	V35	V36		
Визиты											

											месяца 12
День исследования***		1	8±1	15±1	22±1	36± 1	50± 1	64±1	78±3		
					ЕоТ				(ЕоС)/ ED	US	ЕоС/Е оSI
						<i>Недели после последней инфузии</i>					
						2	4	6	8		
Основные физиологические показатели	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	
Медицинский осмотр, включающий измерение роста, веса а	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	
Общая оценка кровотечений (ВОЗ и SMOG)	X	X	X	X	X	X	X	X	X		Xk
SF-36 и ФАСТ-Th6	X	X				X		X	X		
Анализы гематологии и биохимии b, e	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	
Количество тромбоцитов	Xg	Xg	Xg	Xg	Xg	Xg	Xg	Xg	Xg		Xj
Анализ мочи	X	X							X	X	
ECG		Xb			Xb						
Фармакодинамика Антитромбоцитарные антитела и IgGf		X				X			X		
Антитела против лекарственных средств		X			X				X		
Анализ мочи на беременность		X									
Введение IMPd,h		X	X	X	X						
Сопутствующие терапии/процедуры											
AEi											

Сокращения:

AE=нежелательные явления;

ED=досрочное прекращение лечения;

ЕоС=конец цикла;

ЕоS=конец исследования;

ЕоТ=конец лечения;

ФАСТ-Th6=функциональная оценка анкеты по терапии рака-Th6;

IMP=исследуемый лекарственный препарат;

SMOG/ITP-BAT=инструмент оценки кровотечения, связанного с иммунной тромбоцитопенией;

SAE=серьезное нежелательное явление;

SF-36=Краткая форма-36;

US=незапланированный визит;

ВОЗ=Всемирная организация здравоохранения.

*Временной интервал между 2 последовательными (повторными) циклами лечения составлял не

менее 4 недель FU. Если у пациента случился рецидив между V34 и V36, эти визиты считались визитом EoS и/или визитом для оценки лечения для следующего цикла. В случае повторного лечения визит EoS в течение расширенного периода последующего наблюдения из цикла может быть объединен с визитом для оценки лечения в следующем цикле.

**Последний цикл повторного лечения начался не позднее первой половины 10-го месяца периода открытого лечения. Продолжительность периода открытого лечения составляла максимум 12 месяцев с момента подписания ICF для периода открытого лечения.

***Допустимый период окна между посещениями в период лечения и периода наблюдения составляет ± 1 день. Были предприняты все усилия, чтобы запланировать каждый визит на точный день (который относительно визита 29), как описано в приведенной выше схеме оценок, без окна.

^aРост был измерен во время повторного оценочного визита (и соответственно рассчитан индекс массы тела). Вес регистрировали перед каждым введением IMP (поскольку IMP зависит от веса пациента).

^bПри 29 визите перед инфузией проводили ЭКГ. При 32 визите после инфузии проводили ЭКГ.

^cОценка результатов, сообщаемых пациентом, была обязательна перед любыми другими оценками во время визита.

^dОценка проводилась перед введением дозы во все дни инфузии исследуемого препарата.

^eГематология и биохимия крови включали все клинические химические исследования (натрий, калий, хлорид, глюкоза, бикарбонат, креатинин, азот мочевины крови, аланинтрансаминаза, AST, общий билирубин, гамма-GT, CRP, AP, лактатдегидрогеназа, мочевиная кислота, общий белок и альбумин), гематологию (гемоглобин, гематокрит, средний корпускулярный объем, средний корпускулярный гемоглобин, средняя концентрация корпускулярного гемоглобина, количество эритроцитов, количество тромбоцитов, количество лейкоцитов с дифференциалом) и общий анализ мочи (аномальная кровь на тест-полоске).

^fОбщий IgG, антитромбоцитарные антитела. Фармакодинамические образцы собирали перед введением дозы в день введения дозы. Антитромбоцитарные антитела измеряли с помощью утвержденного анализа (визит 29 и визит 36).

^gВо время этих визитов подсчет тромбоцитов производился в рамках гематологических тестов.

^hИсследуемый лекарственный препарат вводили в виде внутривенной инфузии в течение 2 ч при визитах 29, 30, 31 и 32. Пациент находился под наблюдением на дому в течение как минимум 2 ч после инфузии.

ⁱНежелательные явления, прием сопутствующих лекарственных средств, и новая процедура постоянно отслеживались с момента подписания ICF до последнего мероприятия, связанного с исследованием. В случае досрочного прекращения лечения любые AE/SAE оценивались в течение 30 дней после визита для раннего прекращения лечения или до удовлетворительного разрешения или стабилизации.

^jРасширенный период FU: количество тромбоцитов в местной лаборатории и при приеме препаратов неотложной помощи собирали ретроспективно/проспективно из медицинской карты пациента.

^kБудет указана только шкала кровотечения ВОЗ, если она имеется в медицинской карте пациента.

^lВизит в конце цикла для периода открытого лечения считался визитом, во время которого наблюдался рецидив и проводилось лечение неотложной помощи. Если рецидив произошел в течение 4 недель после периода лечения, пациент не мог быть рассмотрен для следующего цикла лечения. В случае отсутствия рецидива ближайшее посещение до окончания 12-месячного периода открытого лечения считалось визитом в конце исследования.

Как показано на фиг. 2, открытый расширенный период исследования фазы 2 продлевали максимум на 1 год. Каждый пациент получал эфгартигимод в дозе 10 мг/кг м.т. в циклах из 4 еженедельных внутривенных инфузий (т. е. 4 дозы в течение 3 недель в дополнение к SoC), с перерывом минимум 4 недели между отдельными циклами лечения. Во время открытого лечения не разрешалось изменять дозу и частоту приема эфгартигимода или SoC. Однако в течение периода последующего наблюдения снижение уровня SoC на 25% было разрешено по усмотрению исследователя, когда это было сочтено необходимым с медицинской точки зрения, и только для пациентов, достигших полного ответа.

Первый открытый дополнительный цикл включал в себя посещение для оценки лечения в течение 1 недели, период открытого лечения в течение 3 недель (визиты 17-23) и минимальный период последующего наблюдения в течение 4 недель (визиты 24-28). Короткие визиты для оценки безопасности были запланированы между двумя визитами для лечения. Допустимое окно между визитами в течение первого открытого периода лечения и периода последующего наблюдения составляло ± 1 день при условии, что два последовательных визита происходили с интервалом по меньшей мере 3 дня. Были предприняты все усилия, чтобы запланировать каждый визит в один и тот же день (относительно визита 17), как описано в табл. 4.

Каждый последующий цикл повторного лечения включал 1-недельный оценочный визит для повторного лечения, 3-недельный период открытого лечения (например, визит 29 - визит 32) и 4-недельный минимальный период последующего наблюдения (например, визит 33 - визит 36). Допустимое окно ме-

жду визитами в каждый период открытого лечения и период наблюдения составлял ± 1 день. Были предприняты все усилия, чтобы запланировать каждый визит в один и тот же день (например, относительно визита 29), как описано в табл. 5.

Временной интервал между последовательными (повторными) циклами лечения составлял минимум 4 недели. Для каждого цикла (повторного) лечения 4-недельный период последующего наблюдения может быть увеличен за счет гибкого периода наблюдения. Информация, собранная из повседневной практики, включала, например, количество тромбоцитов, терапию неотложной помощи, кровотечения и любые серьезные нежелательные явления до рецидива и/или назначения следующего лечения ИТР.

Результаты.

Всего в течение открытого периода прошли курс лечения 12 пациентов из трех групп лечения основного исследования. Некоторые пациенты с низким уровнем тромбоцитов (например, менее $15 \times 10^9/\text{л}$) достигли количества тромбоцитов более $50 \times 10^9/\text{л}$ или $100 \times 10^9/\text{л}$ в ответ на лечение во время открытого расширенного периода. Примечательно, что один пациент из группы лечения эфгартигимодом в дозе 5 мг/кг достиг количества тромбоцитов примерно $80 \times 10^9/\text{л}$ во время открытого расширенного периода, несмотря на то, что никогда не достигал количества тромбоцитов более $30 \times 10^9/\text{л}$ на протяжении всего периода лечения основного исследования.

Пример 7. Фаза 3 клинических испытаний эфгартигимода на людях с первичной ИТР.

В этом примере описывается фаза 3 многоцентрового, рандомизированного, двойного слепого, плацебо-контролируемого исследования продолжительностью до 30 недель для оценки эффективности и безопасности эфгартигимода (ARGX113) в дозе 10 мг/кг внутривенно у взрослых пациентов с первичной иммунной тромбоцитопенией (ИТР). Основная цель этого исследования - оценить эффективность эфгартигимода по сравнению с плацебо в достижении устойчивого ответа по количеству тромбоцитов у пациентов с хронической первичной ИТР, с устойчивым ответом количества тромбоцитов, определяемым как количество тромбоцитов, составляющее по меньшей мере $50 \times 10^9/\text{л}$ в течение по меньшей мере 4 из 6 визитов между 19 и 24 визитами исследования. Вторичные цели включают оценку эффективности эфгартигимода по сравнению с плацебо в отношении общего количества тромбоцитов; оценка безопасности и переносимости эфгартигимода, вводимого внутривенно (IV) еженедельно или раз в две недели; оценка частоты и тяжести кровотечений при лечении эфгартигимодом по сравнению с плацебо; оценка использования неотложной терапии и изменений в сопутствующей ИТР терапии при лечении эфгартигимодом по сравнению с плацебо; оценка влияния лечения эфгартигимодом на показатели качества жизни (QoL) и исходы, сообщаемые пациентами (PRO), по сравнению с плацебо; оценка иммуногенности эфгартигимода; оценка фармакокинетики (PK) эфгартигимода; и оценка фармакодинамических (PD) эффектов эфгартигимода.

Целевая группа - взрослые пациенты с персистирующей или хронической первичной ИТР, имеющие среднее количество тромбоцитов $< 30 \times 10^9/\text{л}$ и ранее получавшие по меньшей мере 1 терапию ИТР. Если пациенты получают параллельную терапию ИТР на исходном уровне, эти методы лечения сохраняются при стабильной дозе и частоте приема в течение 4 недель до рандомизации. Начиная с 12 недели, увеличение дозы и/или графика разрешенной одновременной терапии ИТР разрешено для пациентов с "недостаточным" ответом (т.е. отсутствие количества тромбоцитов $\geq 30 \times 10^9/\text{л}$ во время любого из визитов в течение последних 4 недель). Эти пациенты считаются "не отвечающими" для первичного анализа конечных точек.

После подтверждения права на участие пациенты вступают в 24-недельный период лечения и рандомизируются для получения эфгартигимода 10 мг/кг внутривенно или плацебо еженедельно с 1 по 4 визиты, а затем с 5 по 16 визиты еженедельно или раз в две недели, с поправкой на их количество тромбоцитов. С 17 по 24 визит пациенты фиксируются на схеме дозирования, который они получают при визите 16 (то есть либо еженедельно, либо раз в две недели).

Пациенты, завершившие 24-недельный рандомизированный период исследования, имеют право на участие в открытом расширенном исследовании для получения эфгартигимода 10 мг/кг внутривенно в соответствии с частотой, которую они получали на момент выхода из основного исследования (то есть еженедельно или раз в две недели).

Примерно 117 пациентов с хронической ИТР и до 39 пациентов с персистирующей ИТР были рандомизированы в соотношении 2:1 для приема эфгартигимода или плацебо, соответственно. Все подходящие пациенты были рандомизированы для получения внутривенных инфузий эфгартигимода 10 мг/кг массы тела или соответствующего плацебо на протяжении всего исследования. Все пациенты изначально получают еженедельные внутривенные инфузии в визиты 1-4. Основываясь на подсчете тромбоцитов при визите 2, частоту дозирования можно изменить от 5 до 16 посещений в соответствии со следующими правилами (изменение частоты дозирования произойдет во время текущего визита): (i) уменьшить с еженедельного до двухнедельного у пациентов, достигших количества тромбоцитов $\geq 100 \times 10^9/\text{л}$ для 3 из 4 последовательных посещений (4-ый визит является текущим визитом) и имеет количество тромбоцитов $\geq 100 \times 10^9/\text{л}$ при последнем из этих 4 визитов или 3 визитах подряд; или (ii) увеличение с двух недель на неделю у пациентов, у которых количество тромбоцитов падает ниже $100 \times 10^9/\text{л}$ при 2 посещениях под-

ряд или $<30 \times 10^9$ /л при 1 посещении, или у пациентов, получающих терапию неотложной помощи.

Пациенты, получающие разрешенную параллельную терапию ИТР, имеют право на участие в исследовании, если доза и схема лечения остаются неизменными в последние 4 недели перед рандомизацией (т.е. при визите 1). Разрешенные одновременные лекарственные средства ИТР включают пероральные кортикостероиды, пероральные иммунодепрессанты, дапсон/даназол и/или элтромбопаг. Доза и частота разрешенных одновременных терапий ИТР остаются неизменными во время исследования. Единственным исключением являются пациенты, которые получают одновременное лечение агонистом рецепторов тромбопоэтина (ТРО-РА) элтромбопаг, для которого снижение дозы элтромбопага разрешено при установленных инструкциями порогах тромбоцитов.

Пациенты, не получающие одновременную терапию ИТР, также имеют право на участие в исследовании.

Пациентам, рандомизированным для получения эфгартигимода, вводят 10 мг эфгартигимод/на кг массы тела в виде внутривенной инфузии в течение 1 ч при посещении инфузий. Максимальная общая доза на инфузию составляет 1200 мг для пациентов с массой тела ≥ 120 кг, измеренной при визите для инфузии. Пациентам, рандомизированным для получения плацебо, вводят соответствующее плацебо с теми же вспомогательными веществами, что и эфгартигимод, но без эфгартигимода, в виде внутривенной инфузии в течение 1 часа при визитах для инфузии.

На фиг. 14 изображен общий план этого исследования.

Результаты этого исследования подтверждают, что эфгартигимод в дозе 10 мг/на кг массы тела эффективен по сравнению с плацебо в достижении устойчивого ответа по количеству тромбоцитов у пациентов с хронической первичной ИТР, с устойчивым ответом по количеству тромбоцитов, определяемым как количество тромбоцитов, составляющее по меньшей мере 50×10^9 /л по меньшей мере для 4 из 6 визитов между 19 и 24 визитами исследования.

Пример 8. Сравнение с розаноликсизумабом.

Недавно были опубликованы результаты исследования фазы 2 моноклонального антитела против FcRn, розаноликсизумаба (UCB7665) Robak T et al., Blood 130: 15 (2017). В этом исследовании 30 взрослых пациентов с хронической или персистирующей ИТР получали многократные дозы розаноликсизумаба: либо 5 еженедельных доз по 4 мг/кг, вводимых подкожно (s.c), либо 3 еженедельные дозы 7 мг/кг s.c. В отличие от описанного в настоящем документе исследования фазы 2 эфгартигимода (ARGX-113), в исследовании розаноликсизумаба наблюдалась высокая вариабельность фармакодинамических эффектов, измеряемая по среднему снижению общего уровня IgG. Например, в то время как диапазоны максимального снижения IgG при дозах 4 и 7 мг/кг розаноликсизумаба составляли 29,9-65% и 29,5-65,5%, соответственно, диапазоны максимального снижения IgG при 5 и 10 мг/кг эфгартигимода составляли 48-81% и 46-72%, соответственно. В обоих исследованиях у многих пациентов ответ был потерян в течение месяца после приема последней дозы. Однако, в отличие от исследования розаноликсизумаба, пациенты фазы 2 исследования эфгартигимода, описанного в настоящем документе, включали пациентов с ответом на лечение в течение более чем 30 дней, а у некоторых наблюдался долгосрочный ответ. Такой продолжительный ответ, наблюдаемый при применении эфгартигимода, был неожиданным, учитывая относительно короткий период лечения и результаты, представленные в исследовании розаноликсизумаба.

Пример 9. Лечение ИТР с использованием аффитела или производного аффитела.

Аффитело, специфичное для человеческого FcRn, экспрессируется отдельно (MW ок. 6,5 кДа) или в виде слитого белка либо с альбуминсвязывающим доменом (ABD; слитый белок MW ок. 19 кДа, см. Seijsing et al. (2014) Proc Natl Acad Sci USA 111 (48): 17110-17115; Seijsing et al. (2018) Sci Rep. 8 (1): 5141; WO 2014/140366), либо с человеческим альбумином (слитый белок MW ок. 73 кДа). В одном из вариантов осуществления аффитело (и любой слитый белок) имеет высокую аффинность к FcRn при pH 6 и более низкую аффинность к FcRn при pH 7,4. В другом варианте осуществления аффитело (и любой слитый белок) имеет высокую аффинность к FcRn как при pH 6, так и при pH 7,4. ABD - это сконструированный независимо сворачивающийся домен, который может с высокой аффинностью взаимодействовать с сывороточным альбумином в крови. ABD не влияет на взаимодействие сывороточного альбумина с его сайтом связывания на FcRn, который, в свою очередь, отличается от сайта связывания IgG и взаимодействия аффитела с FcRn.

Аффитело, слитые белки аффитела или нерелевантный контроль вводят мышам внутривенно один раз в день в течение 7-14 дней, начиная с 1 дня. Общий сывороточный IgG измеряется перед первой дозой, а затем перед введением дозы через день, начиная с 4 дня (например, дни 4, 6, 8, 10, 12, 14, 16, 18 и 20). Учитывая различия в молекулярной массе, каждая доза только аффитела приблизительно в 3 раза больше (масса/на кг массы тела), чем доза слитого белка аффитело-ABD. В качестве альтернативы или в дополнение, каждая доза слитого белка аффитело-ABD примерно в 4 раза больше (масса/на кг массы тела), чем доза слитого белка аффитело-альбумин, по меньшей мере примерно в 3,5 раза больше, чем доза альбумина, или по меньшей мере примерно в 2,5 раза больше, чем у варианта фрагмента Fc, например эфгартигимода.

В одном из вариантов осуществления слитый белок аффитело-ABD содержит аминокислотную по-

следовательность, представленную в SEQ ID NO: 4:

AEAKFAKEWQQAANEIRWLPNLTDFQRVAFIHKLRDDPSQSSELLSEAKKLSSEQ
 APKASGSLAEAKEANAELDSYGVSDFYKRLIDKAKTVEGVEALKDAILAALPGTGGG
 GGSAAEAKFAKEQQQFGGGGSAEAKFAKEQQQ

где С-концевые 58 аминокислот соответствуют аффителу, и ABD и аффитело соединены 5-аминокислотным линкером Gly-Ser.

Лечение с помощью только аффитела, слитым белком аффитело-ABD или слитым белком аффитело-альбумин эффективно снижает общий сывороточный IgG, что позволяет предположить, что эти агенты могут использоваться для лечения ИТР у людей.

Включение ссылкой.

Все ссылки на патентную и непатентную литературу, цитируемые в настоящем описании, полностью включены в настоящее описание посредством ссылки.

Эквиваленты.

Многие модификации в дополнение к описанным выше могут быть внесены в структуры и методы, описанные в настоящем описании, без отклонения от сущности и объема изобретения. Соответственно, хотя были описаны конкретные варианты осуществления, это только примеры, и они не ограничивают объем изобретения.

ФОРМУЛА ИЗОБРЕТЕНИЯ

1. Способ лечения пациента-человека, у которого диагностирована персистирующая или хроническая иммунная тромбоцитопения (ИТР), включающий введение пациенту 10 мг/кг антагониста FcRn, где антагонист FcRn содержит вариант Fc-области, состоящий из двух Fc-доменов, которые образуют гомодимер, причем аминокислотная последовательность каждого из Fc-доменов состоит из аминокислотной последовательности, представленной в SEQ ID NO: 1, SEQ ID NO: 2 или SEQ ID NO: 3.

2. Способ по п.1, отличающийся тем, что антагонист FcRn состоит из указанного варианта Fc-области.

3. Способ по п.1, отличающийся тем, что антагонист FcRn представляет собой эфгартигимод.

4. Способ по любому из пп.1-3, отличающийся тем, что антагонист FcRn вводят внутривенно или подкожно.

5. Способ по любому из пп.1-4, отличающийся тем, что антагонист FcRn вводят раз в неделю или один раз в две недели.

6. Способ по любому из пп.1-5, где одну или более доз антагониста FcRn вводят один раз в две недели после завершения начального периода лечения, включающего четыре введения антагониста FcRn в течение трех недель.

7. Способ по любому из пп.1-6, дополнительно включающий введение пациенту одной или более доз по меньшей мере одного соединения, одобренного для стандартного лечения ИТР, где по меньшей мере одно соединение, одобренное для стандартного лечения ИТР, включает кортикостероид, ритуксимаб, алемтузумаб, фостаматиниб, циклоsporин, дапсон, даназол, внутривенный иммуноглобулин (IVIg), иммуноглобулин Rho (D) (анти-D), азатиоприн, агонист рецептора тромбопоэтина или любую их комбинацию.

8. Способ по п.7, отличающийся тем, что кортикостероид выбран из группы, состоящей из перорального преднизона, внутривенного преднизона, дексаметазона и любой их комбинации.

9. Способ по п.7, отличающийся тем, что агонист рецептора тромбопоэтина выбран из группы, состоящей из элтромбопага, аватромбопага, ромиплостима, не-Fc-части ромиплостима и любой их комбинации.

10. Способ по любому из пп.1-9, отличающийся тем, что у пациента-человека количество тромбоцитов составляет $\leq 30 \times 10^9/\text{л}$ до введения антагониста FcRn.

11. Способ по любому из пп.1-10, отличающийся тем, что у пациента-человека количество тромбоцитов составляет $< 100 \times 10^9/\text{л}$ при стандартном лечении с использованием по меньшей мере одного соединения, одобренного для стандартного лечения ИТР, до введения антагониста hFcRn; или отличающийся тем, что у пациента-человека количество тромбоцитов составляет $\leq 50 \times 10^9/\text{л}$ при стандартном лечении с использованием по меньшей мере одного соединения, одобренного для стандартного лечения ИТР, до введения антагониста hFcR; или отличающийся тем, что у пациента-человека количество тромбоцитов составляет $\leq 30 \times 10^9/\text{л}$ при стандартном лечении с использованием по меньшей мере одного соединения, одобренного для стандартного лечения ИТР, до введения антагониста hFcRn; или отличающийся тем, что у пациента-человека количество тромбоцитов составляет $\leq 20 \times 10^9/\text{л}$ при стандартном лечении с использованием по меньшей мере одного соединения, одобренного для стандартного лечения ИТР, до введения одной или более доз антагониста hFcRn; или отличающийся тем, что у пациента-человека количество тромбоцитов составляет $\leq 10 \times 10^9/\text{л}$ при стандартном лечении с использованием по меньшей мере одного соединения, одобренного для стандартного лечения ИТР, до введения антагониста hFcRn.

12. Способ по любому из пп.1-11, отличающийся тем, что у пациента-человека имеется персистирующая ИТР.

13. Способ по любому из пп.1-11, отличающийся тем, что у пациента-человека имеется хроническая ИТР.

14. Способ по любому из пп.1-13, отличающийся тем, что лечение приводит к увеличению количества тромбоцитов до $\geq 50 \times 10^9/\text{л}$.

15. Способ по любому из пп.1-14, отличающийся тем, что лечение приводит к увеличению количества тромбоцитов до $\geq 100 \times 10^9/\text{л}$.

16. Способ по п.14 или 15, отличающийся тем, что увеличение количества тромбоцитов сохраняется в течение по меньшей мере 4 недель, или тем, что увеличение количества тромбоцитов сохраняется в течение по меньшей мере 2 месяцев, или тем, что увеличение количества тромбоцитов сохраняется в течение по меньшей мере 3 месяцев.

17. Способ лечения пациента-человека, у которого диагностирована хроническая или персистирующая ИТР, включающий введение пациенту эффективного количества FcRn, где антагонист FcRn содержит вариант Fc-области, состоящий из двух Fc-доменов, которые образуют гомодимер, причем аминокислотная последовательность каждого из Fc-доменов состоит из аминокислотной последовательности, представленной в SEQ ID NO: 1, SEQ ID NO: 2 или SEQ ID NO: 3, и где антагонист FcRn вводят подкожно в дозе 1000 мг.

18. Способ по п.17, отличающийся тем, что антагонист FcRn состоит из указанного варианта Fc-области.

19. Способ по п.17, отличающийся тем, что антагонист FcRn представляет собой эфгартигимод.

20. Способ по любому из пп.17-19, дополнительно включающий введение пациенту одной или более доз по меньшей мере одного соединения, одобренного для стандартного лечения ИТР, где по меньшей мере одно соединение, одобренное для стандартного лечения ИТР, включает кортикостероид, ритуксимаб, алемтузумаб, фостаматиниб, циклоспорин, дапсон, даназол, внутривенный иммуноглобулин (IVIg), иммуноглобулин Rho (D) (анти-D), азатиоприн, агонист рецептора тромбопоэтина или любую их комбинацию.

21. Способ по п.20, отличающийся тем, что кортикостероид выбран из группы, состоящей из перорального преднизона, внутривенного преднизона, дексаметазона и любой их комбинации.

22. Способ по п.20, отличающийся тем, что агонист рецептора тромбопоэтина выбран из группы, состоящей из элтромбопага, аватромбопага, ромиплостима, не-Fc-части ромиплостима и любой их комбинации.

23. Способ по любому из пп.17-22, отличающийся тем, что у пациента-человека количество тромбоцитов составляет $< 30 \times 10^9/\text{л}$ до введения антагониста FcRn.

24. Способ по любому из пп.17-23, отличающийся тем, что у пациента-человека количество тромбоцитов составляет $< 100 \times 10^9/\text{л}$ при стандартном лечении с использованием по меньшей мере одного соединения, одобренного для стандартного лечения ИТР, до введения антагониста FcRn, или тем, что у пациента-человека количество тромбоцитов составляет $\leq 50 \times 10^9/\text{л}$ при стандартном лечении с использованием по меньшей мере одного соединения, одобренного для стандартного лечения ИТР, до введения антагониста FcR, или тем, что у пациента-человека количество тромбоцитов составляет $\leq 30 \times 10^9/\text{л}$ при стандартном лечении с использованием по меньшей мере одного соединения, одобренного для стандартного лечения ИТР, до введения антагониста FcRn; или отличающийся тем, что у пациента-человека количество тромбоцитов составляет $\leq 20 \times 10^9/\text{л}$ при стандартном лечении с использованием по меньшей мере одного соединения, одобренного для стандартного лечения ИТР, до введения антагониста FcRn; или отличающийся тем, что у пациента-человека количество тромбоцитов составляет $\leq 10 \times 10^9/\text{л}$ при стандартном лечении с использованием по меньшей мере одного соединения, одобренного для стандартного лечения ИТР, до введения антагониста FcRn.

25. Способ по любому из пп.17-24, отличающийся тем, что у пациента-человека имеется персистирующая ИТР.

26. Способ по любому из пп.17-24, где у пациента-человека имеется хроническая ИТР.

27. Способ по любому из пп.17-26, отличающийся тем, что лечение приводит к увеличению количества тромбоцитов до $\geq 50 \times 10^9/\text{л}$.

28. Способ по любому из пп.17-27, отличающийся тем, что лечение приводит к увеличению количества тромбоцитов до $\geq 100 \times 10^9/\text{л}$.

29. Способ по п.27 или 28, отличающийся тем, что увеличение количества тромбоцитов сохраняется в течение по меньшей мере 4 недель, или тем, что увеличение количества тромбоцитов сохраняется в течение по меньшей мере 2 месяцев, или тем, что увеличение количества тромбоцитов сохраняется в течение по меньшей мере 3 месяцев.

30. Способ лечения пациента-человека, у которого диагностирована персистирующая или хроническая ИТР, включающий введение пациенту одной или более доз антагониста FcRn, причем антагонист FcRn представляет собой эфгартигимод, где эфгартигимод вводят подкожно в водном составе, содержа-

шем 100-200 мг/мл эфгартигимода в 20 мМ гистидин/гистидин HCl, 60 мМ сахарозы, 100 мМ NaCl и 0,02-0,04% мас./об. полисорбата 20 или полисорбата 80, pH 6,0.

31. Способ по п.30, отличающийся тем, что водный состав содержит 100-200 мг/мл эфгартигимода в 20 мМ гистидин/гистидин HCl, 60 мМ сахарозы, 100 мМ NaCl, 10 мМ L-метионина, и 0,02%-0,04% мас./об. полисорбата 20 или полисорбата 80, pH 6.

32. Способ по п.30 или 31, дополнительно включающий введение пациенту одной или более доз по меньшей мере одного соединения, одобренного для стандартного лечения ИТР, где по меньшей мере одно соединение, одобренное для стандартного лечения ИТР, включает кортикостероид, ритуксимаб, алемтузумаб, фостаматиниб, циклоспорин, дапсон, даназол, внутривенный иммуноглобулин (IVIg), иммуноглобулин Rho (D) (анти-D), азатиоприн, агонист рецептора тромбопоэтина или любую их комбинацию.

33. Способ по п.32, отличающийся тем, что кортикостероид выбран из группы, состоящей из перорального преднизона, внутривенного преднизона, дексаметазона и любой их комбинации.

34. Способ по п.32, отличающийся тем, что агонист рецептора тромбопоэтина выбран из группы, состоящей из элтромбопага, аватромбопага, ромиплостима, не-Fc-части ромиплостима и любой их комбинации.

35. Применение антагониста FcRn для лечения персистирующей или хронической иммунной тромбоцитопении (ИТР) у пациента-человека, где антагонист FcRn содержит вариант Fc-области, состоящий из двух Fc-доменов, которые образуют гомодимер, причем аминокислотная последовательность каждого из Fc-доменов состоит из аминокислотной последовательности, представленной в SEQ ID NO: 1, SEQ ID NO: 2 или SEQ ID NO: 3.

36. Применение по п.35, отличающееся тем, что антагонист FcRn состоит из указанного варианта Fc-области.

37. Применение по п.35 или 36, отличающееся тем, что антагонист FcRn представляет собой эфгартигимод.

38. Применение по любому из пп.35-37 для лечения персистирующей ИТР у пациента-человека.

39. Применение по любому из пп.35-37 для лечения хронической ИТР у пациента-человека.

40. Применение по любому из пп.35-39, отличающееся тем, что антагонист FcRn предназначен для введения в дозе 10 мг/кг.

41. Применение по п.40, отличающееся тем, что антагонист FcRn предназначен для введения внутривенно или подкожно.

42. Применение по любому из пп.35-39, отличающееся тем, что антагонист FcRn предназначен для введения пациенту в дозе 1000 мг.

43. Применение по любому из пп.40-42, отличающееся тем, что антагонист FcRn предназначен для введения раз в неделю или один раз в две недели.

44. Применение по любому из пп.40-43, где одна или более доз антагониста FcRn предназначена для введения один раз в две недели после завершения начального периода лечения, включающего четыре введения антагониста FcRn в течение трех недель

45. Применение по любому из пп.40-44, дополнительно включающее применение по меньшей мере одного соединения, одобренного для стандартного лечения ИТР, где по меньшей мере одно соединение, одобренное для стандартного лечения ИТР, включает кортикостероид, ритуксимаб, алемтузумаб, фостаматиниб, циклоспорин, дапсон, даназол, внутривенный иммуноглобулин (IVIg), иммуноглобулин Rho (D) (анти-D), азатиоприн, агонист рецептора тромбопоэтина или любую их комбинацию.

46. Применение по п.45, отличающееся тем, что кортикостероид выбран из группы, состоящей из перорального преднизона, внутривенного преднизона, дексаметазона и любой их комбинации.

47. Применение по п.45, отличающееся тем, что агонист рецептора тромбопоэтина выбран из группы, состоящей из элтромбопага, аватромбопага, ромиплостима, не-Fc-части ромиплостима и любой их комбинации.

48. Применение по любому из пп.35-47, отличающееся тем, что у пациента-человека количество тромбоцитов составляет $\leq 30 \times 10^9$ /л до введения антагониста FcRn.

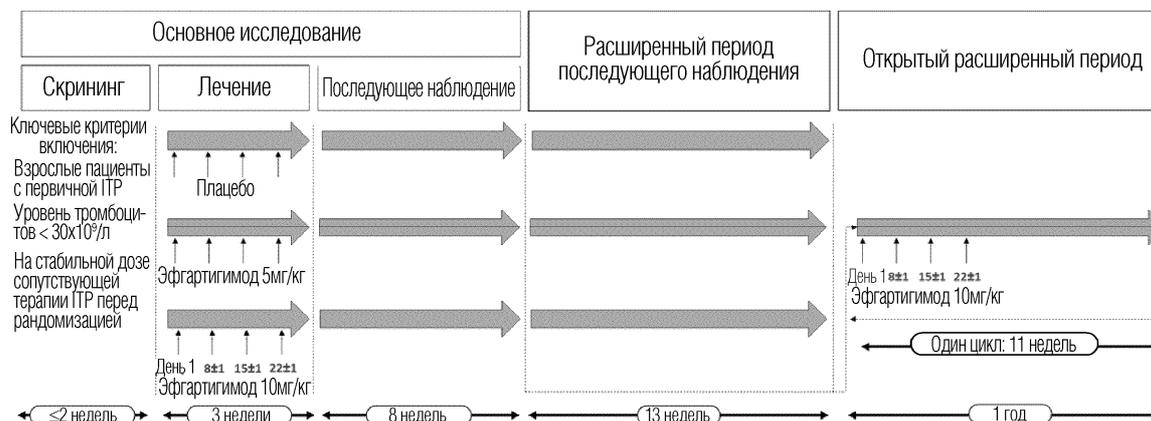
49. Применение по любому из пп.35-48, отличающееся тем, что у пациента-человека количество тромбоцитов составляет $< 100 \times 10^9$ /л при стандартном лечении с использованием по меньшей мере одного соединения, одобренного для стандартного лечения ИТР, до введения антагониста hFcRn; или отличающийся тем, что у пациента-человека количество тромбоцитов составляет $\leq 50 \times 10^9$ /л при стандартном лечении с использованием по меньшей мере одного соединения, одобренного для стандартного лечения ИТР, до введения антагониста hFcR; или отличающийся тем, что у пациента-человека количество тромбоцитов составляет $\leq 30 \times 10^9$ /л при стандартном лечении с использованием по меньшей мере одного соединения, одобренного для стандартного лечения ИТР, до введения антагониста hFcRn; или отличающийся тем, что у пациента-человека количество тромбоцитов составляет $\leq 20 \times 10^9$ /л при стандартном лечении с использованием по меньшей мере одного соединения, одобренного для стандартного лечения ИТР, до введения одной или более доз антагониста hFcRn; или отличающийся тем, что у пациента-человека количество тромбоцитов составляет $\leq 10 \times 10^9$ /л при стандартном лечении с использованием по меньшей

мере одного соединения, одобренного для стандартного лечения ИТР, до введения антагониста hFcRn.

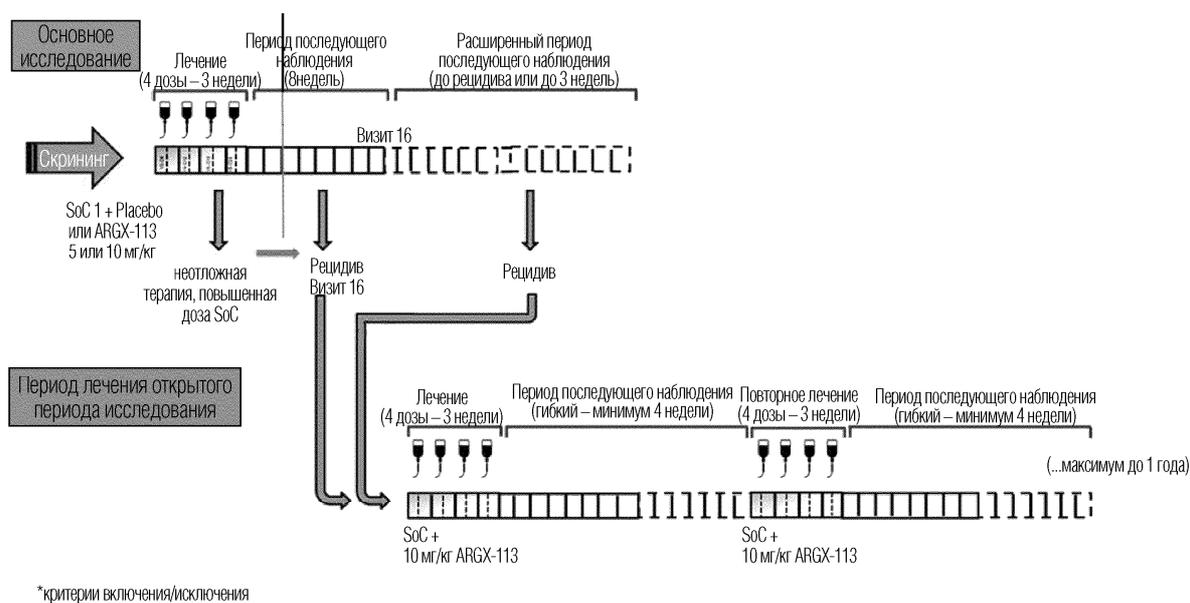
50. Применение по любому из пп.35-49, отличающееся тем, что лечение приводит к увеличению количества тромбоцитов до $\geq 50 \times 10^9/\text{л}$.

51. Применение по любому из пп.35-50, отличающееся тем, что лечение приводит к увеличению количества тромбоцитов до $\geq 100 \times 10^9/\text{л}$.

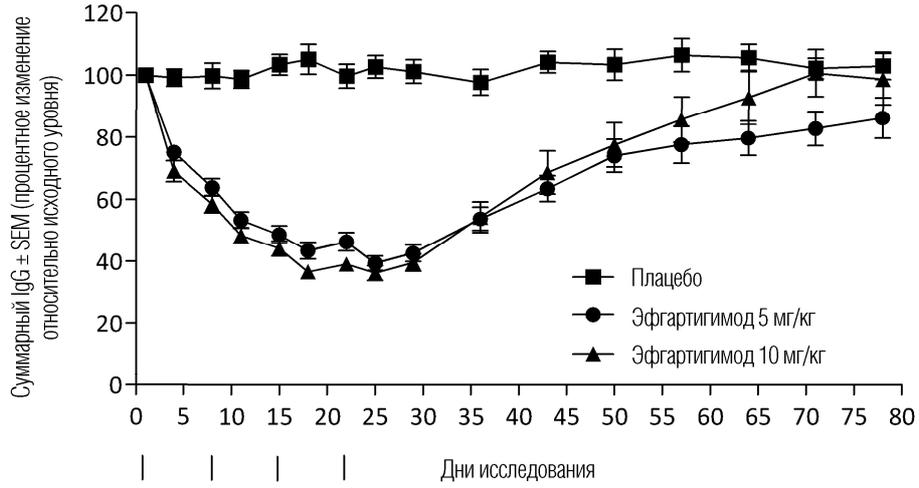
52. Применение по п.50 или 51, отличающееся тем, что увеличение количества тромбоцитов сохраняется в течение по меньшей мере 4 недель, или тем, что увеличение количества тромбоцитов сохраняется в течение по меньшей мере 2 месяцев, или тем, что увеличение количества тромбоцитов сохраняется в течение по меньшей мере 3 месяцев.



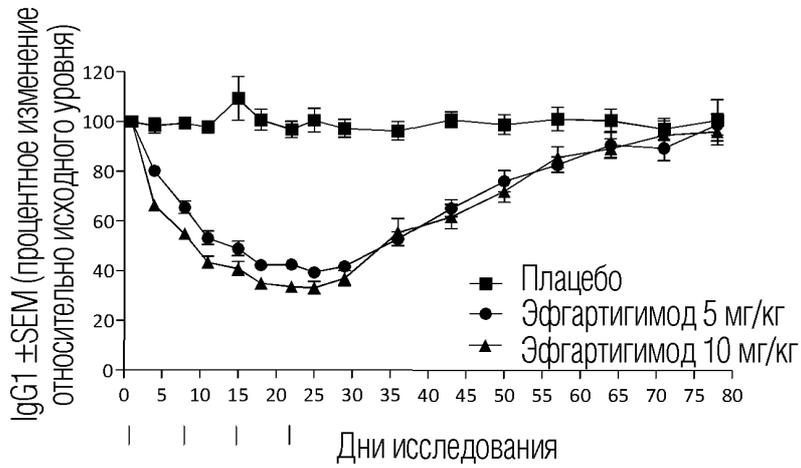
Фиг. 1



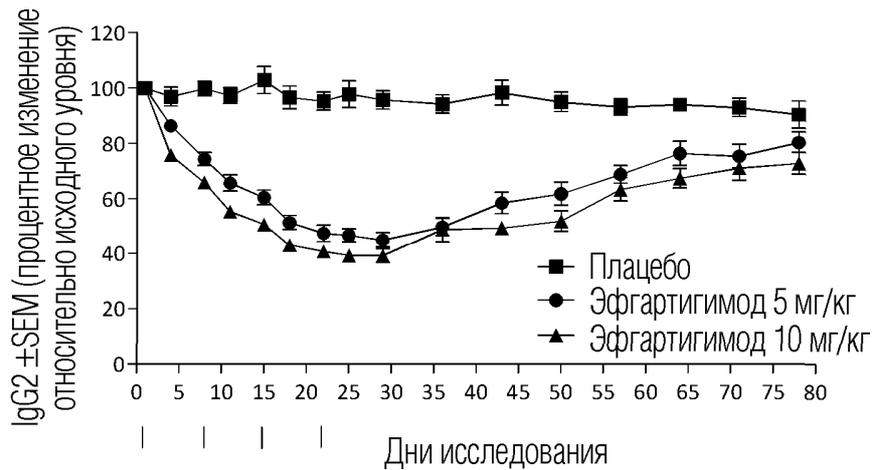
Фиг. 2



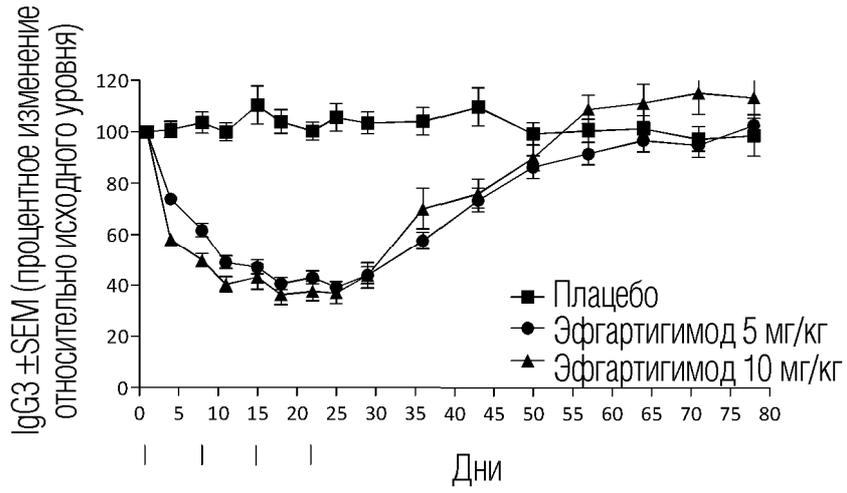
Фиг. 3



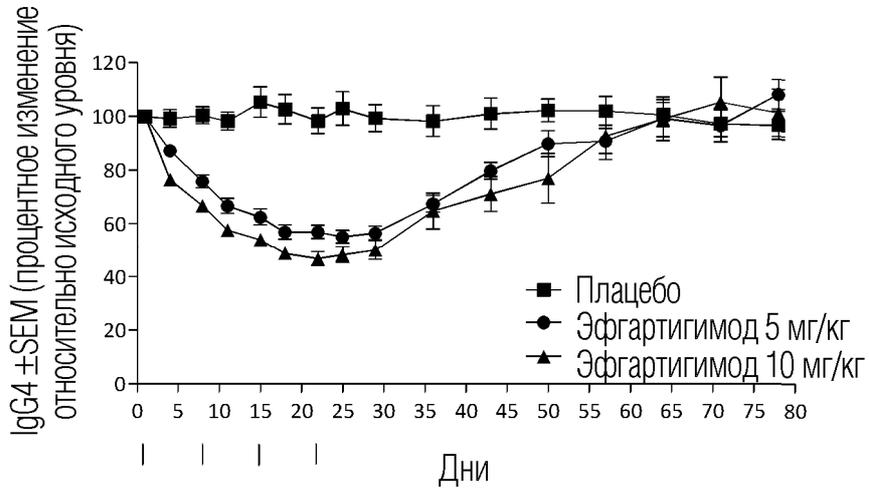
Фиг. 4А



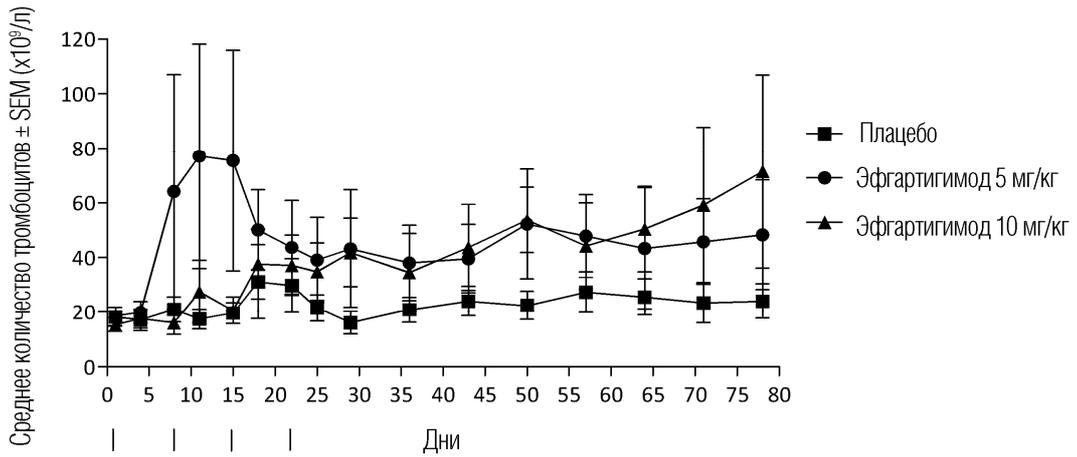
Фиг. 4В



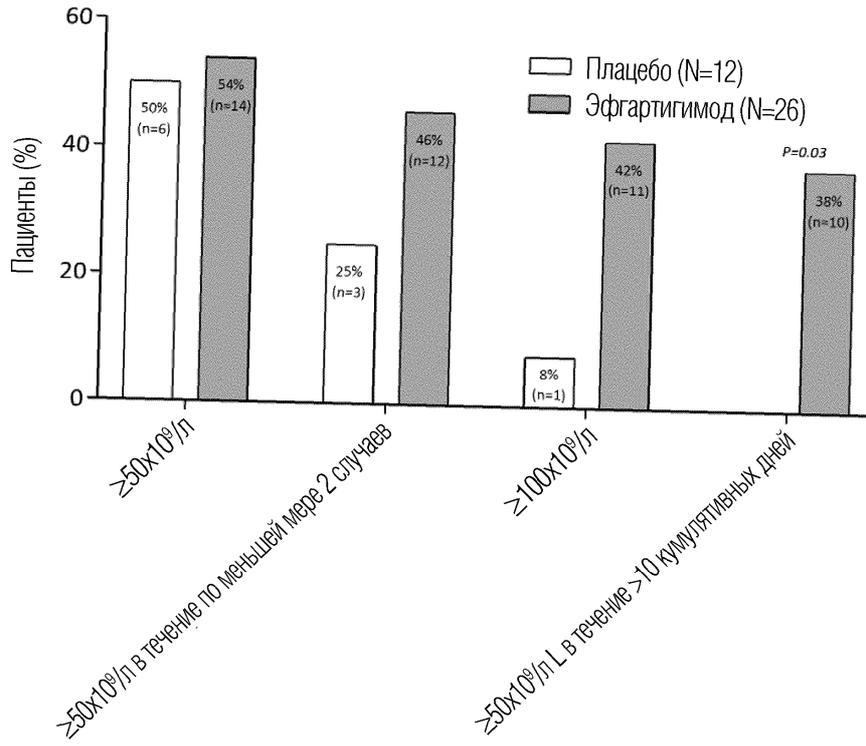
Фиг. 4С



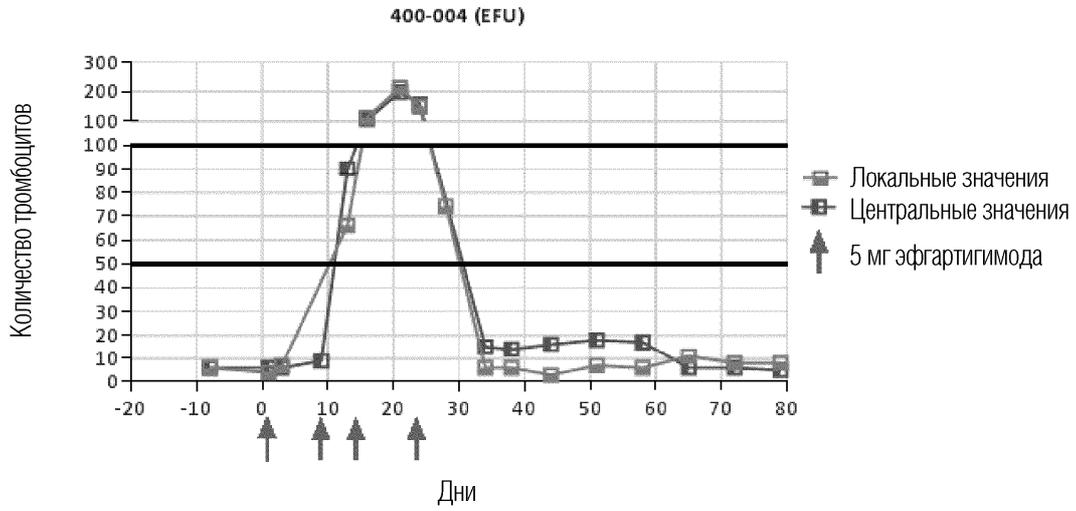
Фиг. 4D



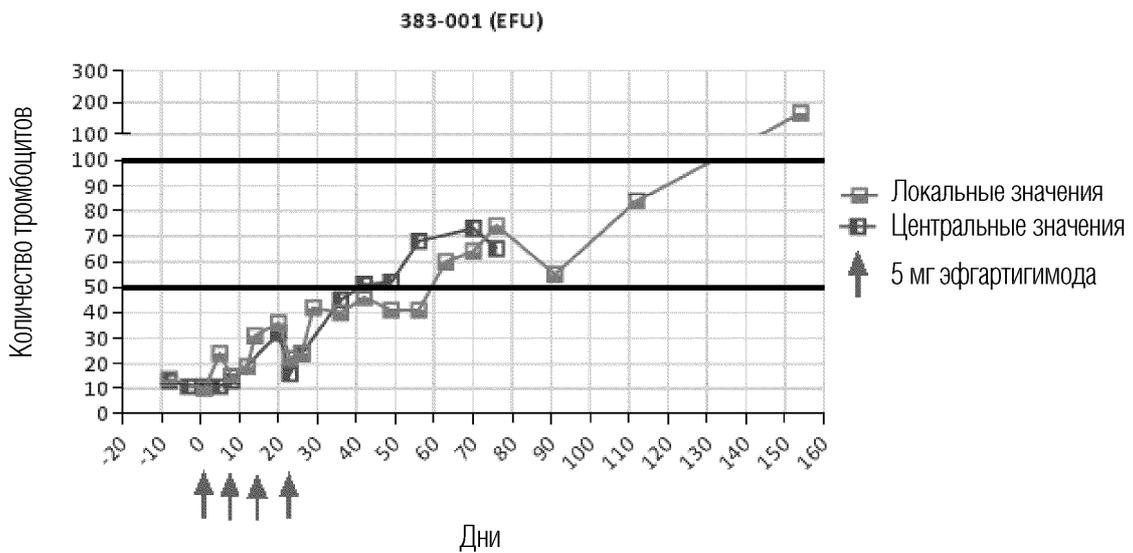
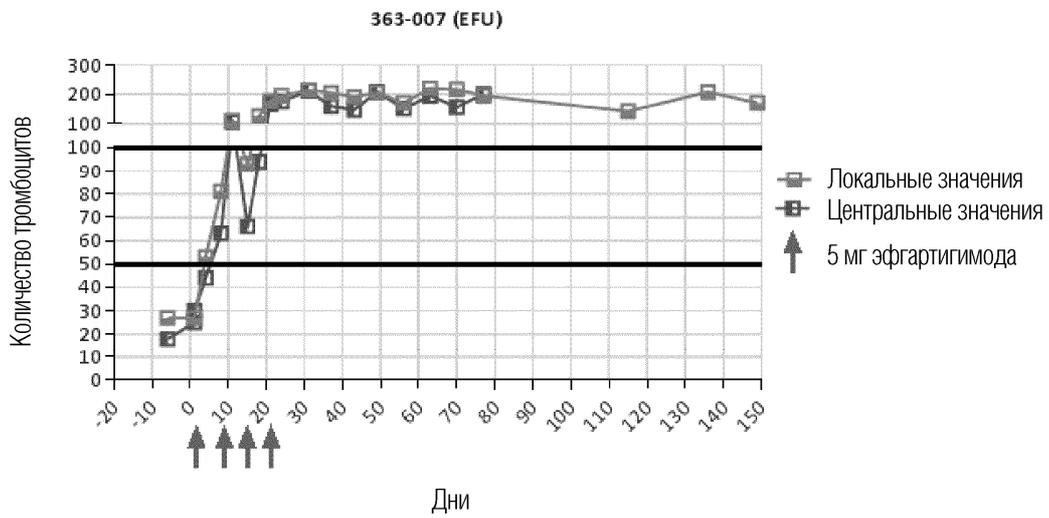
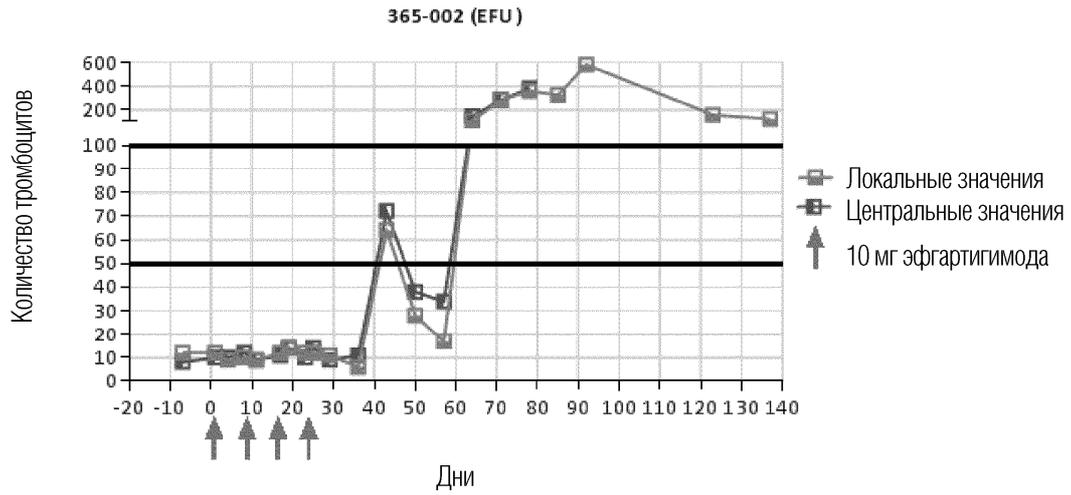
Фиг. 5

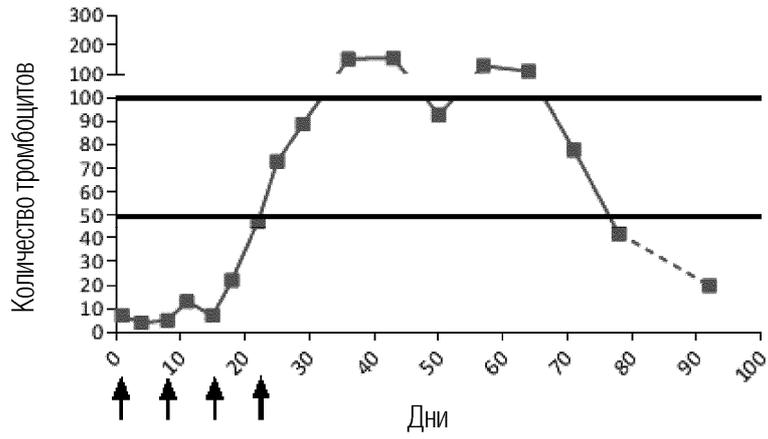


Фиг. 6

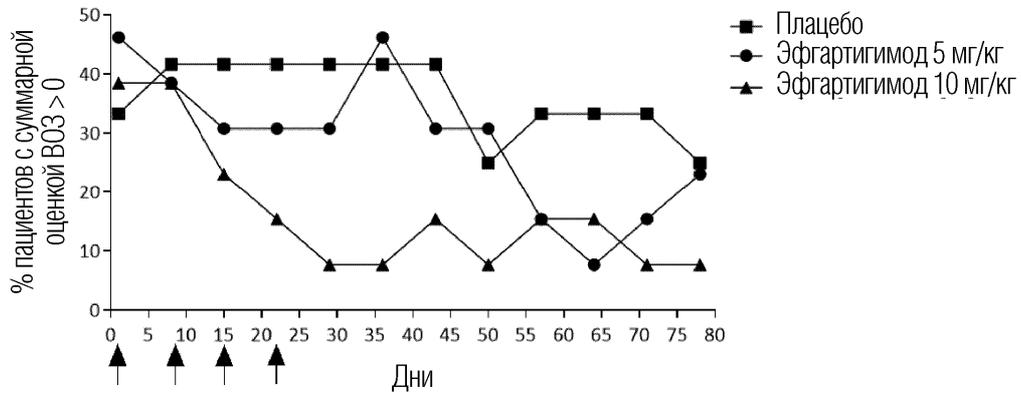


Фиг. 7

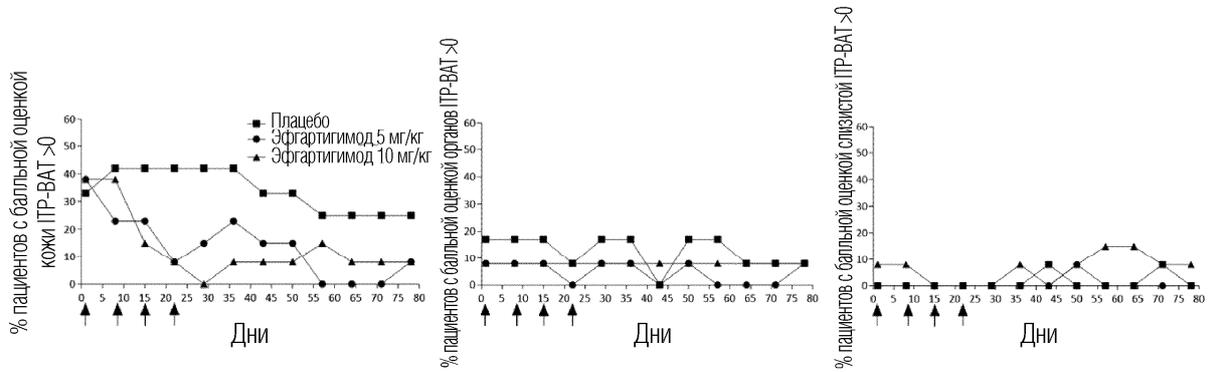




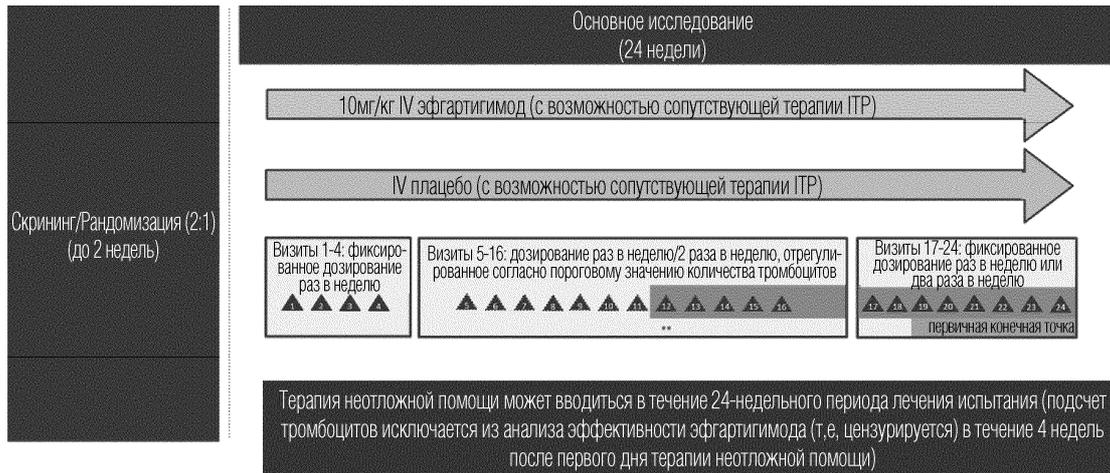
Фиг. 11



Фиг. 12



Фиг. 13



Фиг. 14

