

(19)



**Евразийское  
патентное  
ведомство**

(21) **202492249** (13) **A1**

(12) **ОПИСАНИЕ ИЗОБРЕТЕНИЯ К ЕВРАЗИЙСКОЙ ЗАЯВКЕ**

(43) Дата публикации заявки  
**2024.10.29**

(51) Int. Cl. *C07K 16/36* (2006.01)  
*A61K 39/395* (2006.01)  
*A61P 7/04* (2006.01)

(22) Дата подачи заявки  
**2023.03.01**

---

(54) **СПОСОБЫ ВВЕДЕНИЯ БИСПЕЦИФИЧНЫХ АНТИТЕЛ-МИМЕТИКОВ FVIII ОДИН РАЗ В НЕДЕЛЮ**

---

(31) 22159642.2; 22159646.3; 22212144.4

(32) 2022.03.02; 2022.03.02; 2022.12.08

(33) EP

(86) PCT/EP2023/055238

(87) WO 2023/166094 2023.09.07

(71) Заявитель:  
**НОВО НОРДИСК ХЕЛТ КЭР АГ (CH)**

(72) Изобретатель:  
**Матыцина Ирина Алексейевна,  
Крейльгорд Мадс (DK)**

(74) Представитель:  
**Хмара М.В. (RU)**

---

(57) Настоящее изобретение в целом относится к применению биспецифичных антител-миметиков FVIII для лечения гемофилии, такой как гемофилия А с ингибиторами или без них, и, в частности, к способам лечения заболевания, например режимам дозирования и композициям для применения в таких способах.

**A1**

**202492249**

**202492249**

**A1**

## **СПОСОБЫ ВВЕДЕНИЯ БИСПЕЦИФИЧНЫХ АНТИТЕЛ-МИМЕТИКОВ FVIII ОДИН РАЗ В НЕДЕЛЮ**

### **ОБЛАСТЬ ТЕХНИКИ**

Настоящее изобретение относится к способам введения антител-миметиков фактора VIII пациентам с гемофилией.

### **ВКЛЮЧЕНИЕ ПЕРЕЧНЯ ПОСЛЕДОВАТЕЛЬНОСТЕЙ ПОСРЕДСТВОМ ССЫЛКИ**

Настоящая заявка подается с перечнем последовательностей в электронной форме. Полное содержание перечня последовательностей включено в данный документ посредством ссылки.

### **СВЕДЕНИЯ О ПРЕДШЕСТВУЮЩЕМ УРОВНЕ ТЕХНИКИ**

У пациентов с коагулопатией, таких как люди с гемофилией А и В, функция различных этапов коагуляционного каскада становится нарушенной, например, из-за отсутствия или недостаточного наличия функционального фактора свертывания крови. Такое нарушение функции одной части коагуляционного каскада приводит к недостаточному свертыванию крови и потенциально опасному для жизни кровотечению или повреждению внутренних органов, таких как суставы.

Дефицит фактора свертывания крови VIII (FVIII), обычно называемый гемофилией А, представляет собой врожденное нарушение свертываемости крови, поражающее примерно 420000 человек во всем мире, из которых около 105000 в настоящее время имеют поставленный диагноз.

Пациенты с гемофилией А могут получать заместительную терапию фактором свертывания крови, таким как экзогенный FVIII. Традиционное лечение состоит из заместительной терапии, предоставляемой в качестве профилактики или при необходимости для лечения эпизодов кровотечения. До недавнего времени профилактическим лечением пациента с тяжелой гемофилией А было введение не более трех внутривенных инъекций в неделю или полученного из плазмы крови FVIII, или рекомбинантного FVIII, или его вариантов длительного действия.

Однако у таких пациентов существует риск развития нейтрализующих антител, так называемых ингибиторов, к таким экзогенным факторам, что делает ранее эффективную терапию неэффективной. Гемофилия А у пациентов с ингибиторами представляет собой неограничивающий пример коагулопатии, которая является частично

врожденной и частично приобретенной. Пациентов, у которых развились ингибиторы FVIII, нельзя лечить с помощью традиционной заместительной терапии.

5 Экзогенные факторы свертывания крови можно вводить только внутривенно, что создает значительные неудобства и дискомфорт для пациентов. Например, младенцам и детям младшего возраста может потребоваться введение внутривенных катетеров в грудную вену хирургическим путем, чтобы гарантировать доступ в вену. Это приводит к большому риску развития у них бактериальных инфекций.

10 Лекарственное средство эмицизумаб (хемлибра (HEMLIBRA<sup>®</sup>)), также известное как ACE910, одобрено для подкожного введения для профилактического лечения гемофилии А с ингибиторами или без них. Эмицизумаб представляет собой гуманизированное биспецифичное моноклональное антитело к FIX(a)/FX(a), разработанное Chugai Pharmaceuticals/Roche Pharmaceuticals для лечения гемофилии А. Эмицизумаб разработан для имитации функции кофактора FVIII (см. Sampei et al.: (2013) *PLoS One*, 8, e57479 и WO2012/067176).

15 В WO2015/194233 и WO2018/047813 раскрыты режимы дозирования, которые, как заявлено, можно применять для введения эмицизумаба.

В WO2018/021450, WO2020/025672 и WO2021/152066, например, также раскрыты биспецифичные антитела к FIX(a) и FX(a), которые являются миметиками FVIII, и их применение в качестве прокоагулянтов для лечения гемофилии А.

20 В данной области техники существует потребность в улучшенных способах введения конкретных биспецифичных антител-миметиков FVIII пациентам, страдающим гемофилией А, такой как гемофилия А с ингибиторами или без них.

## **СУЩНОСТЬ ИЗОБРЕТЕНИЯ**

25 Настоящее изобретение относится к способам введения соединений, которые служат заменой фактора свертывания крови VIII (FVIII) у пациентов, страдающих коагулопатией, и, в частности, у пациентов, у которых отсутствует функциональный FVIII, таких как пациенты с гемофилией А, включая пациентов с гемофилией А с ингибиторами. В частности, биспецифичные антитела можно применять в лечении гемофилии А с ингибиторами или без них, причем указанное биспецифичное антитело 30 способно связываться с FIX (SEQ ID NO:1) или его активированной формой и FX (SEQ ID NO:2) или его активированной формой.

В одном аспекте настоящее изобретение относится к биспецифичному антителу для применения в лечении гемофилии А с ингибиторами или без них, причем указанное

биспецифичное антитело содержит

антитело к FIX(a) или его антигенсвязывающий фрагмент, способный связываться с FIX (SEQ ID NO:1) и/или его активированной формой (FIXa), содержащий тяжелую цепь и легкую цепь, и

- 5 антитело к FX(a) или его антигенсвязывающий фрагмент, способный связываться с FX (SEQ ID NO:2) и/или его активированной формой (FXa), содержащий тяжелую цепь и легкую цепь,

причем

- 10 указанная тяжелая цепь антитела к FIX(a) или его антигенсвязывающего фрагмента содержит последовательности CDR1-3, представленные в SEQ ID NO:3, 4 и 5, соответственно, и

указанная легкая цепь антитела к FIX(a) или его антигенсвязывающего фрагмента содержит последовательности CDR1-3, представленные в SEQ ID NO:8, 9 и 10, соответственно, и

- 15 указанная тяжелая цепь антитела к FX(a) или его антигенсвязывающего фрагмента содержит последовательности CDR1-3, представленные в SEQ ID NO:13, 14 и 15, соответственно, и

- 20 указанная легкая цепь антитела к FX(a) или его антигенсвязывающего фрагмента содержит последовательности CDR1-3, представленные в SEQ ID NO:18, 19 и 20, соответственно, и

при этом указанное биспецифичное антитело вводят подкожно пациенту-человеку в композиции, содержащей указанное биспецифичное антитело,

при этом нагрузочную дозу, содержащую

- 25 - приблизительно 9 мг указанного биспецифичного антитела, вводят пациенту, имеющему массу тела от 5 кг до <15 кг, или
- приблизительно 24 мг указанного биспецифичного антитела, вводят пациенту, имеющему массу тела от 15 кг до <45 кг, или
- приблизительно 55 мг указанного биспецифичного антитела, вводят пациенту, имеющему массу тела 45 кг или больше,

- 30 при этом поддерживающую дозу, содержащую

- приблизительно 1,6 мг указанного биспецифичного антитела, вводят один раз в неделю пациенту, имеющему массу тела от 5 кг до <15 кг, или

- приблизительно 4 мг указанного биспецифичного антитела, вводят один раз в неделю пациенту, имеющему массу тела от 15 кг до <45 кг, или

- приблизительно 9 мг указанного биспецифичного антитела, вводят один раз в неделю пациенту, имеющему массу тела 45 кг или больше,

5 при этом указанную первую поддерживающую дозу вводят через одну неделю после введения указанной нагрузочной дозы; и

при этом предусмотрена плазматическая концентрация указанного биспецифичного в равновесном состоянии в диапазоне приблизительно от 2 мкг/мл до приблизительно 18 мкг/мл, например, от 3 до 9 мкг/мл, например, 6,5 мкг/мл.

10 В одном варианте реализации указанное биспецифичное антитело содержит первую тяжелую цепь, содержащую SEQ ID NO:7, и первую легкую цепь, содержащую SEQ ID NO:12, а также вторую тяжелую цепь, содержащую SEQ ID NO:17, и вторую легкую цепь, содержащую SEQ ID NO:22 (MAT 1).

15 В одном аспекте настоящее изобретение относится к фармацевтической композиции, содержащей биспецифичное антитело, описанное в данном документе.

В одном варианте реализации указанное биспецифичное антитело вводят подкожно пациенту-человеку в фармацевтической композиции, содержащей биспецифичное антитело, описанное в данном документе.

20 В одном аспекте биспецифичное антитело вводят один раз в неделю, как раскрыто в данном документе.

В предпочтительном варианте реализации указанное антитело вводят в нагрузочной дозе с последующими поддерживающими дозами, как раскрыто в данном документе.

25 В другом аспекте настоящее изобретение относится к наборам, содержащим композицию, содержащую биспецифичное антитело, например, в устройстве для инъекций, и инструкции по применению.

## **КРАТКОЕ ОПИСАНИЕ ЧЕРТЕЖЕЙ**

На фиг. 1 представлены SEQ ID NO:3-22 в табличном формате.

30 На фиг. 2 показаны средние профили концентрации MAT 1 в плазме крови пациента. Измерения до введения дозы, которые меньше нижнего предела количественного определения, устанавливали как 0. Концентрация для 0 сообщалась как 1e-2 мкг/мл из-за использования логарифмической оси. Вертикальные линии обозначают

два сеанса оценки фармакокинетики (ФК). День 56-63 сеанса оценки ФК использовали для когорт 1-3 и 5 (один раз в неделю), тогда как день 56-84 использовали для когорты 4 (один раз каждые 4 недели). Среднее  $\pm$  СОС.

На фиг. 3 показана визуальная прогностическая проверка соответствия ФК модели данным наблюдений в части FRONTIER1 MAD. Точки данных представляют собой индивидуальные плазматические концентрации МАТ 1 в зависимости от времени. Сплошная линия представляет медиану данных наблюдений, пунктирная линия представляет предсказанную с помощью модели медианную плазматическую концентрацию МАТ 1 в зависимости от времени. Пунктирные линии представляют предсказанный с помощью модели 5-й (нижний) и 95-й (верхний) процентиля на основе 1000 исследовательских имитаций с использованием ФК модели. Медианную линию тренда и вариабельность данных надлежащим образом регистрируют с помощью модели для всех когорт.

На фиг. 4 показаны пиковые уровни тромбина у пациентов, получавших повышающиеся дозы МАТ 1 и клинически рекомендованную дозу эмицизумаба (emi). Образцы плазмы крови брали у пациентов, получавших различные дозы МАТ 1 (когорты, получавшие многократные возрастающие дозы (MAD), у которых начали лечение эмицизумабом или которые продолжают установленную профилактику эмицизумабом, в различные моменты времени на протяжении всего периода лечения. Потенциальную активность FVIII нейтрализовали путем добавления антител к FVIII и выполняли тестирование на предмет образования тромбина *ex vivo*. Сплошные линии представляют *in vitro* образцы плазмы крови человека от здоровых субъектов, у которых имитировали гемофилию А с помощью антител к FVIII и которым вводили различные известные концентрации МАТ 1 или эмицизумаба. Пунктирная линия представляет среднюю плазматическую концентрацию МАТ 1 ( $C_{avg}$  рассчитывали на основании сеансов оценки ФК) для каждой из указанных когорт.

На фиг. 5 показаны предсказанные типичные профили ФК для МАТ 1 у субъектов с разными значениями массы тела при применении однократной нагрузочной дозы с последующими поддерживающими дозами, приведенными в качестве примера в Таблице 8. Моделирование ФК демонстрирует, что все субъекты, независимо от массы тела, должны достичь плазматических концентраций МАТ 1 в терапевтическом диапазоне, ограниченном минимальной концентрацией, сравнимой с концентрацией в когорте 2 MAD FRONTIER1 (C2) (2 мкг/мл), и максимальной концентрацией, определенной как  $C_{max}$  в

когорте 5 MAD (18 мкг/мл). Это продемонстрировано для интервалов введения доз QW (один раз в неделю), Q2W (один раз каждые две недели) и QM (один раз в месяц).

### **КРАТКОЕ ОПИСАНИЕ ПОСЛЕДОВАТЕЛЬНОСТЕЙ**

5 SEQ ID NO:1 представляет аминокислотную последовательность фактора свертывания крови IX человека.

SEQ ID NO:2 представляет аминокислотную последовательность фактора свертывания крови X человека.

10 SEQ ID NO:3-22 представляют аминокислотные последовательности компонентов биспецифичного антитела «MAT 1», упоминаемого в данном документе, или являющихся составными частями указанного антитела, приведенные ниже:

SEQ ID NO:3, 4 и 5 представляют определяющую комплементарность область (CDR) 1-3, соответственно, тяжелой цепи антитела к FIX(a), являющегося компонентом MAT 1.

15 SEQ ID NO:6 представляет переменный домен тяжелой цепи ( $V_H$ ) антитела к FIX(a), являющегося компонентом MAT 1.

SEQ ID NO:7 представляет полноразмерную тяжелую цепь антитела к FIX(a), являющегося компонентом MAT 1.

SEQ ID NO:8, 9 и 10 представляют CDR 1-3, соответственно, легкой цепи антитела к FIX(a), являющегося компонентом MAT 1.

20 SEQ ID NO:11 представляет переменный домен легкой цепи ( $V_L$ ) антитела к FIX(a), являющегося компонентом MAT 1.

SEQ ID NO:12 представляет полноразмерную легкую цепь антитела к FIX(a), являющегося компонентом MAT 1.

25 SEQ ID NO:13, 14 и 15 представляют CDR 1-3 соответственно, тяжелой цепи антитела к FX(a), являющегося компонентом MAT 1.

SEQ ID NO:16 представляет переменный домен тяжелой цепи ( $V_H$ ) антитела к FX(a), являющегося компонентом MAT 1.

SEQ ID NO:17 представляет собой полноразмерную тяжелую цепь антитела к FX(a), являющегося компонентом MAT 1.

30 SEQ ID NO:18, 19 и 20 представляют CDR 1-3, соответственно, легкой цепи антитела к FX(a), являющегося компонентом MAT 1.

SEQ ID NO:21 представляет переменный домен легкой цепи ( $V_L$ ) антитела к FX(a), являющегося компонентом MAT 1.

SEQ ID NO:22 представляет полноразмерную легкую цепь антитела к FX(a), являющегося компонентом МАТ 1.

В дополнение к перечню последовательностей, предоставленному с данным документом в электронной форме, на Фигуре 1 представлены SEQ ID NO:3-22 в  
5 табличном формате.

## ОПИСАНИЕ

Настоящее изобретение относится к способам введения биспецифичных антител и композиций, содержащих такие биспецифичные антитела, которые служат заменой фактора свертывания крови VIII (FVIII) у пациентов, страдающих коагулопатией, и, в частности, у пациентов, у которых отсутствует функциональный FVIII, таких как пациенты с гемофилией А, включая пациентов с гемофилией А с ингибиторами и пациентов с гемофилией А без ингибиторов. В частности, предложены режимы дозирования один раз в неделю.

Чтобы облегчить понимание настоящего изобретения, сначала приведены определения некоторых терминов.

Термины в единственном числе (предваряемые «а» и «an» в исходном тексте на английском языке) означают «один или более». Термин «содержать» и его варианты, такие как «содержит» и «содержащий», когда они предшествуют указанию этапа или элемента, предназначены для обозначения того, что добавление дополнительных этапов или элементов является необязательным и не исключается.

Термин «приблизительно» используется в данном документе для обозначения приблизительно, примерно или около. Когда термин «приблизительно» используется в сочетании с числовым диапазоном, он изменяет этот диапазон путем расширения границ выше и ниже указанных числовых значений. В целом, термин «приблизительно» может изменять числовое значение выше и ниже указанного значения на 10 процентов, выше или ниже (больше или меньше).

Термин «среднегодовая частота кровотечений» (ABR) относится к числу излеченных эпизодов кровотечения (включая спонтанные и травматические кровотечения), которые перенес пациент в течение определенного периода времени, экстраполированному на один год. Например, два кровотечения за шесть месяцев будут указывать на ABR, составляющую четыре.

Термин «антитело» включает, но не ограничивается перечисленными, антитела, которые являются бивалентными, такие как биспецифичные антитела. Полноразмерные антитела содержат по меньшей мере четыре полипептидные цепи: две тяжелые цепи (HC) и две легкие цепи (LC), которые соединены дисульфидными связями. Особый интерес для получения фармацевтических препаратов представляет один класс иммуноглобулинов, IgG. У людей класс IgG можно разделить на четыре подкласса IgG1, IgG2, IgG3 и, в предпочтительном варианте реализации, IgG4 на основании последовательности их

константных областей тяжелой цепи. Легкие цепи можно разделить на два типа: каппа- и лямбда-цепи, на основании различий в их составах последовательностей. Молекулы IgG состоят из двух тяжелых цепей, связанных двумя или более дисульфидными связями, и двух легких цепей, каждая из которых прикреплена к тяжелой цепи дисульфидной связью.

5 Тяжелая цепь IgG может содержать переменный домен тяжелой цепи ( $V_H$ ) и не более трех константных доменов тяжелой цепи ( $C_H$ ):  $C_{H1}$ ,  $C_{H2}$  и  $C_{H3}$ . Легкая цепь может содержать переменный домен легкой цепи ( $V_L$ ) и константный домен легкой цепи ( $C_L$ ). Области  $V_H$  и  $V_L$  можно дополнительно подразделить на области гипервариабельности, называемые определяющими комплементарность областями (CDR) или гипервариабельными областями (HvR), чередующиеся с более консервативными областями, называемыми каркасными областями (FR). Домены  $V_H$  и  $V_L$  обычно состоят из трех CDR и четырех FR, расположенных от amino-конца к карбокси-концу в следующем порядке: FR1, CDR1, FR2, CDR2, FR3, CDR3, FR4. Переменные домены тяжелой и легкой цепей, содержащие гипервариабельные области (CDR), образуют структуру, которая способна взаимодействовать с антигеном, в то время как константная область антитела может опосредовать связывание иммуноглобулина с тканями или факторами хозяина, в том числе, без ограничения, с различными клетками иммунной системы (эффекторными клетками), Fc-рецепторами и первым компонентом, C1q, из комплекса C1 классической системы комплемента.

20 Антитела или их фрагменты можно определить с точки зрения их определяющих комплементарность областей (CDR). Используемый в данном документе термин «определяющая комплементарность область» или «CDR» относится к областям антитела, в которых расположены аминокислотные остатки, участвующие в связывании антигена. CDR можно идентифицировать как области с самой высокой вариабельностью при выравнении аминокислотных последовательностей переменных доменов антител. Для идентификации CDR можно использовать базы данных, такие как база данных Кабата, при этом CDR, например, определяются как содержащие аминокислотные остатки 24–34 (L1), 50–56 (L2) и 89–97 (L3) переменного домена легкой цепи и 31–35 (H1), 50–65 (H2) и 95–102 (H3) в переменном домене тяжелой цепи (Kabat *et al.* 1991; Sequences of Proteins of Immunological Interest, Fifth Edition, U.S. Department of Health and Human Services, NIH Publication No. 91–3242). Как правило, нумерацию аминокислотных остатков в этой области выполняют посредством способа, описанного в Kabat *et al. выше*. Выражения, такие как «положение по Кабату», «остаток по Кабату» и «в соответствии с

Кабатом», в данном документе относятся к данной системе нумерации для переменных доменов тяжелой цепи или переменных доменов легкой цепи, и, если это не противоречит контексту, в данном документе используется нумерация по Кабату.

Используемый в данном документе термин «биспецифичное антитело» относится к антителу, которое способно связываться с двумя разными антигенами или двумя разными эпитопами на одном и том же антигене.

Термин «фиксированная доза» биспецифичного антитела относится к дозе, которую вводят пациенту, имеющему массу тела в пределах заранее определенного диапазона (например, от 15 кг до <45 кг). Таким образом, фиксированная доза предусмотрена не в виде дозы мг/кг, а в виде абсолютного количества биспецифичного антитела.

Подразумевается, что используемый в данном документе термин «человеческое антитело» обозначает антитела, имеющие переменные домены, в которых по меньшей мере часть каркасной области и/или по меньшей мере часть области CDR получены из последовательностей иммуноглобулина зародышевой линии человека. Например, человеческое антитело может иметь переменные домены, в которых как каркасные, так и области CDR получены из последовательностей иммуноглобулина зародышевой линии человека. Кроме того, если антитело содержит константную область, то константная область или ее часть также получены из последовательностей иммуноглобулина зародышевой линии человека. Предпочтительно человеческое антитело представляет собой моноклональное антитело.

Используемый в данном документе термин «MAT 1» относится к биспецифичному антителу, содержащему антитело к FIX(a), способное связываться с FIX (SEQ ID NO:1) и/или его активированной формой (FIXa), содержащее тяжелую цепь и легкую цепь, и антитело к FX(a), способное связываться с FX (SEQ ID NO:2) и/или его активированной формой (FXa), содержащее тяжелую цепь и легкую цепь, причем указанная тяжелая цепь антитела к FIX(a) содержит SEQ ID NO:7, указанная легкая цепь антитела к FIX(a) содержит SEQ ID NO:12, указанная тяжелая цепь антитела к FX(a) содержит SEQ ID NO:17 и указанная легкая цепь антитела к FX(a) содержит SEQ ID NO:22. Биспецифичное антитело содержит последовательности CDR, представленные SEQ ID NO:3, 4, 5 и 8, 9, 10, а также 13, 14, 15 и 18, 19, 20.

Термин «режим введения доз» или «режим дозирования» включает режим лечения на основе определенного набора доз. Например, в одном варианте реализации в

настоящем изобретении описаны режимы дозирования для лечения гемофилии А с ингибиторами или без них, в которых биспецифичное антитело сначала вводят в нагрузочной дозе, а затем в поддерживающих дозах, содержащих такое же или меньшее количество указанного биспецифичного антитела, чем в нагрузочной дозе.

5 Термин «дозирование» относится к введению вещества (такого как МАТ 1) для достижения терапевтической задачи (например, лечения гемофилии А с ингибиторами или без них).

«Доза» может быть введена с помощью одного введения или нескольких последовательных введений. Например, доза 60 мг может быть введена либо в виде  
10 однократного введения 60 мг, либо в виде двух последовательных введений по 30 мг каждое, и доза 120 мг может быть введена, например, в виде трех последовательных введений по 40 мг. Последовательное введение доз в течение 1 часа после введения первой дозы в сумме составляет одну дозу (например, нагрузочную дозу, которую нельзя легко ввести за одно введение).

15 Термин «FIX (SEQ ID NO:1) и/или его активированная форма (FIXa)» также может обозначаться как «FIX/FIXa» или просто «FIX(a)».

Термин «FX (SEQ ID NO:2) и/или его активированная форма (FXa)» также может обозначаться как «FX/FXa» или просто «FX(a)».

Термин «тяжелая цепь» включает полноразмерную тяжелую цепь.  
20 Полноразмерная тяжелая цепь содержит домен вариабельной области,  $V_H$  и три домена константной области,  $C_{H1}$ ,  $C_{H2}$  и  $C_{H3}$ . Домен  $V_H$  находится на аминоконце полипептида, и домены  $C_H$  находятся на карбоксильном конце, при этом  $C_{H3}$  находится ближе всего к СООН-концу.

Используемый в данном документе термин «легкая цепь» включает  
25 полноразмерную легкую цепь. Полноразмерная легкая цепь включает домен вариабельной области,  $V_L$ , и домен константной области,  $C_L$ . Домен вариабельной области легкой цепи находится на аминоконце полипептида. Легкие цепи, описанные в данном документе, включают каппа-цепи и лямбда-цепи.

Термин «набор» относится к упакованному продукту, содержащему компоненты,  
30 с которыми вводят биспецифичное антитело (такое как МАТ 1) для лечения нарушения, и инструкции по применению. Набор предпочтительно содержит коробку или контейнер, где находятся компоненты набора. К коробке или контейнеру прилагается этикетка или

протокол, одобренный Управлением по контролю качества пищевых продуктов и лекарственных средств США (или соответствующим органом).

Используемый в данном документе термин «нагрузочная доза» относится к первой дозе биспецифичного антитела, вводимой пациенту в начале режима лечения. В целом, нагрузочная доза предназначена для достижения терапевтически значимой плазматической концентрации биспецифичного антитела в организме пациента в течение короткого периода времени.

Термин «нагрузочный период» относится к периоду лечения пациента, включающему введение биспецифичного антитела пациенту с целью индукции клинического ответа. «Нагрузочный период», как правило, имеет продолжительность от одной недели до одного месяца в зависимости от желаемой частоты введения и инициируется введением первой нагрузочной дозы. Нагрузочный период предшествует введению первой поддерживающей дозы.

Используемый в данном документе термин «поддерживающая доза» относится к дозе биспецифичного антитела, вводимой пациенту в момент времени после введения нагрузочной дозы.

Термин «максимальная плазматическая концентрация» ( $C_{max}$ ) означает самую высокую наблюдаемую концентрацию биспецифичного антитела в плазме крови пациента после введения биспецифичного антитела пациенту.

Термин «средняя плазматическая концентрация» (или « $C_{avg}$ ») относится к средней плазматической концентрации биспецифичного антитела в пределах интервала введения доз в равновесном состоянии.

Термин « $C_{max}$  в равновесном состоянии для плазматической концентрации МАТ 1» относится к состоянию, при котором максимальная плазматическая концентрация МАТ 1 после введения дозы не отличается от одной дозы до другой. В одном варианте реализации  $C_{max}$  в равновесном состоянии для плазматической концентрации МАТ 1 составляет приблизительно 18 мкг/мл. В другом варианте реализации  $C_{max}$  в равновесном состоянии для плазматической концентрации МАТ 1 составляет приблизительно 9 мкг/мл.

Термин « $C_{min}$  в равновесном состоянии для плазматической концентрации МАТ 1» относится к состоянию, при котором минимальная плазматическая концентрация МАТ 1 после введения дозы не отличается от одной дозы до другой. В одном варианте реализации  $C_{min}$  в равновесном состоянии для плазматической концентрации МАТ 1

составляет приблизительно 2 мкг/мл. В другом варианте реализации  $C_{min}$  в равновесном состоянии для плазматической концентрации МАТ 1 составляет приблизительно 3 мкг/мл.

5 Термин «период полужизни в сыворотке или плазме» относится ко времени, необходимому для того, чтобы половина количества вещества, введенного пациенту, метаболизовалась или вывелась из сыворотки или плазмы крови пациента с помощью нормальных биологических процессов.

10 Термин «профилактическое лечение» относится к введению терапевтического средства для лечения гемофилии А с ингибиторами или без них, причем такое лечение предназначено для контроля, ведения, предотвращения или снижения частоты возникновения и/или тяжести одного или более симптомов, например, гемофилии А с ингибиторами или без них, например, эпизодов кровотечения, например, одного или более эпизодов спонтанного кровотечения и/или повреждения суставов.

15 Термины «лечение» или «осуществлять лечение» означают снижение частоты возникновения одного или более симптомов гемофилии А с ингибиторами или без них, например, эпизодов спонтанного или неконтролируемого кровотечения. Однако «лечение» не обязательно должно представлять собой излечение.

Термин « $T_{max}$ » относится к наблюдаемому времени до достижения максимальной концентрации вещества в плазме крови пациента после введения этого вещества пациенту.

20 Настоящее изобретение относится к способам введения биспецифичных антител, которые служат заменой фактора свертывания крови VIII (FVIII) у пациентов, страдающих коагулопатией, и, в частности, у пациентов, у которых отсутствует функциональный FVIII, таких как пациенты с гемофилией А, включая пациентов с гемофилией А с ингибиторами и пациентов с гемофилией А без ингибиторов. В частности, биспецифичные антитела или их антигенсвязывающий фрагмент можно применять в лечении гемофилии А с ингибиторами или без них, причем указанное антитело способно связываться с FIX (SEQ ID NO:1) или его активированной формой и FX (SEQ ID NO:2) или его активированной формой.

30 Согласно одному такому варианту реализации тяжелая цепь антитела к FIX(a) или его антигенсвязывающего фрагмента содержит последовательности CDR1-3, представленные в SEQ ID NO:3, 4 и 5, соответственно, и легкая цепь антитела к FIX(a) или его антигенсвязывающего фрагмента содержит последовательности CDR1-3, представленные в SEQ ID NO:8, 9 и 10, соответственно, и тяжелая цепь антитела к FX(a)

или его антигенсвязывающего фрагмента содержит последовательности CDR1-3, представленные в SEQ ID NO:13, 14 и 15, соответственно, и легкая цепь антитела к FX(a) или его антигенсвязывающего фрагмента содержит последовательности CDR1-3, представленные в SEQ ID NO:18, 19 и 20, соответственно.

5 Согласно одному такому варианту реализации антитело к FIX(a) или его антигенсвязывающий фрагмент содержит переменный домен тяжелой цепи, представленный в SEQ ID NO:6, и переменный домен легкой цепи, представленный в SEQ ID NO:11, и антитело к FX(a) или его антигенсвязывающий фрагмент содержит переменный домен тяжелой цепи, представленный в SEQ ID NO:16, и переменный  
10 домен легкой цепи, представленный в SEQ ID NO:21.

В предпочтительном варианте реализации биспецифичное антитело относится к изотипу IgG4.

В предпочтительном варианте реализации биспецифичное антитело представляет собой человеческое антитело.

15 В одном варианте реализации тяжелая цепь антитела к FIX(a) содержит SEQ ID NO:7, и легкая цепь антитела к FIX(a) содержит SEQ ID NO:12, и тяжелая цепь антитела к FX(a) содержит SEQ ID NO:17 и легкая цепь антитела к FX(a) содержит SEQ ID NO:22 (также упоминается в данном документе как MAT 1).

20 Свойства биспецифичного антитела описаны в WO2020/025672, который включен в данный документ посредством ссылки.

Таким образом, как очевидно из изложенного выше, биспецифичное антитело можно охарактеризовать со ссылкой на последовательности CDR, последовательности переменных доменов или последовательности полной тяжелой и легкой цепей указанного антитела. Во избежание неопределенности ссылка на MAT 1 подразумевает  
25 наличие тяжелых цепей и легких цепей, представленных в SEQ ID NO: 7 и 12, а также 17 и 22 в данном документе. Термин «MAT 1» используется взаимозаменяемо с термином «биMAT 1».

Способы, раскрытые в данном документе, включают введение пациенту биспецифичного антитела путем подкожных инъекций один раз в неделю.  
30 Предпочтительно введение одной или более нагрузочных доз предшествует схеме введения один раз в неделю.

Соответственно, в первом аспекте настоящего изобретения предложен способ лечения гемофилии А с ингибиторами или без них, включающий введение пациенту,

нуждающемуся в этом, эффективного количества биспецифичного антитела, причем указанный способ включает

а) введение по меньшей мере одной нагрузочной дозы биспецифичного антитела пациенту;

5 и

б) введение по меньшей мере одной поддерживающей дозы биспецифичного антитела

пациенту после введения последней нагрузочной дозы.

В одном аспекте такое биспецифичное антитело представляет собой МАТ 1.

10 В предпочтительном варианте реализации нагрузочную дозу и поддерживающую дозу выбирают на основании массы тела пациента и, в частности, диапазонов массы тела пациента (также называемых в данном документе «группами по массе»).

В таком варианте реализации группируют пациентов, имеющих массу тела от 5 кг до <15 кг.

15 В другом таком варианте реализации группируют пациентов, имеющих массу тела от 15 кг до <45 кг.

В еще одном таком варианте реализации группируют пациентов, имеющих массу тела 45 кг или больше.

20 В одном варианте реализации нагрузочная доза (дозы) и поддерживающие дозы, соответственно, представляют собой фиксированные дозы, подходящие для применения у пациентов, имеющих массу тела от 5 кг до <15 кг.

В одном варианте реализации нагрузочная доза (дозы) и поддерживающие дозы, соответственно, представляют собой фиксированные дозы, подходящие для применения у пациентов, имеющих массу тела от 15 кг до <45 кг.

25 В одном варианте реализации нагрузочная доза (дозы) и поддерживающие дозы, соответственно, представляют собой фиксированные дозы, подходящие для применения у пациентов, имеющих массу тела 45 кг или больше.

30 В одном варианте реализации нагрузочная доза (дозы) и поддерживающая доза (дозы), измеренные в мг, являются идентичными с точки зрения количества доставляемого биспецифичного антитела.

В одном варианте реализации нагрузочная доза (дозы) и поддерживающая доза (дозы), измеренные в мг, не являются идентичными с точки зрения количества доставляемого биспецифичного антитела.

Способ введения, раскрытый в данном документе, включает режим дозирования один раз в неделю, такой режим учитывает, в частности, группы по массе тела пациентов и дозы, тщательно разработанные авторами настоящего изобретения, чтобы обеспечить безопасное и эффективное лечение.

5            Вследствие длительного периода полужизни МАТ 1 в сочетании с ограниченной  
вариабельностью плазматической концентрации между субъектами, большого  
терапевтического окна и дозирования, близкого к максимальному эффекту, как  
установлено авторами настоящего изобретения, считается целесообразным вводить дозу,  
используя упрощенные группы по массе тела вместо постоянного дозирования на  
10            основании массы тела. Помимо обеспечения безопасного и эффективного  
гемостатического покрытия, введение доз на основании групп по массе тела с  
использованием фиксированного объема инъекции также будет более удобным, чем  
введение доз на кг массы тела, поскольку это не требует расчета дозы и снижает риск  
ошибок в применении лекарственного препарата. Задача заключается в упрощении  
15            введения, учитывая при этом различия в плазматической концентрации, связанные с  
массой тела и дозировкой лекарственного продукта (см. пример 1, Таблицу 6). Этот  
способ введения доз подходит для устройств для инъекций, таких как, но не  
ограничиваясь перечисленными, предварительно заполненный шприц-ручка для  
подкожного введения МАТ 1.

## 20    **Диапазоны режима дозирования один раз в неделю**

В предпочтительных вариантах реализации нагрузочную дозу (дозы),  
содержащую приблизительно от 5 до приблизительно 15 мг, например, 9 мг,  
биспецифичного антитела, такого как МАТ 1, вводят пациентам, имеющим массу тела от  
5 кг до <15 кг, и нагрузочную дозу (дозы), содержащую приблизительно от 20 до  
25            приблизительно 30 мг, например, 24 мг, биспецифичного антитела, такого как МАТ 1,  
вводят пациентам, имеющим массу тела от 15 кг до <45 кг, и нагрузочную дозу (дозы),  
содержащую приблизительно от 50 до приблизительно 60 мг, например, 55 мг,  
биспецифичного антитела, такого как МАТ 1, вводят пациентам, имеющим массу тела 45  
кг или больше.

30            В предпочтительных вариантах реализации поддерживающую дозу (дозы),  
содержащую приблизительно от 1 до приблизительно 3 мг, например, 1,6 мг,  
биспецифичного антитела, такого как МАТ 1, вводят пациентам, имеющим массу тела от  
5 кг до <15 кг, и поддерживающую дозу (дозы), содержащую приблизительно от 2 до

приблизительно 6 мг, например, 4 мг, биспецифичного антитела, такого как МАТ 1, вводят пациентам, имеющим массу тела от 15 кг до <45 кг, и поддерживающую дозу (дозы), содержащую приблизительно от 7 до приблизительно 11 мг, например, 9 мг, биспецифичного антитела, такого как МАТ 1, вводят пациентам, имеющим массу тела 45 кг или больше.

В предпочтительном варианте реализации первую поддерживающую дозу вводят через одну неделю после введения нагрузочной дозы.

В предпочтительных вариантах реализации введение поддерживающих доз один раз в неделю будет продолжаться до тех пор, пока необходимо лечение.

В одном варианте реализации предложены способы лечения гемофилии, такой как гемофилия А с ингибиторами или без них, причем указанный способ включает введение указанному пациенту композиции, содержащей биспецифичное антитело, способное связываться с FIX(a) и FX(a), при этом указанное введение обеспечивает плазматическую концентрацию указанного биспецифичного антитела в равновесном состоянии в диапазоне от 2 мкг/мл до приблизительно 18 мкг/мл, предпочтительно в диапазоне приблизительно от 3 мкг/мл до приблизительно 9 мкг/мл, например, от 6 до 7 мкг/мл, например, от 6,5 до 7 мкг/мл.

В предпочтительном варианте реализации биспецифичное антитело содержит антитело к FIX(a) или его антигенсвязывающий фрагмент, способный связываться с FIX (SEQ ID NO:1) и/или его активированной формой (FIXa), содержащий тяжелую цепь и легкую цепь, и антитело к FX(a) или его антигенсвязывающий фрагмент, способный связываться с FX (SEQ ID NO:2) и/или его активированной формой (FXa), содержащий тяжелую цепь и легкую цепь, причем указанная тяжелая цепь антитела к FIX(a) или его антигенсвязывающего фрагмента содержит последовательности CDR1-3, представленные в SEQ ID NO:3, 4 и 5, соответственно, и указанная легкая цепь антитела к FIX(a) или его антигенсвязывающего фрагмента содержит последовательности CDR1-3, представленные в SEQ ID NO:8, 9 и 10, соответственно, и указанная тяжелая цепь антитела к FX(a) или его антигенсвязывающего фрагмента содержит последовательности CDR1-3, представленные в SEQ ID NO:13, 14 и 15, соответственно, и указанная легкая цепь антитела к FX(a) или его антигенсвязывающего фрагмента

содержит последовательности CDR1-3, представленные в SEQ ID NO:18, 19 и 20, соответственно.

В более предпочтительном варианте реализации антитело к FIX(a) или его антигенсвязывающий фрагмент содержит переменный домен тяжелой цепи, представленный в SEQ ID NO:6, и переменный домен легкой цепи, представленный в SEQ ID NO:11, и антитело к FX(a) или его антигенсвязывающий фрагмент содержит переменный домен тяжелой цепи, представленный в SEQ ID NO:16, и переменный домен легкой цепи, представленный в SEQ ID NO:21.

В наиболее предпочтительном варианте реализации тяжелая цепь антитела к FIX(a) содержит SEQ ID NO:7 и легкая цепь антитела к FIX(a) содержит SEQ ID NO:12, а тяжелая цепь антитела к FX(a) содержит SEQ ID NO:17 и легкая цепь антитела к FX(a) содержит SEQ ID NO:22.

**Нагрузочные дозы в режимах дозирования один раз в неделю для МАТ 1, охарактеризованного с помощью последовательностей CDR тяжелой и легкой цепей или последовательностей переменных доменов тяжелой и легкой цепей или последовательностей полноразмерной тяжелой и легкой цепей указанного антитела**

В одном варианте реализации композицию, содержащую биспецифичное антитело, вводят подкожно в качестве нагрузочной дозы в режиме дозирования один раз в неделю, причем указанное антитело может быть в дозе 8,5, 8,6, 8,7, 8,8, 8,9, 9, 9,1, 9,2, 9,3, 9,4 или 9,5 мг, предпочтительно 9 мг, пациентам, имеющим массу тела от 5 кг до <15 кг.

В одном варианте реализации композицию, содержащую биспецифичное антитело, вводят подкожно в качестве нагрузочной дозы в режиме дозирования один раз в неделю, причем указанное антитело может быть в дозе 23,5, 23,6, 23,7, 23,8, 23,9, 24, 24,1, 24,2, 24,3, 24,4 или 24,5 мг, предпочтительно 24 мг, пациентам, имеющим массу тела от 15 кг до <45 кг.

В одном варианте реализации композицию, содержащую биспецифичное антитело, вводят подкожно в качестве нагрузочной дозы в режиме дозирования один раз в неделю, причем указанное антитело может быть в дозе 54,5, 54,6, 54,7, 54,8, 54,9, 55, 55,1, 55,2, 55,3, 55,4 или 55,5 мг, предпочтительно 55 мг, пациентам, имеющим массу тела 45 кг или больше.

**Поддерживающие дозы в режимах дозирования один раз в неделю для МАТ 1, охарактеризованного с помощью последовательностей CDR тяжелой и легкой цепей**

**или последовательностей переменных доменов тяжелой и легкой цепей или последовательностей полноразмерной тяжелой и легкой цепей указанного антитела**

В одном варианте реализации композицию, содержащую биспецифичное антитело, вводят подкожно в качестве поддерживающей дозы в режиме дозирования один раз в неделю, причем указанное антитело может быть в дозе 1, 1,1, 1,2, 1,3, 1,4, 1,5, 1,6, 1,7, 1,8, 1,9 или 2 мг, предпочтительно 1,6 мг, пациентам, имеющим массу тела от 5 кг до <15 кг.

В одном варианте реализации композицию, содержащую биспецифичное антитело, вводят подкожно в качестве поддерживающей дозы в режиме дозирования один раз в неделю, причем указанное антитело может быть в дозе 3,5, 3,6, 3,7, 3,8, 3,9, 4, 4,1, 4,2, 4,3, 4,4 или 4,5 мг, предпочтительно 4 мг, пациентам, имеющим массу тела от 15 кг до <45 кг.

В одном варианте реализации композицию, содержащую биспецифичное антитело, вводят подкожно в качестве поддерживающей дозы в режиме дозирования один раз в неделю, причем указанное антитело может быть в дозе 8,5, 8,6, 8,7, 8,8, 8,9, 9, 9,1, 9,2, 9,3, 9,4 или 9,5 мг, предпочтительно 9 мг, пациентам, имеющим массу тела 45 кг или более.

В одном варианте реализации способы введения, раскрытые в данном документе, обеспечивают ABR 1, 2, 3, 4 или 5, или в диапазоне 0-3, таком как 1-3 или 2-3, или в диапазоне 1-5, таком как 1-2, 1-3, 1-4, 2-3, 2-4, 2-5, 3-4, 3-5 или 4-5.

В одном варианте реализации способ введения включает введение одной, двух или трех дополнительных нагрузочных доз, называемых «расширенной нагрузочной дозой», чтобы отличать ее от начальной нагрузочной дозы, если пациент не достигает соответствующего клинического ответа в конце начального нагрузочного периода. Доза и интервалы между введениями доз в течение расширенного нагрузочного периода, как правило, являются такими же, как доза и интервалы между введениями доз в течение начального нагрузочного периода, но могут быть изменены, если у лечащего медицинского работника есть основания полагать, что пациент может получить пользу от изменений, таких как повышенная доза биспецифичного антитела или более частое введение доз.

В предпочтительном варианте реализации первую поддерживающую дозу вводят через одну неделю после введения нагрузочной дозы пациенту.

В одном варианте реализации  $T_{1/2}$  составляет приблизительно 30,4 дня.

В одном варианте реализации  $T_{\max}$  составляет приблизительно 9,1 дня.

В предпочтительном варианте реализации лечение, раскрытое в данном документе, представляет собой профилактическое лечение.

5 В одном варианте реализации с помощью способов введения, раскрытых в данном документе, снижают частоту спонтанных кровотечений или эпизодов кровотечения у пациента, восприимчивого к такому спонтанному кровотечению или эпизодам кровотечения.

### **Фармацевтические составы**

10 В одном аспекте настоящего изобретения предложена фармацевтическая композиция, которая подходит для применения со способами введения, раскрытыми в данном документе.

Такая фармацевтическая композиция содержит биспецифичное антитело, которое предпочтительно присутствует в концентрации от 1 мг/мл до 100 мг/мл, такой как от 2 мг/мл до 100 мг/мл, такой как от 2 мг/мл до 60 мг/мл, и характеризуется рН в диапазоне от 15 5,5 до 7,5, предпочтительно в диапазоне от 6,0 до 6,5, например, приблизительно 6,3, например, 6,3.

В более предпочтительных вариантах реализации концентрация биспецифичного антитела составляет 2 мг/мл, 5 мг/мл, 11,25 мг/мл, 25 мг/мл или 57,5 мг/мл.

20 Такая фармацевтическая композиция подходит для применения, без ограничения, в устройствах для инъекций с фиксированной дозой, например, устройствах для инъекций, выполненных с возможностью введения 0,8 мл на инъекцию.

В предпочтительном варианте реализации фармацевтическая композиция представляет собой водный состав. В одном варианте реализации биспецифичное антитело представляет собой МАТ 1.

25 Фармацевтическая композиция может дополнительно содержать одно или более из: буферной системы, консерванта, средства, регулирующего тоничность, хелатообразующего средства, стабилизатора или поверхностно-активного вещества, а также их различных комбинаций. Применение консервантов, изотонических средств, хелатообразующих средств, стабилизаторов и поверхностно-активных веществ в 30 фармацевтических композициях хорошо известно специалисту в данной области. Можно сослаться на Remington: The Science and Practice of Pharmacy, 19<sup>th</sup> edition, 1995.

В одном варианте реализации фармацевтическая композиция содержит от 1 мг/мл до 100 мг/мл биспецифичного антитела, такого как МАТ 1, L-аргинин или гидрохлорид L-

аргинина, L-гистидин и поверхностно-активное вещество при рН в диапазоне от 5,5 до 7,0.

5 В одном варианте реализации фармацевтическая композиция содержит от 1 мг/мл до 100 мг/мл биспецифичного антитела, такого как МАТ 1, приблизительно 150 мМ гидрохлорида L-аргинина, приблизительно 20 мМ L-гистидина, полисорбат 20 или полисорбат 80 при рН в диапазоне 5,5-7,0.

10 В одном варианте реализации фармацевтическая композиция содержит 2 мг/мл, 5 мг/мл, 11,25 мг/мл, 25 мг/мл или 57,5 мг/мл биспецифичного антитела МАТ 1, приблизительно 150 мМ гидрохлорида L-аргинина, приблизительно 20 мМ L-гистидина, приблизительно 0,02% полисорбата 20 при приблизительно рН 6,3.

15 В предпочтительных вариантах реализации фармацевтическая композиция содержит приблизительно 2 мг/мл, приблизительно 5 мг/мл, приблизительно 11,25 мг/мл, приблизительно 25 мг/мл или приблизительно 57,5 мг/мл биспецифичного антитела МАТ 1, приблизительно 150 мМ гидрохлорида L-аргинина, приблизительно 20 мМ L-гистидина, приблизительно 0,02% полисорбата 20 при приблизительно рН 6,3.

В предпочтительном варианте реализации фармацевтическая композиция содержит 2 мг/мл биспецифичного антитела МАТ 1, 150 мМ гидрохлорида L-аргинина, 20 мМ L-гистидина, 0,02% полисорбата 20 при рН 6,3.

20 В другом предпочтительном варианте реализации фармацевтическая композиция содержит 5 мг/мл биспецифичного антитела МАТ 1, 150 мМ гидрохлорида L-аргинина, 20 мМ L-гистидина, 0,02% полисорбата 20 при рН 6,3.

Согласно другому предпочтительному варианту реализации фармацевтическая композиция содержит 11,25 мг/мл биспецифичного антитела МАТ 1, 150 мМ гидрохлорида L-аргинина, 20 мМ L-гистидина, 0,02% полисорбата 20 при рН 6,3.

25 В другом предпочтительном варианте реализации фармацевтическая композиция содержит 25 мг/мл биспецифичного антитела МАТ 1, 150 мМ гидрохлорида L-аргинина, 20 мМ L-гистидина, 0,02% полисорбата 20 при рН 6,3.

30 В еще одном предпочтительном варианте реализации фармацевтическая композиция содержит 57,5 мг/мл биспецифичного антитела МАТ 1, 150 мМ гидрохлорида L-аргинина, 20 мМ L-гистидина, 0,02% полисорбата 20 при рН 6,3.

В одном варианте реализации фармацевтическая композиция содержит 2 мг/мл, 5 мг/мл, 11,25 мг/мл, 25 мг/мл или 57,5 мг/мл биспецифичного антитела МАТ 1,

приблизительно 150 мМ гидрохлорида L-аргинина, приблизительно 20 мМ L-гистидина, приблизительно 0,02 масс./об.% полисорбата 20 при приблизительно pH 6,3.

В предпочтительных вариантах реализации фармацевтическая композиция содержит приблизительно 2 мг/мл, приблизительно 5 мг/мл, приблизительно 11,25 мг/мл, 5 приблизительно 25 мг/мл или приблизительно 57,5 мг/мл биспецифичного антитела МАТ 1, приблизительно 150 мМ гидрохлорида L-аргинина, приблизительно 20 мМ L-гистидина, приблизительно 0,02 масс./об.% полисорбата 20 при приблизительно pH 6,3.

В предпочтительном варианте реализации фармацевтическая композиция содержит 2 мг/мл биспецифичного антитела МАТ 1, 150 мМ гидрохлорида L-аргинина, 20 10 мМ L-гистидина, 0,02 масс./об.% полисорбата 20 при pH 6,3.

Согласно другому предпочтительному варианту реализации фармацевтическая композиция содержит 5 мг/мл биспецифичного антитела МАТ 1, 150 мМ гидрохлорида L-аргинина, 20 мМ L-гистидина, 0,02 масс./об.% полисорбата 20 при pH 6,3.

Согласно другому предпочтительному варианту реализации фармацевтическая композиция содержит 11,25 мг/мл биспецифичного антитела МАТ 1, 150 мМ 15 гидрохлорида L-аргинина, 20 мМ L-гистидина, 0,02 масс./об.% полисорбата 20 при pH 6,3.

Согласно другому предпочтительному варианту реализации фармацевтическая композиция содержит 25 мг/мл биспецифичного антитела МАТ 1, 150 мМ гидрохлорида L-аргинина, 20 мМ L-гистидина, 0,02 масс./об.% полисорбата 20 при pH 6,3.

Согласно еще одному предпочтительному варианту реализации фармацевтическая композиция содержит 57,5 мг/мл биспецифичного антитела МАТ 1, 150 мМ гидрохлорида L-аргинина, 20 мМ L-гистидина, 0,02 масс./об.% полисорбата 20 при pH 6,3. 20

В одном варианте реализации фармацевтическую композицию, содержащую МАТ 1 в концентрации 2 мг/мл, применяют для введения дозы 1,6 мг МАТ 1. 25

В одном варианте реализации фармацевтическую композицию, содержащую МАТ 1 в концентрации 5 мг/мл, применяют для введения дозы 4 мг МАТ 1.

В одном варианте реализации фармацевтическую композицию, содержащую МАТ 1 в концентрации 11,25 мг/мл, применяют для введения дозы 9 мг МАТ 1.

В одном варианте реализации фармацевтическую композицию, содержащую МАТ 1 в концентрации 25 мг/мл, применяют для введения дозы 20 мг МАТ 1. 30

В одном варианте реализации фармацевтическую композицию, содержащую МАТ 1 в концентрации 57,5 мг/мл, применяют для введения дозы 46 мг МАТ 1.

В некоторых вариантах реализации фармацевтическая композиция, раскрытая в данном документе, предназначена для применения и/или содержится в устройстве для инъекций.

В предпочтительном варианте реализации устройство для инъекций представляет собой устройство с фиксированной дозой, такое как устройство, выполненное с возможностью доставки однократной заранее определенной дозы фармацевтической композиции, или устройство, выполненное с возможностью доставки нескольких заранее определенных доз фармацевтической композиции, последнее иногда называется устройством с несколькими фиксированными дозами или устройством многократного действия с фиксированной дозой. В некоторых вариантах реализации устройство для инъекций представляет собой одноразовое предварительно заполненное многодозовое устройство. В некоторых вариантах реализации устройство для инъекций представляет собой одноразовое предварительно заполненное устройство однократного действия.

В одном варианте реализации фармацевтическую композицию согласно настоящему изобретению вводят с использованием устройства для инъекций, содержащего катетер с калибром иглы в диапазоне от 26 до 36.

В одном варианте реализации нагрузочную дозу и/или поддерживающую дозу можно вводить в виде однократной инъекции(инъекций), соответственно, причем всю нагрузочную дозу и/или поддерживающую дозу вводят в виде однократного введения, т. е. при этом всю дозу вводят за один раз.

В некоторых вариантах реализации нагрузочную дозу и/или поддерживающую дозу вводят в виде нескольких меньших доз, например, в виде 2, 3 или 4 меньших доз, что в сумме составляет полную нагрузочную или поддерживающую дозу. В качестве неограничивающего примера нагрузочную дозу 80 мг биспецифичного антитела можно вводить в виде трех меньших доз по 60 мг каждая. В качестве альтернативы, также предусмотрены две дозы по 50 мг и одна доза 80 мг, вводимые последовательно, например.

Фармацевтическую композицию можно вводить в виде подкожной инъекции объемом по меньшей мере 0,05 мл раствора для инъекций, чтобы получить желаемую дозу, измеренную в мг.

Например, для фармацевтической композиции, содержащей 100 мг/мл соединения МАТ 1, для обеспечения дозы 10 мг требуется объем 100 мкл.

Необходимый объем будет зависеть от концентрации биспецифичного антитела в фармацевтической композиции, подлежащей введению, поскольку меньший объем, как правило, потребует дополнительных инъекций, а больший объем, как правило, будет приводить к дискомфорту для пациента в месте инъекции. Как правило, на инъекцию вводят объем от 0,08 до 1,5 мл раствора для инъекций, предпочтительно от 0,2 до 1 мл, более предпочтительно от 0,6 до 0,9 мл, более предпочтительно 0,8 мл.

Фармацевтические композиции, описанные выше, можно объединять таким образом, чтобы обеспечить возможность введения конкретных доз, раскрытых в данном документе, с применением (фиксированного) объема раствора для инъекций 0,8 мл на инъекцию. Например, две инъекции по 0,8 мл фармацевтической композиции, содержащей 57,5 мг/мл МАТ 1, позволят получить суммарную дозу 92 мг МАТ 1. В другом примере одна инъекция 0,8 мл фармацевтической композиции, содержащей 11,25 мг, с последующей одной инъекцией 0,8 мл фармацевтической композиции, содержащей 57,5 мг, позволят получить суммарную дозу 55 мг МАТ 1.

Фармацевтическую композицию можно вводить в одно и то же или в разные места инъекций.

В другом общем аспекте настоящее изобретение относится к набору, содержащему устройство для инъекций, содержащее фармацевтическую композицию, содержащую МАТ 1 и один или более фармацевтически приемлемых носителей. Набор содержит инструкции по подкожному введению доз фармацевтической композиции для лечения гемофилии А с ингибиторами или без них.

### **Дополнительные варианты реализации**

1. Режим дозирования для применения в лечении гемофилии А с ингибиторами или без них, включающий подкожное введение биспецифичного антитела, содержащего антитело к FIX(a) или его антигенсвязывающий фрагмент, способный связываться с FIX (SEQ ID NO:1) и/или его активированной формой (FIXa), содержащий тяжелую цепь и легкую цепь, и антитело к FX(a) или его антигенсвязывающий фрагмент, способный связываться с FX (SEQ ID NO:2) и/или его активированной формой (FXa), содержащий тяжелую цепь и легкую цепь, причем указанная тяжелая цепь антитела к FIX(a) или его антигенсвязывающего фрагмента содержит последовательности CDR1-3, представленные в SEQ ID NO:3, 4 и 5, соответственно, и

указанная легкая цепь антитела к FIX(a) или его антигенсвязывающего фрагмента содержит последовательности CDR1-3, представленные в SEQ ID NO:8, 9 и 10, соответственно, и

5      указанная тяжелая цепь антитела к FX(a) или его антигенсвязывающего фрагмента содержит последовательности CDR1-3, представленные в SEQ ID NO:13, 14 и 15, соответственно, и

указанная легкая цепь антитела к FX(a) или его антигенсвязывающего фрагмента содержит последовательности CDR1-3, представленные в SEQ ID NO:18, 19 и 20, соответственно;

10     в одной или более нагрузочных дозах с последующим введением поддерживающих доз один раз в неделю,

при этом указанная нагрузочная доза содержит такое же или большее количество указанного биспецифичного антитела, чем указанная поддерживающая доза.

2.     Режим дозирования согласно варианту реализации 1, характеризующийся тем, что  
15     указанное антитело к FIX(a) или его антигенсвязывающий фрагмент содержит переменный домен тяжелой цепи, представленный в SEQ ID NO:6, и переменный домен легкой цепи, представленный в SEQ ID NO:11, и

указанное антитело к FX(a) или его антигенсвязывающий фрагмент содержит переменный домен тяжелой цепи, представленный в SEQ ID NO:16, и  
20     переменный домен легкой цепи, представленный в SEQ ID NO:21.

3.     Режим дозирования согласно варианту реализации 1 или 2, характеризующийся тем, что  
указанная тяжелая цепь антитела к FIX(a) содержит SEQ ID NO:7, и указанная легкая цепь антитела к FIX(a) содержит SEQ ID NO:12, и

25     указанная тяжелая цепь антитела к FX(a) содержит SEQ ID NO:17 и указанная легкая цепь антитела к FX(a) содержит SEQ ID NO:22.

4.     Режим дозирования по любому из предыдущих вариантов реализации, характеризующийся тем, что указанное биспецифичное антитело вводят в фармацевтической композиции, содержащей указанное биспецифичное антитело.

30     5.     Режим дозирования по любому из предыдущих вариантов реализации, характеризующийся тем, что указанная фармацевтическая композиция содержит от 1 мг/мл до 100 мг/мл указанного биспецифичного антитела, L-аргинин или

гидрохлорид L-аргинина, L-гистидин и поверхностно-активное вещество при приблизительно pH 5,5-7.

6. Режим дозирования по любому из предыдущих вариантов реализации, характеризующийся тем, что указанная фармацевтическая композиция содержит от 1 мг/мл до 100 мг/мл указанного биспецифичного антитела, L-аргинин или гидрохлорид L-аргинина, L-гистидин и поверхностно-активное вещество при приблизительно pH 6,3.
7. Режим дозирования по любому из предыдущих вариантов реализации, характеризующийся тем, что указанная фармацевтическая композиция содержит от 1 мг/мл до 100 мг/мл указанного биспецифичного антитела, приблизительно 150 мМ L-аргинина, приблизительно 20 мМ L-гистидина и приблизительно 0,02% полисорбата 20 или 80 при приблизительно pH 6,3.
8. Режим дозирования по любому из предыдущих вариантов реализации, характеризующийся тем, что указанная фармацевтическая композиция содержит от 1 мг/мл до 100 мг/мл указанного биспецифичного антитела, приблизительно 150 мМ гидрохлорида L-аргинина, приблизительно 20 мМ L-гистидина и приблизительно 0,02% полисорбата 20 при приблизительно pH 6,3.
9. Режим дозирования по любому из предыдущих вариантов реализации, характеризующийся тем, что указанная фармацевтическая композиция содержит от 2 мг/мл до 60 мг/мл МАТ 1, например, 2 мг/мл, 5 мг/мл, 11,25 мг/мл, 25 мг/мл или 57,5 мг/мл МАТ 1, 150 мМ гидрохлорида L-аргинина, 20 мМ L-гистидина и 0,02% полисорбата 20 при pH 6,3.
10. Режим дозирования по любому из предыдущих вариантов реализации, характеризующийся тем, что указанное биспецифичное антитело вводят пациенту-человеку.
11. Режим дозирования по любому из предыдущих вариантов реализации, характеризующийся тем, что нагрузочную дозу, содержащую приблизительно от 5 мг до приблизительно 15 мг указанного биспецифичного антитела, вводят пациенту, имеющему массу тела от 5 кг до <15 кг, или приблизительно от 20 мг до приблизительно 30 мг указанного биспецифичного антитела, вводят пациенту, имеющему массу тела от 15 кг до <45 кг, или приблизительно от 50 мг до приблизительно 60 мг указанного биспецифичного антитела, вводят пациенту, имеющему массу тела 45 кг или больше,

- при этом поддерживающую дозу, содержащую  
 приблизительно от 1 мг до приблизительно 3 мг указанного биспецифичного  
 антитела, вводят один раз в неделю пациенту, имеющему массу тела от 5 кг до  
 <15 кг, или
- 5      приблизительно от 2 мг до приблизительно 6 мг указанного биспецифичного  
 антитела, вводят один раз в неделю пациенту, имеющему массу тела от 15 кг до  
 <45 кг, или
- 10      приблизительно от 7 мг до приблизительно 11 мг указанного биспецифичного  
 антитела, вводят один раз в неделю пациенту, имеющему массу тела 45 кг или  
 больше,
- при этом указанную первую поддерживающую дозу вводят через одну неделю  
 после введения указанной нагрузочной дозы.
12.    Режим дозирования согласно варианту реализации 11, характеризующийся тем,  
 что
- 15      нагрузочную дозу, содержащую 8,5, 8,6, 8,7, 8,8, 8,9, 9, 9,1, 9,2, 9,3, 9,4 или 9,5 мг  
 указанного биспецифичного антитела, вводят пациенту, имеющему массу тела от  
 5 кг до <15 кг, или
- 20      нагрузочную дозу, содержащую 23,5, 23,6, 23,7, 23,8, 23,9, 24, 24,1, 24,2, 24,3, 24,4  
 или 24,5 мг указанного биспецифичного антитела, вводят пациенту, имеющему  
 массу тела от 15 кг до <45 кг, или
- нагрузочную дозу, содержащую 54,5, 54,6, 54,7, 54,8, 54,9, 55, 55,1, 55,2, 55,3, 55,4  
 или 55,5 мг указанного биспецифичного антитела, вводят пациенту, имеющему  
 массу тела 45 кг или больше, и
- причем
- 25      поддерживающую дозу, содержащую 1, 1,1, 1,2, 1,3, 1,4, 1,5, 1,6, 1,7, 1,8, 1,9 или 2  
 мг указанного биспецифичного антитела, вводят один раз в неделю пациенту,  
 имеющему массу тела от 5 кг до <15 кг, или
- поддерживающую дозу, содержащую 3,5, 3,6, 3,7, 3,8, 3,9, 4, 4,1, 4,2, 4,3, 4,4 или  
 4,5 мг указанного биспецифичного антитела, вводят один раз в неделю пациенту,
- 30      имеющему массу тела от 15 кг до <45 кг, или
- поддерживающую дозу, содержащую 8,5, 8,6, 8,7, 8,8, 8,9, 9, 9,1, 9,2, 9,3, 9,4 или  
 9,5 мг указанного биспецифичного антитела, вводят один раз в неделю пациенту,  
 имеющему массу тела 45 кг или больше.

13. Режим дозирования согласно варианту реализации 11, характеризующийся тем, что нагрузочную дозу, содержащую приблизительно 9 мг указанного биспецифичного антитела, вводят пациенту, имеющему массу тела от 5 кг до <15 кг, или
- 5 нагрузочную дозу, содержащую приблизительно 24 мг указанного биспецифичного антитела, вводят пациенту, имеющему массу тела от 15 кг до <45 кг, или
- 10 нагрузочную дозу, содержащую приблизительно 55 мг указанного биспецифичного антитела, вводят пациенту, имеющему массу тела 45 кг или больше.
- причем
- поддерживающую дозу, содержащую приблизительно 1,6 мг указанного биспецифичного антитела, вводят один раз в неделю пациенту, имеющему массу тела от 5 кг до <15 кг, или
- 15 поддерживающую дозу, содержащую приблизительно 4 мг указанного биспецифичного антитела, вводят один раз в неделю пациенту, имеющему массу тела от 15 кг до <45 кг, или
- 20 поддерживающую дозу, содержащую приблизительно 9 мг указанного биспецифичного антитела, вводят один раз в неделю пациенту, имеющему массу тела 45 кг или больше.
14. Режим дозирования по любому из предыдущих вариантов реализации, характеризующийся тем, что указанное лечение представляет собой профилактическое лечение.
15. Режим дозирования по любому из предыдущих вариантов реализации, характеризующийся тем, что предусмотрена плазматическая концентрация
- 25 указанного биспецифичного антитела в равновесном состоянии в диапазоне приблизительно от 2 мкг/мл до приблизительно 18 мкг/мл.
16. Режим дозирования по любому из предыдущих вариантов реализации, характеризующийся тем, что предусмотрена плазматическая концентрация
- 30 указанного биспецифичного антитела в равновесном состоянии в диапазоне приблизительно от 3 мкг/мл до приблизительно 9 мкг/мл, например, от 6,5 мкг/мл до 7 мкг/мл.

17. Режим дозирования по любому из предыдущих вариантов реализации, характеризующийся тем, что предусмотрена плазматическая концентрация указанного биспецифичного антитела в равновесном состоянии приблизительно 6,5 мкг/мл.
- 5 18. Режим дозирования по любому из предыдущих вариантов реализации, характеризующийся тем, что указанный режим обеспечивает ABR 0, 0,1, 0,2, 0,3, 0,4, 0,5, 0,6, 0,7, 0,8, 0,9, 1, 1,1, 1,2, 1,3, 1,4, 1,5, 1,6, 1,7, 1,8, 1,9, 2, 2,1, 2,2, 2,3, 2,4, 2,5, 2,6, 2,7, 2,8, 2,9 или 3, или 4, или ABR в диапазоне 1-5.
- 10 19. Режим дозирования по любому из предыдущих вариантов реализации, характеризующийся тем, что указанное биспецифичное антитело представляет собой MAT 1.
- 15 20. Набор а) содержащий фармацевтическую композицию, содержащую биспецифичное антитело по любому из вариантов реализации 1-4; и б) инструкции по подкожному введению указанной фармацевтической композиции один раз в неделю для лечения гемофилии А с ингибиторами или без них по любому из предыдущих вариантов реализации.
- 20 21. Способ лечения гемофилии А с ингибиторами или без них, включающий подкожное введение биспецифичного антитела, содержащего антитело к FIX(a) или его антигенсвязывающий фрагмент, способный связываться с FIX (SEQ ID NO:1) и/или его активированной формой (FIXa), содержащий тяжелую цепь и легкую цепь, и антитело к FX(a) или его антигенсвязывающий фрагмент, способный связываться с FX (SEQ ID NO:2) и/или его активированной формой (FXa), содержащий тяжелую цепь и легкую цепь, причем указанная тяжелая цепь антитела к FIX(a) или его антигенсвязывающего фрагмента содержит последовательности CDR1-3, представленные в SEQ ID NO:3, 4 и 5, соответственно, и
- 25 указанная легкая цепь антитела к FIX(a) или его антигенсвязывающего фрагмента содержит последовательности CDR1-3, представленные в SEQ ID NO:8, 9 и 10, соответственно, и
- 30 указанная тяжелая цепь антитела к FX(a) или его антигенсвязывающего фрагмента содержит последовательности CDR1-3, представленные в SEQ ID NO:13, 14 и 15, соответственно, и
- указанная легкая цепь антитела к FX(a) или его антигенсвязывающего фрагмента

содержит последовательности CDR1-3, представленные в SEQ ID NO:18, 19 и 20, соответственно;

в одной или более нагрузочных дозах с последующим введением поддерживающих доз один раз в неделю,

5 при этом указанная нагрузочная доза содержит такое же или большее количество указанного биспецифичного антитела, чем указанная поддерживающая доза, и при этом предусмотрена плазматическая концентрация указанного биспецифичного антитела в диапазоне приблизительно от 2 мкг/мл до приблизительно 18 мкг/мл.

10 22. Способ лечения согласно варианту реализации 21, характеризующийся тем, что указанное антитело к FIX(a) или его антигенсвязывающий фрагмент содержит  
15 переменный домен тяжелой цепи, представленный в SEQ ID NO:6, и переменный домен легкой цепи, представленный в SEQ ID NO:11, и указанное антитело к FX(a) или его антигенсвязывающий фрагмент содержит  
15 переменный домен тяжелой цепи, представленный в SEQ ID NO:16, и переменный домен легкой цепи, представленный в SEQ ID NO:21.

23. Способ лечения согласно варианту реализации 21 или 22, характеризующийся тем, что  
20 указанная тяжелая цепь антитела к FIX(a) содержит SEQ ID NO:7, и указанная легкая цепь антитела к FIX(a) содержит SEQ ID NO:12, и указанная тяжелая цепь антитела к FX(a) содержит SEQ ID NO:17 и указанная легкая цепь антитела к FX(a) содержит SEQ ID NO:22.

24. Способ лечения по любому из вариантов реализации 21-23, характеризующийся тем, что указанное биспецифичное антитело вводят в фармацевтической  
25 композиции, содержащей указанное биспецифичное антитело.

25. Способ лечения согласно варианту реализации 24, характеризующийся тем, что указанная фармацевтическая композиция содержит от 1 мг/мл до 100 мг/мл указанного биспецифичного антитела, L-аргинин или гидрохлорид L-аргинина, L-гистидин и поверхностно-активное вещество при приблизительно pH 5,5-7.

30 26. Способ лечения по любому из вариантов реализации 24-25, характеризующийся тем, что указанная фармацевтическая композиция содержит от 1 мг/мл до 100 мг/мл указанного биспецифичного антитела, L-аргинин или гидрохлорид L-

аргинина, L-гистидин и поверхностно-активное вещество при приблизительно рН 6,3.

27. Способ лечения по любому из вариантов реализации 24-26, характеризующийся тем, что указанная фармацевтическая композиция содержит от 1 мг/мл до 100 мг/мл указанного биспецифичного антитела, приблизительно 150 мМ L-аргинина, приблизительно 20 мМ L-гистидина и приблизительно 0,02% полисорбата 20 или 80 при приблизительно рН 6,3.
28. Способ лечения по любому из вариантов реализации 24-27, характеризующийся тем, что указанная фармацевтическая композиция содержит от 1 мг/мл до 100 мг/мл указанного биспецифичного антитела, приблизительно 150 мМ гидрохлорида L-аргинина, приблизительно 20 мМ L-гистидина и приблизительно 0,02% полисорбата 20 при приблизительно рН 6,3.
29. Способ лечения по любому из вариантов реализации 24-28, характеризующийся тем, что указанная фармацевтическая композиция содержит от 2 мг/мл до 60 мг/мл МАТ 1, например, 2 мг/мл, 5 мг/мл, 11,25 мг/мл, 25 мг/мл или 57,5 мг/мл МАТ 1, 150 мМ гидрохлорида L-аргинина, 20 мМ L-гистидина и 0,02% полисорбата 20 при рН 6,3.
30. Способ лечения по любому из вариантов реализации 21-29, характеризующийся тем, что указанное биспецифичное антитело вводят пациенту-человеку.
31. Способ лечения по любому из вариантов реализации 21-30, характеризующийся тем, что нагрузочную дозу, содержащую приблизительно от 5 мг до приблизительно 15 мг указанного биспецифичного антитела, вводят пациенту, имеющему массу тела от 5 кг до <15 кг, или приблизительно от 20 мг до приблизительно 30 мг указанного биспецифичного антитела, вводят пациенту, имеющему массу тела от 15 кг до <45 кг, или приблизительно от 50 мг до приблизительно 60 мг указанного биспецифичного антитела, вводят пациенту, имеющему массу тела 45 кг или больше, при этом поддерживающую дозу, содержащую приблизительно от 1 мг до приблизительно 3 мг указанного биспецифичного антитела, вводят один раз в неделю пациенту, имеющему массу тела от 5 кг до <15 кг, или



- нагрузочную дозу, содержащую приблизительно 24 мг указанного биспецифичного антитела, вводят пациенту, имеющему массу тела от 15 кг до <45 кг, или
- 5 нагрузочную дозу, содержащую приблизительно 55 мг указанного биспецифичного антитела, вводят пациенту, имеющему массу тела 45 кг или больше.
- причем
- 10 поддерживающую дозу, содержащую приблизительно 1,6 мг указанного биспецифичного антитела, вводят один раз в неделю пациенту, имеющему массу тела от 5 кг до <15 кг, или
- поддерживающую дозу, содержащую приблизительно 4 мг указанного биспецифичного антитела, вводят один раз в неделю пациенту, имеющему массу тела от 15 кг до <45 кг, или
- 15 поддерживающую дозу, содержащую приблизительно 9 мг указанного биспецифичного антитела, вводят один раз в неделю пациенту, имеющему массу тела 45 кг или больше.
34. Способ лечения по любому из вариантов реализации 21-33, характеризующийся тем, что указанное лечение представляет собой профилактическое лечение.
35. Способ лечения по любому из вариантов реализации 21-34, характеризующийся
- 20 тем, что предусмотрена плазматическая концентрация МАТ 1 в диапазоне приблизительно от 3 мкг/мл до приблизительно 9 мкг/мл, например, от 6,5 мкг/мл до 7 мкг/мл.
36. Способ лечения по любому из вариантов реализации 21-35, характеризующийся тем, что предусмотрена плазматическая концентрация МАТ 1 в диапазоне
- 25 приблизительно 6,5 мкг/мл.
37. Способ лечения по любому из вариантов реализации 21-36, характеризующийся тем, что указанная плазматическая концентрация представляет собой плазматическую концентрацию в равновесном состоянии.
38. Способ лечения по любому из вариантов реализации 21-37, характеризующийся
- 30 тем, что указанное лечение обеспечивает ABR 0, 0,1, 0,2, 0,3, 0,4, 0,5, 0,6, 0,7, 0,8, 0,9, 1, 1,1, 1,2, 1,3, 1,4, 1,5, 1,6, 1,7, 1,8, 1,9, 2, 2,1, 2,2, 2,3, 2,4, 2,5, 2,6, 2,7, 2,8, 2,9, 3 или 4, или ABR в диапазоне 1-5.

39. Способ лечения по любому из вариантов реализации 24-27, характеризующийся тем, что указанная фармацевтическая композиция содержит от 1 мг/мл до 100 мг/мл указанного биспецифичного антитела, приблизительно 150 мМ гидрохлорида L-аргинина, приблизительно 20 мМ L-гистидина и приблизительно 0,02 масс./об.% полисорбата 20 при приблизительно рН 6,3.
- 5
40. Способ лечения по любому из вариантов реализации 24-28, характеризующийся тем, что указанная фармацевтическая композиция содержит от 2 мг/мл до 60 мг/мл МАТ 1, например, 2 мг/мл, 5 мг/мл, 11,25 мг/мл, 25 мг/мл или 57,5 мг/мл МАТ 1, 150 мМ гидрохлорида L-аргинина, 20 мМ L-гистидина и 0,02 масс./об.% полисорбата 20 при рН 6,3.
- 10
41. Способ по любому из вариантов реализации 21-40, характеризующийся тем, что указанное биспецифичное антитело представляет собой МАТ 1.
42. Фармацевтическая композиция, содержащая указанное биспецифичное антитело МАТ 1, приблизительно 150 мМ гидрохлорида L-аргинина, приблизительно 20 мМ L-гистидина, приблизительно 0,02 масс./об.% полисорбата 20 при приблизительно рН 6,3.
- 15
43. Фармацевтическая композиция согласно варианту реализации 42, характеризующаяся тем, что указанная композиция содержит приблизительно от 2 до приблизительно 57,5 мг/мл указанного биспецифичного антитела МАТ 1, приблизительно 150 мМ гидрохлорида L-аргинина, приблизительно 20 мМ L-гистидина, приблизительно 0,02 масс./об.% полисорбата 20 при приблизительно рН 6,3.
- 20
44. Набор а) содержащий фармацевтическую композицию, содержащую биспецифичное антитело по любому из вариантов реализации 1-19; и б) инструкции по подкожному введению указанной фармацевтической композиции один раз в неделю для лечения гемофилии А с ингибиторами или без них по любому из вариантов реализации 21-41.
- 25
45. Набор согласно варианту реализации 20 или 42, характеризующийся тем, что указанное биспецифичное антитело представляет собой МАТ 1.
- 30

В предпочтительном варианте реализации авторы настоящего изобретения предусматривают режим дозирования один раз в неделю для применения в лечении гемофилии А с ингибиторами или без них, включающий подкожное введение

5 биспецифичного антитела, содержащего

антитело к FIX(a) или его антигенсвязывающий фрагмент, способный связываться с FIX (SEQ ID NO:1) и/или его активированной формой (FIXa), содержащий тяжелую цепь и легкую цепь, и антитело к FX(a) или его антигенсвязывающий фрагмент, способный связываться с FX (SEQ ID NO:2) и/или его активированной формой (FXa), содержащий

10 тяжелую цепь и легкую цепь,

причем указанная тяжелая цепь антитела к FIX(a) содержит SEQ ID NO:7, и указанная легкая цепь антитела к FIX(a) содержит SEQ ID NO:12, а указанная тяжелая цепь антитела к FX(a) содержит SEQ ID NO:17 и указанная легкая цепь антитела к FX(a) содержит SEQ ID NO:22;

15 в одной нагрузочной дозе с последующим введением поддерживающих доз один раз в неделю;

при этом указанное биспецифичное антитело вводят в фармацевтической композиции, содержащей указанное биспецифичное антитело, при этом указанная фармацевтическая композиция содержит 2 мг/мл, 5 мг/мл или 11,25 мг/мл указанного

20 биспецифичного антитела, 150 мМ гидрохлорида L-аргинина, 20 мМ L-гистидина и 0,02% полисорбата 20 при приблизительно pH 6,3;

при этом нагрузочную дозу, содержащую 9 мг указанного биспецифичного антитела, вводят пациенту, имеющему массу тела от 5 кг до <15 кг, или

нагрузочную дозу, содержащую 24 мг указанного биспецифичного антитела,

25 вводят пациенту, имеющему массу тела от 15 кг до <45 кг, или

нагрузочную дозу, содержащую 55 мг указанного биспецифичного антитела, вводят пациенту, имеющему массу тела 45 кг или больше,

при этом поддерживающую дозу, содержащую 1,6 мг указанного биспецифичного антитела, вводят один раз в неделю пациенту, имеющему массу тела от 5 кг до <15 кг, или

30 поддерживающую дозу, содержащую 4 мг указанного биспецифичного антитела, вводят один раз в неделю пациенту, имеющему массу тела от 15 кг до <45 кг, или

поддерживающую дозу, содержащую 9 мг указанного биспецифичного антитела, вводят один раз в неделю пациенту, имеющему массу тела 45 кг или больше;

при этом предусмотрена плазматическая концентрация указанного биспецифичного антитела в равновесном состоянии в диапазоне приблизительно от 2 мкг/мл до приблизительно 18 мкг/мл.

5 В предпочтительном варианте реализации авторы настоящего изобретения предусматривают режим дозирования один раз в неделю для применения в лечении гемофилии А с ингибиторами или без них, включающий подкожное введение биспецифичного антитела, содержащего

10 антитело к FIX(a) или его антигенсвязывающий фрагмент, способный связываться с FIX (SEQ ID NO:1) и/или его активированной формой (FIXa), содержащий тяжелую цепь и легкую цепь, и антитело к FX(a) или его антигенсвязывающий фрагмент, способный связываться с FX (SEQ ID NO:2) и/или его активированной формой (FXa), содержащий тяжелую цепь и легкую цепь,

15 причем указанная тяжелая цепь антитела к FIX(a) содержит SEQ ID NO:7, и указанная легкая цепь антитела к FIX(a) содержит SEQ ID NO:12, а указанная тяжелая цепь антитела к FX(a) содержит SEQ ID NO:17 и указанная легкая цепь антитела к FX(a) содержит SEQ ID NO:22;

в одной нагрузочной дозе с последующим введением поддерживающих доз один раз в неделю;

20 при этом указанное биспецифичное антитело вводят в фармацевтической композиции, содержащей указанное биспецифичное антитело, при этом указанная фармацевтическая композиция содержит 2 мг/мл, 5 мг/мл или 11,25 мг/мл указанного биспецифичного антитела, 150 мМ гидрохлорида L-аргинина, 20 мМ L-гистидина и 0,02 масс./об.% полисорбата 20 при приблизительно pH 6,3;

25 при этом нагрузочную дозу, содержащую 9 мг указанного биспецифичного антитела, вводят пациенту, имеющему массу тела от 5 кг до <15 кг, или

нагрузочную дозу, содержащую 24 мг указанного биспецифичного антитела, вводят пациенту, имеющему массу тела от 15 кг до <45 кг, или

нагрузочную дозу, содержащую 55 мг указанного биспецифичного антитела, вводят пациенту, имеющему массу тела 45 кг или больше,

30 при этом поддерживающую дозу, содержащую 1,6 мг указанного биспецифичного антитела, вводят один раз в неделю пациенту, имеющему массу тела от 5 кг до <15 кг, или

поддерживающую дозу, содержащую 4 мг указанного биспецифичного антитела, вводят один раз в неделю пациенту, имеющему массу тела от 15 кг до <45 кг, или

поддерживающую дозу, содержащую 9 мг указанного биспецифичного антитела, вводят один раз в неделю пациенту, имеющему массу тела 45 кг или больше;

при этом предусмотрена плазматическая концентрация указанного биспецифичного антитела в равновесном состоянии в диапазоне приблизительно от 2  
5 мкг/мл до приблизительно 18 мкг/мл.

Специалисту в данной области техники будут понятны различные способы измерения и вычисления фармакокинетических (например, без ограничения,  $C_{\max}$ ,  $T_{\max}$ , период полужизни в сыворотке крови) и фармакодинамических параметров, описанных в данном документе. Кроме того, специалисту в данной области техники будут понятны различные  
10 способы осуществления статистических сравнений (например, без ограничения, сравнения изменения от исходного уровня до уровня после лечения и/или сравнения между группами лечения) и/или анализа фармакокинетических и фармакодинамических параметров, описанных в данном документе.

## Примеры

### Перечень сокращений

	CL:	Системный клиренс
	IV:	Межиндивидуальная вариабельность
5	K <sub>a</sub> :	Константа скорости абсорбции
	MAD:	Множественная возрастающая доза
	OFV:	Значения целевой функции
	PwHA:	Пациенты с гемофилией А
	PK:	Фармакокинетика
10	SAD	Однократная возрастающая доза
	Q:	Межкамерный клиренс
	QW:	Один раз в неделю
	Q2W:	Один раз каждые две недели
	Q4W:	Один раз каждые четыре недели
15	QM:	Один раз в месяц
	RSE:	Относительная стандартная ошибка
	V <sub>2</sub> :	Центральный объем распределения
	V <sub>3</sub> :	Периферический объем распределения
	F:	Относительная биодоступность

### 20 Пример 1. Исследование с повышением дозы

Биспецифичное антитело к FIX(a)/FX(a), содержащее первую тяжелую цепь, содержащую SEQ ID NO:7, и первую легкую цепь, содержащую SEQ ID NO:12, а также вторую тяжелую цепь, содержащую SEQ ID NO:17, и вторую легкую цепь, содержащую SEQ ID NO:22 (MAT 1), находится на стадии разработки для лечения пациентов с гемофилией А (PwHA) с ингибиторами или без них.

25 Целью FRONTIER1 (EudraCT:2019-000465-20; NCT04204408) является изучение безопасности, переносимости, фармакокинетики, фармакодинамики и эффективности однократных возрастающих подкожных доз MAT 1 (биспецифичного антитела) у здоровых участников; и множественных возрастающих доз MAT 1 у PwHA с ингибиторами или без них. Кроме того, цели исследования заключаются в предоставлении данных для

30 определения дозы в последующих исследованиях FRONTIER.

**Методы:** В фазе введения однократной возрастающей дозы (SAD) здоровые субъекты получали однократные возрастающие дозы MAT 1 (целевые плазматические

концентрации от 0,05 до 3 мкг/мл) или плацебо. В фазе введения многократных возрастающих доз (MAD) PwHA получали многократные возрастающие дозы MAT 1 с целью достижения средней плазматической концентрации 1 мкг/мл (когорта 1, введение доз QW), 3 мкг/мл (когорта 2, введение доз QW), 9 мкг/мл (когорта 3, введение доз QW и когорта 4, введение доз Q4W) или 16 мкг/мл (когорта 5, введение доз QW).

Для анализа данных о зависимости плазматической концентрации MAT 1 от времени из FRONTIER1 использовали нелинейную модель со смешанными эффектами. Разработка структурной основной модели для MAT 1 включала однокомpartmentную и двухкомpartmentную модели. Профили зависимости плазматической концентрации MAT 1 от времени лучше всего описывались с помощью двухкомpartmentной модели со скоростью выведения и абсорбции первого порядка, параметризованной как: константа скорости абсорбции ( $k_a$ ), системный клиренс ( $CL$ ), межкамерный клиренс ( $Q$ ), центральный объем распределения ( $V_2$ ), периферический объем распределения ( $V_3$ ) и относительная биодоступность ( $F$ , фиксированная на 1). Случайные эффекты исследовали с межиндивидуальной изменчивостью (ПВ, или межсубъектной изменчивостью) по первичным параметрам модели и аддитивной и/или пропорциональной остаточной ошибкой. Минимальное падение значений целевой функции (OFV) на 3,84, в дополнение к стабильности модели и точности параметров, рассматривали для включения случайного эффекта. Конечная модель включала ПВ по  $CL$ ,  $k_a$  и  $F$ , а остаточную ошибку описывали с помощью пропорциональной ошибки.

В Таблицах 1-5 перечислены режимы дозирования для когорты 1-5 MAD.

Таблица 1. введение нагрузочной и поддерживающей доз в когорте 1 MAD (введение дозы один раз в неделю)

Нагрузочная доза № 1 и 2 должна быть введена на неделе 0 и неделе 1.

<b>Нагрузочная доза</b>				
<b>Диапазон массы тела (кг)*</b>	<b>Доза (мг)</b>	<b>Концентрация MAT 1 (мг/мл)</b>	<b>Инкременты для инъекции</b>	<b>Доза (мл)</b>
<b>30,0–59,9</b>	2,7	10	27	0,27
<b>≥60,0</b>	4,9	10	49	0,49

\*на основании массы тела, измеренной на неделе 0.

Последующие поддерживающие дозы должны быть введены, начиная с недели 2.

<b>Поддерживающая доза</b>				
<b>Диапазон массы тела (кг)*</b>	<b>Доза (мг)</b>	<b>Концентрация МАТ 1 (мг/мл)</b>	<b>Инкременты для инъекции</b>	<b>Доза (мл)</b>
<b>30,0–59,9</b>	1,0	10	10	0,10
<b>≥60,0</b>	1,2	10	12	0,12

\*на основании последней массы тела, измеренной в соответствии с блок-схемой протокола.

Таблица 2. введение нагрузочной и поддерживающей доз в когорте 2 MAD (введение дозы один раз в неделю)

- 5 Нагрузочная доза № 1 и 2 должна быть введена на неделе 0 и неделе 1:

<b>Нагрузочная доза</b>				
<b>Диапазон массы тела (кг)*</b>	<b>Доза (мг)</b>	<b>Концентрация МАТ 1 (мг/мл)</b>	<b>Инкременты для инъекции</b>	<b>Доза (мл)</b>
<b>30,0–59,9</b>	15	100	15	0,15
<b>≥60,0</b>	31	100	31	0,31

\*на основании массы тела, измеренной на неделе 0.

Последующие поддерживающие дозы должны быть введены, начиная с недели 2:

<b>Поддерживающая доза</b>				
<b>Диапазон массы тела (кг)</b>	<b>Доза (мг)</b>	<b>Концентрация МАТ 1 (мг/мл)</b>	<b>Инкременты для инъекции</b>	<b>Доза (мл)</b>
<b>30,0–59,9</b>	2,4	10	24	0,24
<b>≥60,0</b>	3,8	10	38	0,38

Таблица 3. введение нагрузочной и поддерживающей доз в когорте 3 MAD (введение дозы один раз в неделю)

10

Нагрузочная доза № 1 и 2 должна быть введена на неделе 0 и неделе 1:

<b>Нагрузочная доза</b>					
<b>Диапазон массы тела (кг)</b>	<b>Доза (мг)</b>	<b>Концентрация МАТ 1 (мг/мл)</b>	<b>Инъекция №</b>	<b>Инкременты для инъекции</b>	<b>Доза (мл)</b>
<b>30,0–59,9</b>	45	100	1	45	0,45
<b>≥60,0</b>	93	100	1	47	0,47
			2	46	0,46

Последующие поддерживающие дозы должны быть введены, начиная с недели 2:

<b>Поддерживающая доза</b>					
Диапазон массы тела (кг)	Доза (мг)	Концентрация МАТ 1 (мг/мл)	Инъекция №	Инкременты для инъекции	Доза (мл)
30,0–59,9	10	100	1	10	0,10
≥60,0	16	100	1	16	0,16

Таблица 4 Когорта 4 MAD (введение дозы Q4W)

Одна нагрузочная доза должна быть введена на неделе 0:

<b>Нагрузочная доза</b>					
Диапазон массы тела (кг)	Доза (мг)	Концентрация МАТ 1 (мг/мл)	Инъекция №	Инкременты для инъекции	Доза (мл)
30,0–59,9	110	100	1	55	0,55
			2	55	0,55
≥60,0	180	100	1	60	0,60
			2	60	0,60
			3	60	0,60

5

Последующие дозы должны быть введены, начиная с недели 4:

<b>Поддерживающая доза</b>					
Диапазон массы тела (кг)	Доза (мг)	Концентрация МАТ 1 (мг/мл)	Инъекция №	Инкременты для инъекции	Доза (мл)
30,0–59,9	41	100	1	41	0,41
≥60,0	60	100	1	60	0,60

Таблица 5. Когорта 5 MAD (введение доз QW)

Одна нагрузочная доза должна быть введена на неделе 0:

<b>Нагрузочная доза</b>					
Диапазон массы тела (кг)	Доза (мг)	Концентрация МАТ 1 (мг/мл)	Инъекция №	Инкременты для инъекции	Доза (мл)
30,0–59,9	83	100	1	83	0,82
≥60,0	150	100	1	75	0,75
			2	75	0,75

10

Последующие поддерживающие дозы должны быть введены, начиная с недели 2:

Поддерживающая доза						
Диапазон массы тела (кг)	Доза (мг)	Концентрация МАТ 1 (мг/мл)	Инъекция №	Инкременты для инъекции	Доза (мл)	
30,0–59,9	24	100	1	24	0,24	
≥60,0	35	100	1	35	0,35	

**Результаты:** МАТ 1 хорошо переносилось после введения как однократных доз, так и многократных доз, и отсутствовали сообщения о связанных с ним тромбозомболических явлениях или серьезных нежелательных явлениях. Отсутствовали сообщения о случаях образования антител к МАТ 1. Данные из раздела SAD обеспечивают расчетное значение  $T_{1/2}$  30,4 дня и  $T_{max}$  9,1 дня. Самая высокая концентрация МАТ 1, наблюдаемая в когорте 5 MAD, составила 18 мкг/мл и оценивалась как безопасная и эффективная (Фигура 2).

Анализ модели популяционной ФК для данных FRONTIER1 показал, что ФК МАТ 1 лучше всего описывается двухкомпарментной ФК моделью с абсорбцией и выведением первого порядка. Основными ковариатными факторами, влияющими на концентрацию МАТ 1, были масса тела в начальных условиях и дозировка лекарственного продукта. Оценки параметров, полученные в результате анализа модели популяционной ФК, собраны в Таблице 6, и соответствие модели данным FRONTIER1 MAD представлено на Фигуре 3.

Таблица 6. Оценки параметров модели популяционной ФК

Параметр	Оценка	RSE %	Описание
CL/F (л/день)	0,201	4	Кажущийся клиренс
V2/F (л)	5,81	12	Кажущийся объем распределения, центральный
V3/F (л/день)	2,58	23	Кажущийся объем распределения, периферический
Q/F (л)	10,8	22	Кажущийся межкамерный клиренс
КА (1/день)	0,304	6	Константа скорости абсорбции
cov CL_BW	0,817	19	Ковариата, влияние массы тела на клиренс, показатель степени эффекта ковариаты
cov V_BW	0,968	12	Ковариата, влияние массы тела на центральный V, показатель степени эффекта ковариаты
cov F_DP SAD	0,747	6	Ковариата SAD, изменение относительной биодоступности, DP 100 мг/мл
cov F_DP MAD	0,831	5	Ковариата MAD, изменение относительной биодоступности, DP 100 мг/мл
IV_CL (%)	28,4	16	Межиндивидуальная вариабельность CL
IV_KA (%)	64,6	8	Межиндивидуальная вариабельность КА
IV_F (%)	22,0	11	Межиндивидуальная вариабельность F
PropRE	0,154	6	Пропорциональная остаточная ошибка

RSE: Относительная стандартная ошибка

В течение 12-недельного периода наблюдения сообщалось о 15 излеченных кровотечениях у 8 пациентов, из них 13 кровотечений (9 травматических) наблюдали у 6 пациентов из когорты, получавшей самую низкую дозу. 2 кровотечения у пациентов из когорт 2 и 3 были травматическими, таким образом, за исключением когорты 1, не наблюдали ни излеченных суставных кровотечений, ни спонтанных кровотечений (Таблица 7).

**Вывод:** Фармакокинетические свойства поддерживают подход к введению доз один раз в неделю, раскрытый в данном документе. Модель популяционной ФК надлежащим образом описывала медианный тренд и вариабельность данных, при этом основными ковариатами были масса тела в начальных условиях и дозировка лекарственного продукта. MAT 1 хорошо переносилось, и отсутствовали сообщения о случаях образования антител к MAT 1. FRONTIER1 представляет обнадеживающие данные, поддерживающие дальнейшую клиническую разработку с применением способов

введения/режимов дозирования, описанных в данном документе, которые были получены с учетом влияния массы тела и дозировки лекарственного продукта.

Таблица 7. Излеченные кровотечения в течение 12 недель лечения PwHA многократными возрастающими дозами МАТ 1

	Когорта 1	Когорта 2	Когорта 3	Когорта 4	Когорта 5
<b>Средняя запланированная плазматическая концентрация (режим дозирования)</b>	1 мкг/мл (введение доз QW)	3 мкг/мл (введение доз QW)	9 мкг/мл (введение доз QW)	9 мкг/мл (введение доз Q4W)	18 мкг/мл (введение доз QW)
<b>Число субъектов</b>	7	9	8	8	10
<b>Общее время воздействия (годы)</b>	1,50	2,05	1,80	1,73	2,31
<b>Число кровотечений</b>	13	1	1	-	11
<b>Число субъектов с кровотечениями, N (%)</b>	6 (85,7)	1 (11,1)	1 (12,5)	-	3 (30)
<b>Число субъектов с нулевым числом кровотечений, N (%)</b>	1 (14,3)	8 (88,9)	7 (87,5)	8 (100,0)	7 (70)
<b>Тяжелые кровотечения, N (%) -</b>	-	-	-	-	-
<b>Причина кровотечения, N (%)</b>					
Спонтанные	4 (30,8)	-	-	-	10 (91)
Травматические	9 (69,2)	1 (100,0)	1 (100,0)	-	1 (9)
<b>Место кровотечения, N (%)</b>					
Сустав	11 (84,6)	-	-	-	10 (91)
Мышцы	2 (15,4)	-	1 (100,0)	-	1 (9)
Другое	-	1 (100,0)	-	-	-

## Пример 2. Образование тромбина после введения МАТ 1

Замещение фактора VIII (FVIII) является стандартом лечения пациентов с гемофилией А (НА). МАТ 1 представляет собой биспецифичное антитело, способное объединять фактор IX(a) и FX(a), с улучшенными гемостатическими свойствами *in vitro* и в моделях НА на мышах по сравнению с эмицизумабом. FRONTIER1 (NCT04204408) представляет собой исследование фазы 1/2, в котором изучается безопасность, переносимость, фармакокинетика и фармакодинамика вводимого подкожно МАТ 1 у здоровых добровольцев и пациентов с тяжелой НА, независимо от статуса ингибиторов FVIII.

10           Анализировали пиковое образование тромбина и лабораторные маркеры в ответ на МАТ 1 или эмицизумаб.

**Методы:** Часть фазы 2 FRONTIER1 является открытой, при этом МАТ 1 вводят подкожно в течение 12 недель в пяти когортах, предназначенных для введения многократных возрастающих доз, с целью достижения средней плазматической концентрации 1-18 мкг/мл посредством введения доз один раз в неделю (когорты 1–3 и 5) или один раз каждые четыре недели (когорта 4); для когорт 3/4 целевой является одинаковая плазматическая концентрация. Для сравнения включали дополнительную исследовательскую когорту субъектов, которых лечили эмицизумабом.

**Результаты:** включили 42 субъекта, получавших МАТ 1 (когорты 1 [n=7], 2 [n=9], 3 [n=8], 4 [n=8] и 5 [n=10]), и 10 субъектов, получавших эмицизумаб. Пиковые уровни тромбина повышались с повышением дозы МАТ 1. В эксперименте *in vitro*, в котором в образцы плазмы крови с нейтрализованным FVIII до введения дозы добавляли известную концентрацию МАТ 1 или эмицизумаб, максимальная высота пика была достигнута при более низких плазматических концентрациях, чем в случае эмицизумаба, что указывает на более высокую эффективность МАТ 1 (см. Фигуру 4). Средние пиковые уровни тромбина были сопоставимы между пациентами, получавшими эмицизумаб и МАТ 1, в когорте 2. Не наблюдали дозозависимого изменения уровней D-димера, фибриногена, тромбоцитов или антигена FIXa/FX; большинство значений оставались в пределах нормального диапазона. Дозозависимое увеличение уровня фрагментов 1 и 2 протромбина наблюдали у пациентов, получавших МАТ 1 и эмицизумаб (относительное изменение [%]: 26,08, 93,99, 323,65, 606,41 и 315,62 в когортах 1-5, соответственно, и 85,04 для эмицизумаба), со стабилизацией в равновесном состоянии.

**Выводы:** Дозозависимое повышение образования тромбина наблюдали у пациентов, получавших МАТ 1, при этом были достигнуты более высокие пиковые уровни тромбина, чем у пациентов, получавших эмицизумаб. Лабораторные параметры не выявили проблем с безопасностью.

5

Пример 3. Экстраполяция результатов из Примера 1 и 2 на новые режимы дозирования для различных групп по массе тела

На основании конкретных новых данных из клинических исследований FRONTIER1, таких как данные, включенные в Примеры 1 и 2, авторы настоящего изобретения разработали способы введения и, в частности, конкретные режимы дозирования (включая выбор диапазонов массы тела/групп), раскрытые в данном документе, посредством тщательного анализа и использования новых данных, полученных в указанных исследованиях, включая ответ пациента и наблюдаемые свойства биспецифичного антитела МАТ 1 (такие как доза,  $T_{1/2}$ ,  $T_{max}$  и плазматическая концентрация). Авторы настоящего изобретения, например, предусмотрели достижение терапевтической плазматической концентрации в равновесном состоянии в диапазоне приблизительно от 2 мкг/мл до приблизительно 18 мкг/мл, предпочтительно от 3 до 9 мкг/мл, например, 5, 5,5, 6, 6,5 или 7 мкг/мл, и разработали необходимые режимы дозирования для достижения этой плазматической концентрации в равновесном состоянии для конкретных групп по массе тела путем расширения числа групп по массе тела от двух до трех таким образом, чтобы охватить массу тела от 5 кг и, следовательно, также пациентов детского возраста.

Используя модель популяционной ФК, описанную в Примере 1, авторы настоящего изобретения установили режимы дозирования, которые позволяют быстро установить плазматическую концентрацию МАТ 1 в равновесном состоянии в пределах терапевтического диапазона (от 2 до 18 мкг/мл) с помощью одной нагрузочной дозы с последующей поддерживающей дозой для частоты введения доз QW для типичных значений массы тела в популяции с гемофилией.

Примеры указанных режимов дозирования и групп по массе тела показаны в Таблице 8.

30

Таблица 8: Примеры поддерживающей и нагрузочной доз и групп по массе тела для МАТ 1

Группа по массе тела (кг)	Доза QW (мг)	
	Поддерживающая доза	Нагрузочная доза
5 - <15	1,6	9
15 - <45	4	24
≥45	9	55

QW = один раз в неделю.

Примеры ФК-профилей указанного МАТ 1 для типичных субъектов в пределах каждой группы по массе тела и частоты дозирования показаны на Фигуре 5 ( $C_2$  = когорта 2,  $C_{avg}$  = средняя плазматическая концентрация,  $C_{max}$  = максимальная плазматическая концентрация).

#### Пример 4. Стабильность композиций МАТ 1

Фармацевтические композиции, проанализированные в настоящем примере, содержат 1-100 мг/мл биспецифичного антитела МАТ 1, 150 мМ гидрохлорида L-аргинина, 20 мМ L-гистидина, 0,02 масс./об.% полисорбата 20 при приблизительно рН 6,3.

Стабильность оценивали на основании следующих ключевых параметров: Внешний вид, высокомолекулярные белки (НМWP), мономер и степень чистоты. На основании результатов исследования стабильности, приведенных в Таблицах 9-22, не наблюдали или наблюдали лишь незначительное изменение тенденции для ключевых параметров во время хранения в условиях долгосрочного хранения ( $5^{\circ}\text{C} \pm 3^{\circ}\text{C}$ ) и в условиях ускоренного исследования стабильности при хранении ( $25^{\circ}\text{C} \pm 2^{\circ}\text{C}$ ), связанных с химической стабильностью (НМWP, мономер и степень чистоты) и физической стабильностью (внешний вид).

Таким образом, результаты показывают, что композиции являются химически и физически стабильными с течением времени при  $5^{\circ}\text{C}$  и  $25^{\circ}\text{C}$ .

#### Аналитические методики

##### *1. Фармакопейные аналитические методики*

Для контроля лекарственных продуктов применяются следующие фармакопейные аналитические методики.

### Внешний вид

Внешний вид лекарственных продуктов определяют путем визуального осмотра в соответствии с Евр. Фарм. и Яп. Фарм.

### pH

5 pH измеряют с помощью потенциометрического определения, выполненного в соответствии с Евр. Фарм., Фарм. США и Яп. Фарм.

#### *2. Нефармакопейные аналитические методики*

Для контроля лекарственных продуктов применяются следующие нефармакопейные аналитические методики.

#### 10 *2.1 Содержание согласно SE-HPLC*

Содержание определяют с помощью SE-HPLC с применением изократического элюирования на эксклюзионной колонке и последующего УФ-детектирования. Содержание рассчитывают с использованием площадей пика высокомолекулярных белков (HMWP) и пика мономера относительно площадей пика HMWP и пика мономера эталонного материала с известной концентрацией (содержанием) и выражают в мг/мл.

#### 15 *2.2 Мономер согласно SE-HPLC*

Содержание мономера определяют с помощью SE-HPLC с применением изократического элюирования на эксклюзионной колонке и последующего УФ-детектирования. Площадь пика мономера относительно общей площади рассчитывают и

20 выражают в процентах.

#### *2.3 Высокомолекулярные белки (HMWP) согласно SE-HPLC*

Содержание HMWP определяют с помощью SE-HPLC с применением изократического элюирования на эксклюзионной колонке и последующего УФ-детектирования. Площадь пика HMWP относительно общей площади рассчитывают и

25 выражают в процентах.

#### *2.4 Степень чистоты согласно CE-SDS*

Степень чистоты определяют как площадь главного пика по данным капиллярного электрофореза в присутствии додецилсульфата натрия (CE-SDS). Степень чистоты определяют с помощью CE-SDS в невозстанавливающих условиях и с помощью

30 УФ-детектирования. Степень чистоты рассчитывают как площадь главного пика относительно общей площади и выражают в процентах.

*Данные по стабильности композиций, содержащих MAT 1 в диапазоне концентраций 1-100 мг/мл*

Стабильность композиций, содержащих 1, 2, 5, 11,25, 57,5 и 100 мг/мл МАТ 1, отслеживали в условиях долгосрочного хранения ( $5^{\circ}\text{C} \pm 3^{\circ}\text{C}$ ) и в условиях ускоренного исследования стабильности при хранении ( $25^{\circ}\text{C} \pm 2^{\circ}\text{C}$ ).

5 Результаты для композиций, содержащих МАТ 1 в диапазоне от 1 мг/мл до 100 мг/мл, показывают сопоставимую стабильность. Композиции являются химически и физически стабильными.

#### Данные по стабильности для 1 мг/мл МАТ 1

10 Данные по стабильности композиций, содержащих 1 мг/мл МАТ 1, представлены в Таблице 9 для условий долгосрочного хранения и в Таблице 10 для условий ускоренного исследования стабильности при хранении.

Таблица 9: Данные по стабильности для 1 мг/мл МАТ 1 при  $5^{\circ}\text{C} \pm 3^{\circ}\text{C}$

Тестируемый параметр	Временная точка (месяцы) при $5^{\circ}\text{C} \pm 3^{\circ}\text{C}$					
	0	3	6	9	12	18
Внешний вид	Соответствует <sup>1</sup>	Соответствует <sup>1</sup>	Соответствует <sup>1</sup>	Соответствует <sup>1</sup>	Соответствует <sup>1</sup>	Соответствует <sup>1</sup>
pH	6,4	6,4	6,3	6,3	6,3	6,3
Содержание (мг/мл)	1,0	1,0	1,0	1,0	1,0	1,0
НМWP (%)	0,5	0,6	0,6	0,5	0,6	0,6
Мономер (%)	99,4	99,2	99,3	99,1	99,4	99,3
Степень чистоты (%)	97,6	97,5	97,5	96,8	97,1	96,7

<sup>1</sup> Соответствует означает: Прозрачная или почти прозрачная, бесцветная или почти бесцветная жидкость, по существу не содержащая частиц

Таблица 10. Данные по стабильности для 1 мг/мл МАТ 1 при  $25^{\circ}\text{C} \pm 2^{\circ}\text{C}$

Тестируемый параметр	Временная точка (месяцы) при $25^{\circ}\text{C} \pm 2^{\circ}\text{C}$			
	0	1	3	6
Внешний вид	Соответствует <sup>1</sup>	Соответствует <sup>1</sup>	Соответствует <sup>1</sup>	Соответствует <sup>1</sup>
pH	6,4	6,3	6,3	6,3
Содержание (мг/мл)	1,0	1,1	1,0	1,0

HMWP (%)	0,5	0,6	0,6	0,6
Мономер (%)	99,4	99,2	99,2	99,2
Степень чистоты (%)	97,6	96,0	95,7	94,1

<sup>1</sup> Соответствует означает: Прозрачная или почти прозрачная, бесцветная или почти бесцветная жидкость, по существу не содержащая частиц

#### Данные по стабильности для 2,0 мг/мл МАТ 1

5 Данные по стабильности для 2,0 мг/мл МАТ 1 сообщаются в Таблице 11 для условий долгосрочного хранения и в Таблице 12 для условий ускоренного исследования стабильности при хранении.

Таблица 11: Данные по стабильности для 2,0 мг/мл МАТ 1 при 5°C±3°C

Тестируемый параметр	Временная точка (месяцы) при 5°C±3°C	
	0	3
Внешний вид	Соответствует <sup>1</sup>	Соответствует <sup>1</sup>
pH	6,3	6,3
Содержание (мг/мл)	1,99	2,00
HMWP (%)	0,8	0,8
Мономер (%)	99,2	99,1
Степень чистоты (%)	97,4	97,5

<sup>1</sup> Соответствует означает: Прозрачная или почти прозрачная, бесцветная или почти бесцветная жидкость, по существу не содержащая частиц

10 Таблица 12: Данные по стабильности для 2,0 мг/мл МАТ 1 при 25°C±2°C

Тестируемый параметр	Временная точка (месяцы) при 25°C±2°C	
	0	1
Внешний вид	Соответствует <sup>1</sup>	Соответствует <sup>1</sup>
pH	6,3	6,3
Содержание (мг/мл)	2,00	2,00
HMWP (%)	0,8	0,8
Мономер (%)	99,1	99,1
Степень чистоты (%)	97,5	97,8

<sup>1</sup> Соответствует означает: Прозрачная или почти прозрачная, бесцветная или почти бесцветная жидкость, по существу не содержащая частиц

### Данные по стабильности для 5,0 мг/мл МАТ 1

Данные по стабильности для 5,0 мг/мл МАТ 1 сообщаются в Таблице 13 для условий долгосрочного хранения и в Таблице 14 для условий ускоренного исследования стабильности при хранении.

5 Таблица 13. Данные по стабильности для 5,0 мг/мл МАТ 1 при 5°C±3°C

Тестируемый параметр	Временная точка (месяцы) при 5°C±3°C	
	0	3
Внешний вид	Соответствует <sup>1</sup>	Соответствует <sup>1</sup>
рН	6,3	6,3
Содержание (мг/мл)	4,90	4,91
НМWP (%)	0,7	0,7
Мономер (%)	99,2	99,2
Степень чистоты (%)	97,0	97,9

<sup>1</sup> Соответствует означает: Прозрачная или почти прозрачная, бесцветная или почти бесцветная жидкость, по существу не содержащая частиц

Таблица 14: Данные по стабильности для 5,0 мг/мл МАТ 1 при 25°C±2°C

Тестируемый параметр	Временная точка (месяцы) при 25°C±2°C	
	0	1
Внешний вид	Соответствует <sup>1</sup>	Соответствует <sup>1</sup>
рН	6,3	6,3
Содержание (мг/мл)	4,91	4,90
НМWP (%)	0,7	0,8
Мономер (%)	99,2	99,1
Степень чистоты (%)	97,9	97,6

10 <sup>1</sup> Соответствует означает: Прозрачная или почти прозрачная, бесцветная или почти бесцветная жидкость, по существу не содержащая частиц

### Данные по стабильности для 11,3 мг/мл МАТ 1

Данные по стабильности для 11,3 мг/мл МАТ 1 сообщаются в Таблице 15 для условий долгосрочного хранения и в Таблице 16 для условий ускоренного исследования стабильности при хранении.

15 Таблица 15: Данные по стабильности для 11,3 мг/мл МАТ 1 при 5°C±3°C

Тестируемый параметр	Временная точка (месяцы) при 5°C±3°C
----------------------	--------------------------------------

Тестируемый параметр	Временная точка (месяцы) при 5°C±3°C	
	0	3
Внешний вид	Соответствует <sup>1</sup>	Соответствует <sup>1</sup>
pH	6,3	6,3
Содержание (мг/мл)	11,2	11,2
HMWP (%)	0,8	0,9
Мономер (%)	99,1	99,0
Степень чистоты (%)	97,3	96,5

<sup>1</sup> Соответствует означает: Прозрачная или почти прозрачная, бесцветная или почти бесцветная жидкость, по существу не содержащая частиц

Таблица 16: Данные по стабильности для 11,3 мг/мл МАТ 1 при 25°C±2°C

Тестируемый параметр	Временная точка (месяцы) при 25°C±2°C	
	0	1
Внешний вид	Соответствует <sup>1</sup>	Соответствует <sup>1</sup>
pH	6,3	6,3
Содержание (мг/мл)	11,2	11,2
HMWP (%)	0,9	0,9
Мономер (%)	99,0	99,0
Степень чистоты (%)	96,5	96,2

<sup>1</sup> Соответствует означает: Прозрачная или почти прозрачная, бесцветная или почти бесцветная жидкость, по существу не содержащая частиц

5

#### Данные по стабильности для 25,0 мг/мл МАТ 1

Данные по стабильности для 25,0 мг/мл МАТ 1 сообщаются в Таблице 17 для условий долгосрочного хранения и в Таблице 18 для условий ускоренного исследования стабильности при хранении.

10

Таблица 17: Данные по стабильности для 25,0 мг/мл МАТ 1 при 5°C±3°C

Тестируемый параметр	Временная точка (месяцы) при 5°C±3°C	
	0	3
Внешний вид	Соответствует <sup>1</sup>	Соответствует <sup>1</sup>
pH	6,2	6,3
Содержание (мг/мл)	24,6	24,6
HMWP (%)	0,9	0,9

Тестируемый параметр	Временная точка (месяцы) при 5°C±3°C	
	0	1
Мономер (%)	99,0	99,0
Степень чистоты (%)	97,3	97,4

<sup>1</sup> Соответствует означает: Прозрачная или почти прозрачная, бесцветная или почти бесцветная жидкость, по существу не содержащая частиц

Таблица 18: Данные по стабильности для 25,0 мг/мл МАТ 1 при 25°C±2°C

Тестируемый параметр	Временная точка (месяцы) при 25°C±2°C	
	0	1
Внешний вид	Соответствует <sup>1</sup>	Соответствует <sup>1</sup>
рН	6,2	6,3
Содержание (мг/мл)	24,6	24,7
НМWP (%)	0,9	1,0
Мономер (%)	99,0	98,9
Степень чистоты (%)	97,3	96,9

5 <sup>1</sup> Соответствует означает: Прозрачная или почти прозрачная, бесцветная или почти бесцветная жидкость, по существу не содержащая частиц

#### Данные по стабильности для 57,5 мг/мл МАТ 1

10 Данные по стабильности для 57,5 мг/мл МАТ 1 сообщаются в Таблице 19 для условий долгосрочного хранения и в Таблице 20 для условий ускоренного исследования стабильности при хранении.

Таблица 19: Данные по стабильности для 57,5 мг/мл МАТ 1 при 5°C±3°C

Тестируемый параметр	Временная точка (месяцы) при 5°C±3°C	
	0	3
Внешний вид	Соответствует <sup>1</sup>	Соответствует <sup>1</sup>
рН	6,3	6,3
Содержание (мг/мл)	56,7	55,8
НМWP (%)	0,9	1,0
Мономер (%)	99,1	98,9
Степень чистоты (%)	97,3	97,6

<sup>1</sup> Соответствует означает: Прозрачная или почти прозрачная, бесцветная или почти бесцветная жидкость, по существу не содержащая частиц

Таблица 20: Данные по стабильности для 57,5 мг/мл МАТ 1 при 25°C±2°C

Тестируемый параметр	Временная точка (месяцы) при 25°C±2°C	
	0	1
Внешний вид	Соответствует <sup>1</sup>	Соответствует <sup>1</sup>
pH	6,3	6,3
Содержание (мг/мл)	55,8	56,5
HMWP (%)	1,0	1,1
Мономер (%)	98,9	98,8
Степень чистоты (%)	97,6	96,9

<sup>1</sup> Соответствует означает: Прозрачная или почти прозрачная, бесцветная или почти бесцветная жидкость, по существу не содержащая частиц

## 5 Данные по стабильности для 100 мг/мл МАТ 1

Данные по стабильности для 100 мг/мл МАТ 1 сообщаются в Таблице 21 для условий долгосрочного хранения и в Таблице 22 для условий ускоренного исследования стабильности при хранении.

Таблица 21: Данные по стабильности для 100 мг/мл МАТ 1 при 5°C±3°C

Тестируемый параметр	Временная точка (месяцы) при 5°C±3°C					
	0	3	6	9	12	18
Внешний вид	Соответствует <sup>1</sup>	Соответствует <sup>1</sup>	Соответствует <sup>1</sup>	Соответствует <sup>1</sup>	Соответствует <sup>1</sup>	Соответствует <sup>1</sup>
pH	6,3	6,3	6,3	6,3	6,3	6,2
Содержание (мг/мл)	99,9	99,3	98,7	100,8	100,6	101,9
HMWP (%)	0,6	0,8	0,9	0,9	1,0	1,0
Мономер (%)	99,3	99,0	99,0	98,7	98,9	98,8
Степень чистоты (%)	97,7	96,0	97,5	97,1	97,1	97,1

10 <sup>1</sup> Соответствует означает: Прозрачная или почти прозрачная, бесцветная или почти бесцветная жидкость, по существу не содержащая частиц

Таблица 22: Данные по стабильности для 100 мг/мл МАТ 1 при 25°C±2°C

Тестируемый параметр	Временная точка (месяцы) при 25°C±2°C			
	0	1	3	6
Внешний вид	Соответствует <sup>1</sup>	Соответствует <sup>1</sup>	Соответствует <sup>1</sup>	Соответствует <sup>1</sup>
pH	6,3	6,3	6,3	6,3

Тестируемый	Временная точка (месяцы) при 25°C±2°C			
Содержание (мг/мл)	99,9	99,9	99,1	98,6
НМWP (%)	0,6	0,9	1,1	1,4
Мономер (%)	99,3	98,9	98,7	98,4
Степень чистоты (%)	97,7	97,1	95,1	93,7

<sup>1</sup> Соответствует означает: Прозрачная или почти прозрачная, бесцветная или почти бесцветная жидкость, по существу не содержащая частиц

5 Хотя определенные признаки настоящего изобретения были проиллюстрированы и описаны в данном документе, специалистам средней квалификации в данной области техники будут очевидны многие модификации, замены, изменения и эквиваленты. Таким образом, следует понимать, что прилагаемая формула изобретения предназначена для охвата всех таких модификаций и изменений, которые находятся в пределах истинной сущности настоящего изобретения.

**ФОРМУЛА ИЗОБРЕТЕНИЯ**

1. Биспецифичное антитело для применения в лечении гемофилии А с ингибиторами или без них, где указанное биспецифичное антитело содержит
- 5 антитело к FIX(a) или его антигенсвязывающий фрагмент, способный связываться с FIX (SEQ ID NO:1) и/или его активированной формой (FIXa), содержащий тяжелую цепь и легкую цепь, и антитело к FX(a) или его антигенсвязывающий фрагмент, способный связываться с FX (SEQ ID NO:2) и/или его активированной формой (FXa), содержащий тяжелую цепь и
- 10 легкую цепь, причем указанная тяжелая цепь антитела к FIX(a) или его антигенсвязывающего фрагмента содержит последовательности CDR1-3, представленные в SEQ ID NO:3, 4 и 5, соответственно, и
- 15 указанная легкая цепь антитела к FIX(a) или его антигенсвязывающего фрагмента содержит последовательности CDR1-3, представленные в SEQ ID NO:8, 9 и 10, соответственно, и указанная тяжелая цепь антитела к FX(a) или его антигенсвязывающего фрагмента содержит последовательности CDR1-3, представленные в SEQ ID NO:13, 14 и 15,
- 20 соответственно, и указанная легкая цепь антитела к FX(a) или его антигенсвязывающего фрагмента содержит последовательности CDR1-3, представленные в SEQ ID NO:18, 19 и 20, соответственно, и при этом указанное биспецифичное антитело вводят подкожно пациенту-человеку в
- 25 композиции, содержащей указанное биспецифичное антитело, при этом нагрузочную дозу, содержащую
- приблизительно 9 мг указанного биспецифичного антитела, вводят пациенту, имеющему массу тела от 5 кг до <15 кг, или
  - приблизительно 24 мг указанного биспецифичного антитела, вводят пациенту,
  - 30 имеющему массу тела от 15 кг до <45 кг, или
  - приблизительно 55 мг указанного биспецифичного антитела, вводят пациенту, имеющему массу тела 45 кг или больше,
- при этом поддерживающую дозу, содержащую

- приблизительно 1,6 мг указанного биспецифичного антитела, вводят один раз в неделю пациенту, имеющему массу тела от 5 кг до <15 кг, или
- приблизительно 4 мг указанного биспецифичного антитела, вводят один раз в неделю пациенту, имеющему массу тела от 15 кг до <45 кг, или
- 5 - приблизительно 9 мг указанного биспецифичного антитела, вводят один раз в неделю пациенту, имеющему массу тела 45 кг или больше,

при этом указанную первую поддерживающую дозу вводят через одну неделю после введения указанной нагрузочной дозы; и

при этом предусмотрена плазматическая концентрация указанного биспецифичного в равновесном состоянии в диапазоне приблизительно от 2 мкг/мл до приблизительно 18 мкг/мл, например, от 3 до 9 мкг/мл, например, 6,5 мкг/мл.

2. Биспецифичное антитело для применения в лечении гемофилии А с ингибиторами или без них по п. 1, отличающееся тем, что указанное антитело к FIX(a) или его антигенсвязывающий фрагмент содержит 15 переменный домен тяжелой цепи, представленный в SEQ ID NO:6, и переменный домен легкой цепи, представленный в SEQ ID NO:11, и указанное антитело к FX(a) или его антигенсвязывающий фрагмент содержит переменный домен тяжелой цепи, представленный в SEQ ID NO:16, и переменный домен легкой цепи, представленный в SEQ ID NO:21.
- 20 3. Биспецифичное антитело для применения в лечении гемофилии А с ингибиторами или без них по п. 2, отличающееся тем, что указанная тяжелая цепь антитела к FIX(a) содержит SEQ ID NO:7, и указанная легкая цепь антитела к FIX(a) содержит SEQ ID NO:12, а указанная тяжелая цепь антитела к FX(a) содержит SEQ ID NO:17 и указанная легкая 25 цепь антитела к FX(a) содержит SEQ ID NO:22.
4. Биспецифичное антитело для применения в лечении гемофилии А с ингибиторами или без них по любому из предыдущих пунктов, где указанное биспецифичное антитело представляет собой MAT 1.
5. Биспецифичное антитело для применения в лечении гемофилии А с ингибиторами или 30 без них по любому из предыдущих пунктов, отличающееся тем, что нагрузочную дозу, содержащую
  - 9 мг указанного биспецифичного антитела, вводят пациенту, имеющему массу тела от 5 кг до <15 кг, или

- 24 мг указанного биспецифичного антитела, вводят пациенту, имеющему массу тела от 15 кг до <45 кг, или
  - 55 мг указанного биспецифичного антитела, вводят пациенту, имеющему массу тела 45 кг или больше,
- 5 при этом поддерживающую дозу, содержащую
- 1,6 мг указанного биспецифичного антитела, вводят один раз в неделю пациенту, имеющему массу тела от 5 кг до <15 кг, или
  - 4 мг указанного биспецифичного антитела, вводят один раз в неделю пациенту, имеющему массу тела от 15 кг до <45 кг, или
- 10 - 9 мг указанного биспецифичного антитела, вводят один раз в неделю пациенту, имеющему массу тела 45 кг или больше,
- при этом предусмотрена плазматическая концентрация указанного биспецифичного антитела в равновесном состоянии в диапазоне приблизительно от 3 до 9 мкг/мл, например, 6,5 мкг/мл.
- 15 6. Биспецифичное антитело для применения в лечении гемофилии А с ингибиторами или без них, где указанное биспецифичное антитело представляет собой МАТ 1, и причем МАТ 1 вводят подкожно пациенту-человеку в композиции, содержащей МАТ 1,
- при этом нагрузочную дозу, содержащую
- 20 - 9 мг МАТ 1, вводят пациенту, имеющему массу тела от 5 кг до <15 кг, или
- 24 мг МАТ 1, вводят пациенту, имеющему массу тела от 15 кг до <45 кг, или
  - 55 мг МАТ 1, вводят пациенту, имеющему массу тела 45 кг или больше,
- при этом поддерживающую дозу, содержащую
- 25 - 1,6 мг МАТ 1, вводят один раз в неделю пациенту, имеющему массу тела от 5 кг до <15 кг, или
- 4 мг МАТ 1 вводят один раз в неделю пациенту, имеющему массу тела от 15 кг до <45 кг, или
  - 9 мг МАТ 1, вводят один раз в неделю пациенту, имеющему массу тела 45 кг или больше,
- 30 при этом указанную первую поддерживающую дозу вводят через одну неделю после введения указанной нагрузочной дозы; и

при этом предусмотрена плазматическая концентрация МАТ 1 в равновесном состоянии в диапазоне от 3 до 9 мкг/мл, например, 6,5 мкг/мл.

7. Биспецифичное антитело для применения в лечении гемофилии А с ингибиторами или без них по любому из предыдущих пунктов, отличающееся тем, что указанная композиция содержит приблизительно 150 мМ гидрохлорида L-аргинина или L-аргинина, приблизительно 20 мМ L-гистидина и поверхностно-активное вещество, такое как полисорбат 20 или полисорбат 80, при приблизительно рН 6,3.
8. Биспецифичное антитело для применения в лечении гемофилии А с ингибиторами или без них по любому из предыдущих пунктов, отличающееся тем, что указанная композиция содержит приблизительно 150 мМ гидрохлорида L-аргинина или L-аргинина, приблизительно 20 мМ L-гистидина и приблизительно 0,02 масс./об.% полисорбата 20 или полисорбата 80 при приблизительно рН 6,3.
9. Биспецифичное антитело для применения в лечении гемофилии А с ингибиторами или без них по любому из предыдущих пунктов, отличающееся тем, что указанная композиция содержит приблизительно 150 мМ гидрохлорида L-аргинина, приблизительно 20 мМ L-гистидина и приблизительно 0,02 об./масс.% полисорбата 20 при приблизительно рН 6,3.
10. Биспецифичное антитело для применения в лечении гемофилии А с ингибиторами или без них по любому из предыдущих пунктов, отличающееся тем, что указанная композиция содержит 150 мМ гидрохлорида L-аргинина, 20 мМ L-гистидина и 0,02 об./масс.% полисорбата 20 при рН 6,3.
11. Биспецифичное антитело для применения в лечении гемофилии А с ингибиторами или без них по любому из предыдущих пунктов, отличающееся тем, что указанная композиция содержит приблизительно 2, приблизительно 5, приблизительно 11,25, приблизительно 25 или приблизительно 57,5 мг/мл указанного биспецифичного антитела.
12. Биспецифичное антитело для применения в лечении гемофилии А с ингибиторами или без них по любому из предыдущих пунктов, отличающееся тем, что указанное лечение обеспечивает среднегодовую частоту кровотечений 0, 1, 2, 3 или 4.
13. Фармацевтическая композиция, содержащая указанное биспецифичное антитело МАТ 1, приблизительно 150 мМ гидрохлорида L-аргинина, приблизительно 20 мМ L-гистидина, приблизительно 0,02 масс./об.% полисорбата 20 при приблизительно рН 6,3.

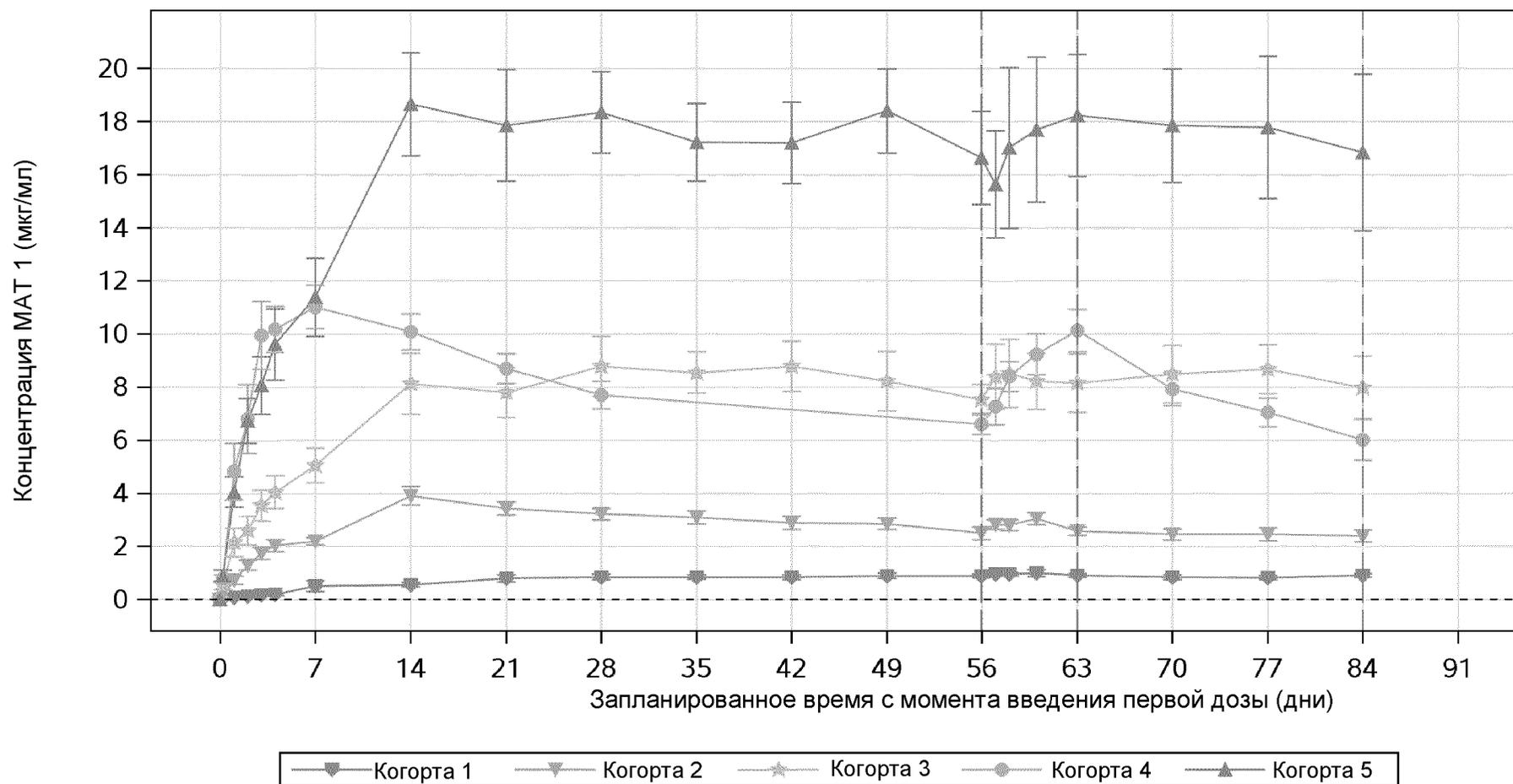
14. Фармацевтическая композиция по п. 13, отличающаяся тем, что указанная композиция содержит приблизительно от 2 до приблизительно 57,5 мг/мл указанного биспецифичного антитела МАТ 1, приблизительно 150 мМ гидрохлорида L-аргинина, приблизительно 20 мМ L-гистидина, приблизительно 0,02 масс./об.% полисорбата 20 при приблизительно рН 6,3.
- 5
15. Набор, содержащий а) фармацевтическую композицию, содержащую биспецифичное антитело по любому из пп. 1-4; и б) инструкции по подкожному введению указанной фармацевтической композиции один раз в неделю для лечения гемофилии А с ингибиторами или без них по любому из предыдущих пунктов.

## ФИГУРА 1

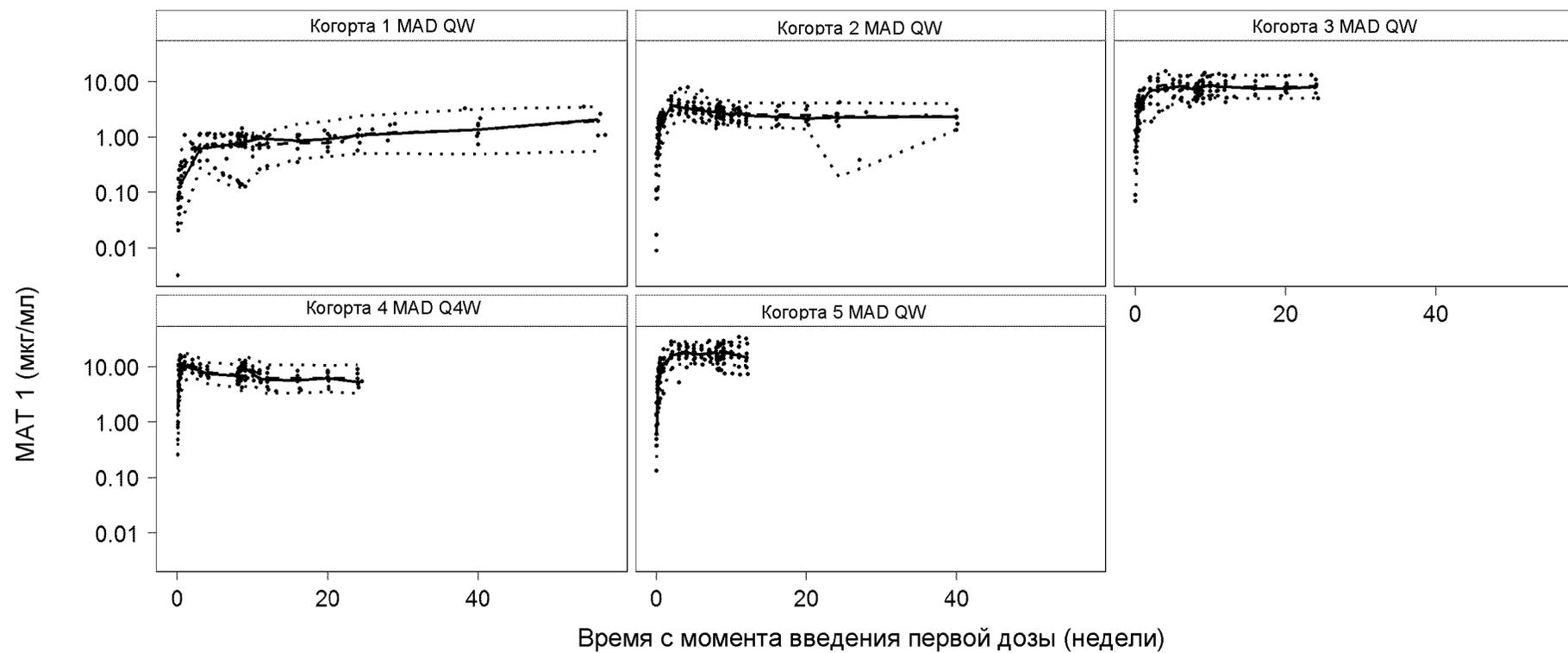
Последовательности CDR и переменного домена и полноразмерные последовательности плеча МАТ 1 против FIX(a)								
		SEQ ID NO		SEQ ID NO		SEQ ID NO		SEQ ID NO
VH	EVQLVESGGGLVQPGRSLRLSCA ASGFTFHDIAMHWVRQVPGKGL EWVSGISWRGDIGGYVKSVKGRF TISRDNKNSLYLQMNSLRAEDT ALYYCVKSYGSGSFYNAFDSWG QGTLVTVSS	6	DYAMH;	3	GISWRGDIGGYV KSVKG;	4	SYGSGSFYN AFDS;	5
VL	DIQMTQSPSTLSASVGDRVITICR ASQSISSWLAWYQQKPGKAPKFLI YKASKLERGTPSRFSGSGSGTEFS LTISSLQPDFATYYCLEYSSYIRT FGQGTKVEIK	11	RASQSISSW LA;	8	KASKLER;	9	LEYSSYIRT	10
HC	EVQLVESGGGLVQPGRSLRLSCAASGFTFHDIAMHWVRQVPGKGLEWVSGISWRGDIGGYVKSVKGRFTISRDN NAKNSLYLQMNSLRAEDTALYYCVKSYGSGSFYNAFDSWGQGTLVTVSSASTKGPSVFPLAPCSRSTSESTAAL GCLVKDYFPEPVTVSWNSGALTSGVHTFPAVLQSSGLYSLSSVVTVPSSSLGKTYTCNVDPKPSNTKVDKRVES KYGPPCPPCPAPEFLGGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVDVVSQEDPEVQFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQ FNSTYRVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKGLPSSIEKTIKAKGQPREPQVYTLPPSQEEMTKNQVSLTCLVK GFYPSDIAVEWESNGQPENNYKTTTPVLDSDGSFFLYSRLTVDKSRWQEGNVFSCSVMHEALHNHYTQKSLSL G							7
LC	DIQMTQSPSTLSASVGDRVITICRASQSISSWLAWYQQKPGKAPKFLIYKASKLERGTPSRFSGSGSGTEFSLTISSL QPDDFATYYCLEYSSYIRTFGQGTKVEIKRTVAAPSVFIFPPSDEQLKSGTASVVCLLNNFYPREAKVQWKVDNA LQSGNSQESVTEQDSKIDSTYLSSTLTLSKADYEKHKVYACEVTHQGLSSPVTKSFNRGEC							12



ФИГУРА 2

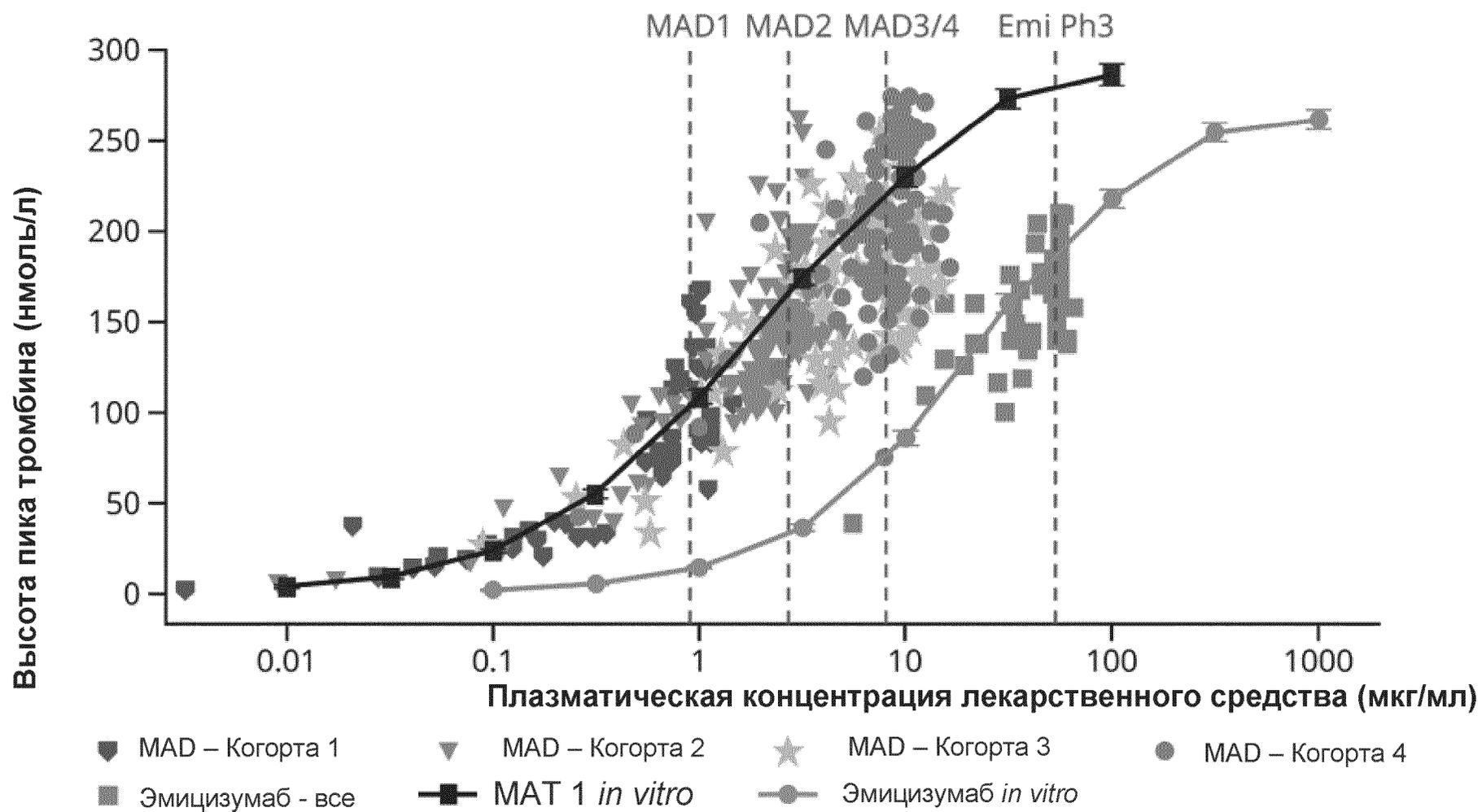
Среднее  $\pm$  СОС.

ФИГУРА 3



— Наблюдаемая медиана    - - - Предсказанная с помощью модели медиана    . . . . Предсказанный с помощью модели 5/95-й процентиль    • Данные наблюдений

ФИГУРА 4



Фигура 5

