

(19)



Евразийское  
патентное  
ведомство

(21) 202291295 (13) A1

(12) ОПИСАНИЕ ИЗОБРЕТЕНИЯ К ЕВРАЗИЙСКОЙ ЗАЯВКЕ

(43) Дата публикации заявки  
2022.08.12

(51) Int. Cl. A61K 38/06 (2006.01)  
A61K 31/401 (2006.01)  
C07K 5/08 (2006.01)  
A61P 25/00 (2006.01)

(22) Дата подачи заявки  
2020.10.28

(54) СПОСОБЫ И КОМПОЗИЦИИ ДЛЯ ЛЕЧЕНИЯ СИНДРОМА РЕТТА

(31) 62/927,008; 63/031,201

(32) 2019.10.28; 2020.05.28

(33) US

(86) PCT/US2020/057627

(87) WO 2021/086892 2021.05.06

(71) Заявитель:

АКАДИА ФАРМАСЬЮТИКАЛС  
ИНК. (US); НЕЙРЕН  
ФАРМАСЬЮТИКАЛС ЛИМИТЕД  
(NZ)

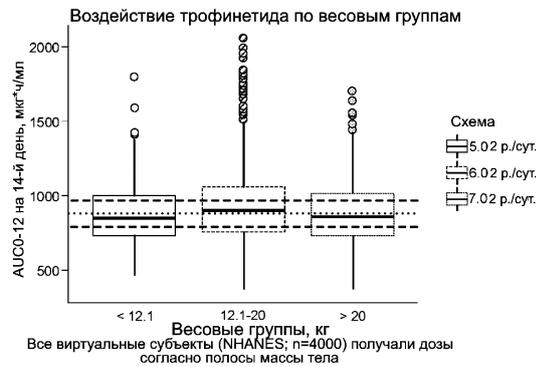
(72) Изобретатель:

Дарвиш Мона, Юаким Джеймс М.,  
Гласс Лоуренс Ирвин (US), Джонс  
Нэнси Элизабет (CH), Остерхольт  
Шон Пол, Паскуа Оскар Делла (GB)

(74) Представитель:

Абильманова К.С. (KZ)

(57) В настоящем документе описаны способы лечения синдрома Ретта, включающие введение трофинетида нуждающемуся в этом субъекту, в предусмотренной дозе, которая может уменьшить или избежать недостаточного количества, например, у субъектов с низкой массой тела и/или обеспечить другие преимущества.



A1

202291295

202291295

A1

## СПОСОБЫ И КОМПОЗИЦИИ ДЛЯ ЛЕЧЕНИЯ СИНДРОМА РЕТТА

### ПРЕДПОСЫЛКИ К СОЗДАНИЮ ИЗОБРЕТЕНИЯ

#### ОБЛАСТЬ ТЕХНИКИ

**[0001]** Настоящее изобретение относится к способам лечения синдрома Ретта, включающим введение трофинетида субъекту, нуждающемуся в этом.

#### УРОВЕНЬ ТЕХНИКИ

**[0002]** Синдром Ретта (RTT) является серьезным изнурительным расстройством развития нервной системы, для которого в настоящее время не существует утвержденного лечения. Сообщается, что распространенность этого заболевания составляет 1 на 10 000-15 000 живых новорожденных девочек (Bienvenu *et al.*, "The incidence of Rett syndrome in France," *Pediatr. Neurol.* 2006, 34(5), 372-375; Neul *et al.*, "Rett syndrome: revised diagnostic criteria and nomenclature," *Ann. Neurol.* 2010, 68(6), 944-950). Хотя подавляющее большинство пациентов с RTT - женщины, были также выявлены мужчины, которые соответствуют критериям RTT (Neul *et al.*, "The array of clinical phenotypes of men with mutations in Methyl-CpG binding protein 2," *Am. J. Genet. B. Neuropsychiatr. Genet.* 2019, 180(1), 55-67).

**[0003]** Синдром Ретта включает «типичную» и «атипичную» формы, также иногда называемые «классической» и «вариантной» RTT, соответственно. Атипичный RTT обычно включает в себя некоторые, но не все критерии, необходимые для диагностики типичного RTT, и более подробно обсуждается ниже. У пациентов с типичным RTT наблюдается, казалось бы, нормальное психомоторное развитие в течение первых шести месяцев жизни, но вскоре после этого наблюдается неспособность достичь нормальных этапов развития с последующим периодом регрессии развития, при котором наблюдается потеря нормального использования рук и разговорного языка, а также потеря или нарушение способности к перемещению (Samaco and Neul, "Complexities of Rett syndrome and MeCP2," *J. Neurosci.* 2011, 31(22), 7951-7959). Период регрессии развития сопровождается

транзиторными аутистическими признаками у многих, но не всех людей с РТТ (Lee *et al.*, "Early development and regression in Rett syndrome, *Clin. Genet.* 2013, 84(6), 572-576; Neul *et al.*, "Developmental delay in Rett syndrome: data from the natural history study," *J. Neurodevelop. Dis.* 2014, 6(20), 1-9). Потеря социальных навыков, по-видимому, стабилизируется или обращается вспять после периода регрессии, и некоторые люди с РТТ демонстрируют социальные намерения через зрительный контакт (Young *et al.* "The diagnosis of autism in a female: could it be Rett syndrome? *Eur. J. Pediatr.* 2008, 167(6), 661-669; Djukic and McDermott "Social preferences in Rett syndrome," *Pediatr. Neurol.* 2012, 46(4), 240-242; Urbanowicz *et al.*, "An exploration of the use of eye gaze and gestures in females with Rett syndrome," *J. Speech Lang. Hear. Res.* 2016, 59(6), 1373-1383). Тем не менее, социальное взаимодействие и коммуникация остаются ограниченными (Mount *et al.*, "Features of autism in Rett syndrome and severe mental retardation," *J. Autism Dev. Disord.* 2003, 33(4), 435-442; Urbanowicz *et al.*, "Aspects of speech language abilities are influenced by *MECP2* mutation type in girls with Rett syndrome," *Am. J. Med. Genet.* 2015, 167A(2), 354-362; Rose *et al.*, "Rett syndrome: an eye-tracking study of attention and recognition memory," *Dev. Med. Child Neurol.* 2013, 55(4), 364-371; Kaufmann *et al.*, "Social impairments in Rett syndrome: characteristics and relationship to clinical severity," *J. Intellect. Disabil. Res.* 2012, 56(3), 233-247; Woodyatt and Ozanne, "A longitudinal study of cognitive skills and communication behaviours in children with Rett syndrome," *J. Intellect. Disabil. Res.* 1993, 37(Pt 1), 419-435). Интеллектуальная недостаточность при РТТ кажется глубокой; однако точное измерение степени когнитивных нарушений затруднено из-за тяжелого коммуникативного и двигательного дефицита, затрагивающего большинство людей (Byiers and Symons, "Issues in estimating developmental level and cognitive function in Rett syndrome," In: Hodapp, R.M. (ed.), *International Review of Research in Intellectual and Developmental Disabilities*, Waltham, MA: Elsevier Inc.; 2012, 43, 147-185; Clarkson *et al.*, "Adapting the Mullen Scales of Early Learning for a standardized measure of cognition in children with Rett syndrome," *Intellect. Dev. Disabil.* 2017, 55(6), 419-431).

**[0004]** Судорожные припадки являются распространенными, хотя и не диагностическими. Часто наблюдаемые симптомы включают нарушения дыхания в состоянии бодрствования, сколиоз и интерес к социальному взаимодействию (интенсивный

зрительный контакт) (Neul 2010, *выше*; Percy *et al.*, "Profiling scoliosis in Rett syndrome," *Pediatr. Res.* 2010, 67(4), 436-439). У большинства пациентов с РТТ наблюдаются симптомы со стороны желудочно-кишечного тракта, включая запор, жевательные проблемы и проблемы с глотанием (Motil *et al.*, "Gastrointestinal and nutritional problems occur frequently throughout life in girls and women with Rett syndrome," *J. Pediatr. Gastroenterol. Nutr.* 2012, 55(3), 292-298). Внезапные изменения настроения, крики и безутешный плач являются распространенным поведением у детей и подростков с РТТ (Mount *et al.*, "Behavioural and emotional features in Rett syndrome," *Disabil. Rehabil.* 2001, 23(3-4), 129-138; Mount *et al.*, "The Rett Syndrome Behaviour Questionnaire (RSBQ): Refining the behavioural phenotype of Rett syndrome," *J. Child Psychol. Psychiatry* 2002, 43(8), 1099-1110; Robertson *et al.*, "The association between behavior and genotype in Rett syndrome using the Australian Rett syndrome database," *Am. J. Med. Genet.* 2006, 141B(2), 177-183; Cianfaglione *et al.*, "A national survey of Rett syndrome: behavioural characteristics," *J. Neurodev. Disord.* 2015, 7(1), 11). Эти нарушения могут еще больше усугубить другие симптомы и нарушить повседневную деятельность, включая образовательные, рекреационные и лечебные возможности (Epstein *et al.*, "Conceptualizing a quality of life framework for girls with Rett syndrome using qualitative methods," *Am. J. Med. Genet. A* 2016, 170(3), 645-653; Perry *et al.*, "Brief report: cognitive and adaptive functioning in 28 girls with Rett syndrome," *J. Autism Dev. Disord.* 1991, 21(4), 551-556; Thompson and Iwata, "A descriptive analysis of social consequences following problem behavior," *J. Appl. Behav. Anal.* 2001, 34(2), 169-178; Iemmi *et al.*, "Positive behavioural support for children and adolescents with intellectual disabilities whose behavior challenges: an exploration of the economic case," *J. Intellect. Disabil.* 2015, 20(3), 281-295). Вегетативными проявлениями, включающими нарушения сердечной и дыхательной функции, а также периферического кровообращения, считают преимущественно ЦНС. РТТ также характеризуется нарушением роста мозга и других систем органов.

**[0005]** Потеря целенаправленного использования рук обычно наблюдается у пациентов с РТТ во время начала регрессии, и по меньшей мере 30% людей остаются без какого-либо типа целенаправленного использования рук (Downs *et al.*, "Level of purposeful hand function as a marker of clinical severity in Rett syndrome," *Dev. Med. Child Neurol.* 2010, 52(9), 817-823). Люди с некоторыми целенаправленными движениями рук различаются по уровню их

способности дотягиваться до объектов и хватать их. Способность к самостоятельному приему пищи наблюдается у 25-43% (Cass *et al.*, "Findings from a multidisciplinary clinical case series of females with Rett syndrome," *Dev. Med. Child Neurol.* 2003, 45, 325-337; Larsson *et al.*, "Rett syndrome from a family perspective: the Swedish Rett Center Survey," *Brain Dev.* 2005, 27 Suppl 1, S14-19; Downs *et al.* 2011). Более низкие уровни функции кисти связаны как с возрастом, так и с тяжестью нарушения подвижности (Downs *et al.*, "Longitudinal hand function in Rett syndrome," *J. Child Neurol.* 2011, 26(3), 334-340).

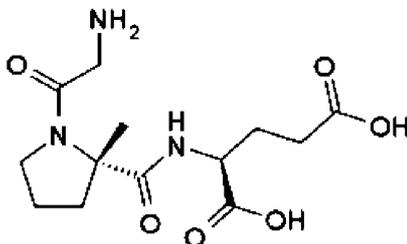
**[0006]** В зрелом возрасте происходит поздняя стадия ухудшения моторики, характеризующаяся ухудшением дистонии, ригидностью, а в некоторых случаях ухудшением способности к ходьбе и паркинсоническими симптомами. Пораженные люди имеют годовой уровень смертности от 1 до 2%, при этом 25% всех смертей характеризуются как внезапные и неожиданные (Kerr *et al.*, "Rett syndrome: analysis of deaths in the British survey," *Eur. Child Adolesc. Psychiatry* 1997, 6 Suppl 1, 71-74; Samaco and Neul 2011, *выше*). Женщины с РТТ могут дожить до пятидесяти лет, а иногда и дольше (Samaco and Neul 2011, *выше*).

**[0007]** Для лечения синдрома Ретта нет одобренных лекарственных препаратов. Текущие варианты лечения сосредоточены на лечении симптомов каждого пациента и даже в этом отношении часто неудовлетворительны и оказывают лишь ограниченное влияние на функциональное улучшение. Соответственно, бремя, лежащее на семьях и других лицах, обеспечивающих уход, является значительным (Palacios-Ceña *et al.*, "Living an obstacle course': A qualitative study examining the experiences of caregivers of children with Rett syndrome," *Int. J. Environ. Res. Public Health* 2018, 16(1), 41).

**[0008]** У 96-98% пациентов с классическим РТТ заболевание вызвано мутациями в X-связанном гене *MECP2* (Percy *et al.*, "When Rett syndrome is due to genes other than *MECP2*," *Transl. Sci. Rare Dis.* 2018, 3(1), 49-53). *MECP2* кодирует метил-CpG-связывающий белок 2 (MeCP2), который модулирует экспрессию генов путем связывания с метилированными динуклеотидами CpG, главным образом путем активации, но также путем репрессии транскрипции (Ip *et al.*, "Rett syndrome: insights into genetic, molecular and circuit mechanisms," 2018, 19(6), 368-382; Neul *et al.*, "Specific mutations in methyl-CpG-binding protein 2 assigner different severity in Rett syndrome," *Neurology* 2008, 70(16), 1313-1321;

Kriaucionis *et al.*, "DNA methylation and Rett syndrome," *Hum. Mol. Genet.* 2003, 12 Spec No 2, R221-227; Hite *et al.*, "Recent advances in MeCP2 structure and function," *Biochem. Cell Biol.* 2009, 87(1), 219-227). Активность белка MeCP2 снижается как в нейронах, так и в астроцитах (Yasui *et al.*, "MeCP2 modulates gene expression pathways in astrocytes," *Mol. Autism* 2013, 4(1), 3). Этот белок имеет решающее значение для развития нервной системы, особенно мозга. Мутации снижают продукцию или вызывают неправильную выработку белка. Без достаточного уровня рабочего белка мозг не развивается нормально, что приводит к синдрому Ретта. Существует восемь мутаций *MECP2*, которые составляют большинство случаев синдрома Ретта, и расположение и тип мутации влияют на развитие и тяжесть симптомов синдрома, с мутациями *MECP2* T158M и *MECP2* R106W среди наиболее распространенных (Amir *et al.*, "Rett syndrome is caused by mutations in X-linked *MECP2*," *Nature Genetics* 1999, 23(2), 185-188; Percy *et al.*, "Rett syndrome: North American database," *J. Child Neurol.* 2007, 22(12), 1338-1341).

[0009] Трофинетид является синтетическим аналогом глицин-пролин-глутамата (также известного как глипромат или GPE), пептида, который встречается в головном мозге естественным образом. GPE представляет собой п-концевой трипептид белка инсулиноподобного фактора роста 1 (IGF-1). Структура трофинетида показана ниже.



[0010] Трофинетид проникает через гематоэнцефалический барьер после перорального приема. Считается, что в головном мозге нормализуется снижение биодоступности IGF-1 и GPE, а также оказывает противовоспалительное действие на патологически активированные глиальные клетки. Оба состояния способствуют дефициту синаптического развития и функциональному созреванию синаптической пластичности, которые являются фундаментальными для широкого спектра эффектов РТТ. Принято считать, что трофинетид уменьшает нейровоспаление, уменьшает активацию микроглии и астроглиоз, нормализует синтез белка и дендритную морфологию и восстанавливает гомеостаз

возбуждающей и ингибирующей нейрональной сигнализации (Lu *et al.*, "Glycyl-L-2-methylprolyl-L-glutamic acid, a glypromate analog, attenuates brain ischemia-induced non-convulsive seizures in rats," *J. Cerebr. Blood Flow & Metab.* 2009, 29, 1924-1932; Wei *et al.*, "Glycyl-L-2-methylprolyl-L-glutamic acid treatment inhibits neuroinflammation and pro-inflammatory cytokine expression induced by experimental penetrating ballistic-like brain injury in rats," *J. Neuroinflammation* 2009, 6, 19; Deacon *et al.*, "NNZ-2566, a novel analog of (1-3)IGF-1, as a potential therapeutic agent for fragile X syndrome," *Neuromol. Med.* 2015, 17, 1). Лечение GPE обратимых симптомов, подобных Ретт, у мышей-мутантов по MeCP2 (Tropea *et al.*, "Partial reversal of Rett syndrome-like symptoms in MeCP2 mutant mice," *Proc. Natl. Acad. Sci. USA* 2009, 106, 2029-2034). Таким образом, трофинетид является возможным для лечения синдрома Ретта. Такое лечение может оказывать влияние на структуру и функцию головного мозга, такие как дендритная длина и разветвление, а также долгосрочное потенцирование, что, как ожидается, приведет к улучшению по широкому спектру симптомов РТТ.

**[0011]** Фармакокинетические данные доступны из предыдущих клинических исследований трофинетида у здоровых субъектов и клинических исследований трофинетида у субъектов с синдромом Ретта (первый из них у подростков и взрослых и второй у детей и подростков) (Oosterholt *et al.*, "Population pharmacokinetics of NNZ-2566 in healthy subjects," *Eur. J. Pharm. Sci.* 2017, 15, 109S, S98-107; Glaze *et al.*, "A double-blind, randomized, placebo-controlled study of trofinetide in pediatric Rett syndrome," *Neurology* 2019, 92(16), e1912-1925). Тем не менее, значительная доля пациентов в интервенционных клинических исследованиях не достигла экспозиции трофинетида на уровнях, которые, как ожидается, будут эффективными.

## КРАТКОЕ ОПИСАНИЕ ИЗОБРЕТЕНИЯ

**[0012]** Как подробно обсуждается в настоящем документе, анализ результатов клинических исследований на людях показывает, что более низкая, чем ожидалось, экспозиция трофинетида связана с педиатрическими субъектами, имеющими более низкую массу тела. Раскрытые в настоящем документе способы включают различные схемы

дозирования с целью смягчения этой проблемы и/или улучшения уровней воздействия трофинетида у субъектов, обеспечения других преимуществ или по меньшей мере предоставления общественности полезного выбора. В частности, заявители неожиданно обнаружили, что высокие дозы трофинетида могут быть безопасно введены педиатрическим субъектам с низкой массой тела для лечения синдрома Ретта.

**[0013]** В одном аспекте настоящее изобретение относится к способу лечения синдрома Ретта у субъекта, нуждающегося в этом, причем способ включает введение терапевтически эффективного количества трофинетида субъекту в суточном количестве:

- а) 4-10,0 г, если масса субъекта составляет от 8 до 11,9 кг;
- б) 10,1-14,0 г, если масса субъекта составляет от 12,0 до 20,0 кг;
- в) 14,1-18,0 г, если масса субъекта составляет от 20,1 до 35,0 кг;
- г) 18,1-22,0 г, если масса субъекта составляет от 35,1 до 50,0 кг; или
- д) 22,1-26 г, если масса субъекта составляет от 50,1 до 150 кг.

**[0014]** В другом аспекте настоящее изобретение относится к трофинетиду для применения при лечении синдрома Ретта у субъекта, где трофинетид следует вводить в суточном количестве:

- а) 4-10,0 г, если масса субъекта составляет от 8 до 11,9 кг;
- б) 10,1-14,0 г, если масса субъекта составляет от 12,0 до 20,0 кг;
- в) 14,1-18,0 г, если масса субъекта составляет от 20,1 до 35,0 кг;
- г) 18,1-22,0 г, если масса субъекта составляет от 35,1 до 50,0 кг; или
- д) 22,1-26 г, если масса субъекта составляет от 50,1 до 150 кг.

**[0015]** В другом аспекте настоящее изобретение относится к применению трофинетида для производства лекарственного средства для лечения синдрома Ретта у субъекта, где трофинетид следует вводить в суточном количестве:

- а) 4-10,0 г, если масса субъекта составляет от 8 до 11,9 кг;
- б) 10,1-14,0 г, если масса субъекта составляет от 12,0 до 20,0 кг;
- в) 14,1-18,0 г, если масса субъекта составляет от 20,1 до 35,0 кг;
- г) 18,1-22,0 г, если масса субъекта составляет от 35,1 до 50,0 кг; или
- д) 22,1-26 г, если масса субъекта составляет от 50,1 до 150 кг.

## КРАТКОЕ ОПИСАНИЕ ЧЕРТЕЖЕЙ

- [0016] На фиг. 1 показан график клиренса (Cl) трофинетида после введения дозы подросткам и взрослым с РТТ по сравнению со здоровыми добровольцами (три объединенных набора данных) в зависимости от массы тела.
- [0017] На фиг. 2 показан график клиренса (Cl) трофинетида после введения дозы детям и подросткам с РТТ в зависимости от массы тела.
- [0018] На фиг. 3 показан график клиренса (Cl) трофинетида после введения дозы подросткам и взрослым с РТТ по сравнению со здоровыми добровольцами (три объединенных набора данных) в зависимости от массы тела.
- [0019] На фиг. 4 показан график центрального объема распределения (Vc) трофинетида после введения дозы детям и подросткам с РТТ в зависимости от массы тела.
- [0020] Фиг. 5A-D представляют собой графики, демонстрирующие взаимосвязь между процентным изменением от исходного уровня лечения в общей оценке Опросника по РТТ (RSBQ (RBTOT)) и площадь под кривой "концентрация/время" (AUC<sub>0-28</sub>) трофинетида в день 28 по визитам (визит 5, фиг. 5A; визит 6, фиг. 5B; визит 7, фиг. 5C; визит 8, фиг. 5D).
- [0021] Фиг. 6 представляет собой график, демонстрирующий взаимосвязь между процентным изменением от исходного уровня лечения в общем балле Опросника по РТТ (RSBQ (RBTOT)) и кумулятивной AUC<sub>0-x</sub> трофинетида в течение периода активного введения трофинетида.
- [0022] Фиг. 7 представляет собой гистограмму, демонстрирующую распределение результатов AUC для группы дозирования 200 мг/кг в предыдущем исследовании трофинетида у детей и подростков.
- [0023] Фиг. 8 представляет собой график, демонстрирующий смоделированные профили AUC для дозирования трофинетида в дозе 200 мг/кг при последовательном дозировании 10 000 мг 2 р/сут.
- [0024] Фиг. 9 представляет собой графическое резюме сроков проведения оценок и оценщиков.

- [0025] Фиг. 10 представляет собой график, демонстрирующий прогнозируемые вероятности баллов Шкалы оценки общего клинического впечатления об улучшении (CGI-I) в диапазоне значений  $C_{\max}$  для дня 42 от 0 до 600 мкг/мл.
- [0026] Фиг. 11 представляет собой график, демонстрирующий прогнозируемое изменение баллов RSBQ по сравнению с  $AUC_{0-12}$  на 42 день лечения трофинетидом.
- [0027] Фиг. 12 представляет собой блок-схему, обобщающую прогнозируемые значения  $AUC_{0-12}$  на 14-й день для каждой полосы массы тела после расчетных схем дозирования трофинетида.

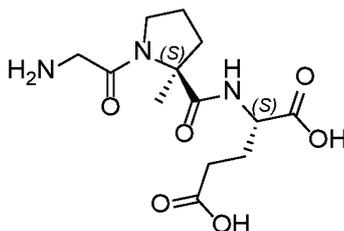
## ПОДРОБНОЕ ОПИСАНИЕ ИЗОБРЕТЕНИЯ

- [0028] Далее будет приведено подробное описание некоторых вариантов осуществления изобретения. В то время как изобретение будет описано наряду с перечисленными вариантами осуществления, следует понимать, что они не предназначены для ограничения изобретения этими вариантами осуществления. Напротив, изобретение предназначено для охвата всех альтернатив, модификаций и эквивалентов, которые могут быть включены в изобретение, как определено прилагаемой формулой изобретения.
- [0029] Прежде чем подробно описывать настоящее изобретение, следует понимать, что настоящее изобретение не ограничивается конкретными композициями или стадиями процесса, поскольку они могут варьироваться. Следует отметить, что в данном описании и прилагаемой формуле изобретения единственное число включает множественное число, если из контекста явно не следует иное.
- [0030] "Или" используется в смысле "включает", то есть эквивалентно "и/или", если контекст не требует иного.
- [0031] Числовые диапазоны включают числа, определяющие диапазон. Измеренные и измеримые значения понимаются как приблизительные с учетом значимых цифр и погрешности, связанной с измерением.
- [0032] Кроме того, использование терминов "содержать", "содержит", "содержащий", "вмещать", "вмещает", "вмещающий", "включать", "включает", "включал" и "включающий" не является ограничивающим. Следует понимать, что и предшествующее общее описание,

и последующее подробное описание являются только иллюстративными и пояснительными и не ограничивают настоящее изобретение.

**[0033]** Если специально не указано в вышеприведенном описании, варианты осуществления изобретения в описании, в которых перечислены "содержащие" различные компоненты, также рассматриваются как "состоящие из" или "состоящие по существу из" указанных компонентов; варианты осуществления изобретения в описании, в котором перечислены "состоящие из" различных компонентов, также рассматриваются как "содержащие" или "состоящие по существу из" указанных компонентов; и варианты осуществления изобретения в описании, в которых перечислены "состоящие по существу из" различных компонентов, также рассматриваются как "состоящие из" или "содержащие" указанные компоненты (эта взаимозаменяемость не относится к использованию этих терминов в формуле изобретения).

**[0034]** В данном контексте термин "трофинетид" относится к глицил-L-2-метилпролил-L-глутаминовой кислоте Формулы I:



Формула I,

или "G-2-MePE", "H-Gly-MePro-Glu-OH", или "Gly-MePro-Glu-OH", где каждый стереоцентр находится в *S*-конфигурации, или его фармацевтически приемлемой соли. Название трофинетида по IUPAC представляет собой (2S)-2-[[[(2S)-1-(2-аминоацетил)-2-метилпирролидин-2-карбонил]амино]глутаровую кислоту.

**[0035]** В одном варианте осуществления изобретения термин трофинетид относится к соединению Формулы I, то есть он представляет собой нейтральный вид.

**[0036]** В другом варианте осуществления изобретения термин трофинетид относится к фармацевтически приемлемой соли соединения Формулы I.

**[0037]** Термин "фармацевтически приемлемая соль", как используется в настоящем документе, относится к любой соли, например, соли, полученной в результате реакции с

кислотой или основанием Формулы I, которая физиологически переносится у субъекта. Фармацевтически приемлемые соли включают, но не ограничиваются ими, соли металлов, такие как натриевая соль, соль калия, соль цезия и тому подобное; щелочноземельные металлы, такие как соль кальция, соль магния и тому подобное; соли органических аминов, такие как соль триэтиламина, соль пиридина, соль пиколина, соль этаноламина, соль триэтанолamina, соль дициклогексиламина, соль N,N'-дибензилэтилендиаминa и тому подобное; соли неорганических кислот, такие как гидрохлорид, гидробромид, фосфат, сульфат и тому подобное; соли органических кислот, такие как цитрат, лактат, тартрат, малеат, фумарат, манделат, ацетат, дихлорацетат, трифторацетат, оксалат, формиат и тому подобное; сульфаты, такие как метансульфонат, бензолсульфат, пенилсульфонат и тому подобное; и соли аминокислот, такие как аргинат, аспарагинат, глутамат и тому подобное.

**[0038]** Соли присоединения кислоты могут быть получены путем смешивания раствора Формулы I с раствором фармацевтически приемлемой нетоксичной кислоты, такой как соляная кислота, фумаровая кислота, малеиновая кислота, янтарная кислота, уксусная кислота, лимонная кислота, винная кислота, угольная кислота, фосфорная кислота, щавелевая кислота, дихлоруксусная кислота или тому подобное. Основные соли могут быть образованы путем смешивания раствора Формулы I с раствором фармацевтически приемлемого нетоксичного основания, такого как гидроксид натрия, гидроксид калия, гидроксид холина, карбонат натрия и тому подобное.

**[0039]** Термины "или их комбинация" и "или их комбинации", используемые в настоящем документе, относятся к любым и всем перестановкам и комбинациям перечисленных терминов, предшествующих термину. Например, "А, В, С или их комбинации" предназначены для включения по меньшей мере одного из: А, В, С, АВ, АС, ВС или АВС, и, если порядок важен в конкретном контексте, также ВА, СА, СВ, АСВ, СВА, ВСА, ВАС или САВ. Далее в этом примере явно включены комбинации, которые содержат повторы одного или более элементов или терминов, таких как ВВ, ААА, ААВ, ВВС, АААВСССС, СВВААА, САВАВВ и так далее. Специалисту в данной области техники будет понятно, что, как правило, не существует ограничения на количество элементов или терминов в любой комбинации, если иное не очевидно из контекста.

**[0040]** Если в настоящем документе не определено иное, научные и технические термины, используемые в настоящем документе, имеют значения, которые обычно понимаются специалистами в данной области техники. В случае любой скрытой двусмысленности определения, приведенные в настоящем документе, имеют приоритет над любым словарем или внешним определением. Кроме того, если контекст не требует иного, термины в единственном числе включают множественное число, а термины во множественном числе включают единственное число.

**[0041]** Заголовки разделов, применяемые в данном документе, предназначены только для целей упорядочения и не могут быть истолкованы как ограничивающие описанный объект каким-либо образом. В случае, если любая литература, включенная посредством ссылки, противоречит любому термину, определенному в этом описании, настоящее описание имеет преимущественную силу. Хотя настоящее изобретение описано в сочетании с различными вариантами осуществления изобретения, не предполагается, что настоящее изобретение ограничивается такими вариантами осуществления изобретения. Напротив, настоящее описание охватывает различные альтернативы, модификации и эквиваленты, как будет понятно специалистам в данной области техники.

**[0042]** В данном контексте "масса тела" или "вес" субъекта представляет собой массу субъекта. Масса тела может быть определена врачом во время медицинского осмотра. В некоторых вариантах осуществления изобретения массу тела определяют за день или за день до начала дозирования трофинетида. В некоторых вариантах осуществления изобретения субъект не голодал в течение дня до измерения массы тела.

**[0043]** В данном контексте термин "лечение" или "терапия" синдрома Ретта включает: (a) предотвращение заболевания, то есть обеспечение того, чтобы клинические симптомы синдрома Ретта не развивались или развивались более медленно у субъекта, который может быть предрасположен к синдрому Ретта, но еще не испытывает или не проявляет один или более симптомов синдрома; (b) ингибирование заболевания, то есть прекращение или уменьшение развития заболевания или его одного или более симптомов синдрома, снижение и/или предотвращение прогрессирования заболевания или его симптомов, или облегчение заболевания, то есть обеспечение регрессии заболевания или его клинических симптомов.

**[0044]** В некоторых вариантах осуществления изобретения эффективность способов лечения оценивают с помощью Опросника по поведению при синдроме Ретта (RSBQ), Специфических клинических проблем при синдроме Ретта (RTT-DSC) и/или Шкалы оценки общего клинического впечатления об улучшении (CGI-I) (Glaze *et al.*, "Double-blind, randomized, placebo-controlled study of trofinetide in pediatric Rett syndrome," *Neurology* 2019, 92(16), e1912-e1925). Общий балл по шкале RSBQ представляет собой рейтинговую шкалу из 45 пунктов, заполняемую лицом, осуществляющим уход, оценивающую широкий спектр нейроповеденческих симптомов, которые, как известно, при RTT нарушены. RSBQ - это хорошо проверенный опросный лист, разработанный для оценки поведенческих и эмоциональных характеристик при RTT. RSBQ коррелировал с функционированием и качеством жизни и был охарактеризован и подтвержден для разных возрастов и генетических вариаций RTT. Шкала включает 45 пунктов, 39 из которых сгруппированы в восемь подшкал, рейтинги которых отражают тяжесть и частоту симптомов. Восемь подшкал включают общее настроение, проблемы с дыханием, поведение рук, движения лица, раскачивание тела/нев्यразительное лицо, поведение в ночное время, страх/тревогу и ходьбу/стояние. Временные рамки для плацебо-контролируемого клинического исследования могут соответственно составлять 12 недель. В некоторых вариантах осуществления изобретения эффективность способов лечения оценивается по шкале оценки, приведенной в Таблице 1, и может быть объединена с другими показателями. Фиг. 9 иллюстрирует примерную схему для определения сроков оценок и оценщиков для иллюстративных конечных результатов для определения эффективности.

**[0045]** RTT-DSC - это заполненная врачом визуальная аналоговая шкала (VAS), оценивающая серьезность проблем при использовании рук, амбулаторном лечении, судорогах, вегетативных особенностях, поведении, внимательности, социальном взаимодействии и языке/коммуникации. Проблемы выявляются на индивидуальной основе на исходном уровне. Степень тяжести оценивается для каждой проблемы путем измерения количества сантиметров на 10 см линии VAS и регистрируется в процентах от линии. Общая оценка по VAS рассчитывается как сумма баллов для восьми проблем.

**[0046]** Шкала CGI-I представляет собой завершенную врачом оценкой того, насколько заболевание индивидуума улучшилось или ухудшилось по сравнению с исходным

состоянием, оцененную с использованием стандартизированной рубрики, которая специфична для клинических особенностей РТТ.

Таблица 1. Специфические клинические рейтинговые шкалы RTT

	Функция кисти (RTT-HF)	Амбулаторные и общие двигательные навыки (RTT-AMB)	Способность сообщать о вариантах выбора (RTT-COMC)	Вербальное общение (RTT-VCOM)
Оцениваемая площадь	Возможность использовать руки в функциональных целях (например, для протягивания и хватания предметов, самостоятельного приема пищи, рисования)	Возможность сидеть, стоять и передвигаться (например, ходьба, бег, подъем по лестнице)	Способность сообщать о выборе или предпочтениях, включая невербальные средства, такие как зрительный контакт или жесты	Способность общаться словесно (например, слова и фразы)
0	Нормальная, без нарушений	Нормальная, без нарушений	Обычная	Нормальная, без нарушений
1	Может эффективно хватать инструмент для письма и может нарисовать форму (или имеет эквивалентные мелкие двигательные навыки), НО все еще имеет наблюдаемые мелкие двигательные проблемы	Стоит и сидит самостоятельно. И может перемещаться из сидячего в стоячее положение И ходит самостоятельно И может подниматься и спускаться вниз по лестнице или бежать. Может все еще есть признаки дистонии, атаксии или диспраксии	Делает навязанный выбор между 2 или более рисунками или символическими изображениями	Использует фразы (не только "устоявшиеся выражения") или предложения. <i>Может все еще демонстрировать эхолалию или персеверацию</i>
2	Может хватать предметы. И может самостоятельно	Стоит и сидит самостоятельно. И может перемещаться	Делает навязанный выбор между 4	Использует много слов (>20), которые могут включать в себя

	принимать пищу. Имеет пинцетный захват	из сидячего в стоячее положение И ходит независимо	фотографиями объектов	короткие «устоявшиеся выражения», которые используются, как если бы они были одним словом. <i>Может демонстрировать эхоталию или персеверацию</i>
3	Может хватать предметы. И может самостоятельно принимать пищу, НО не имеет пинцетного захвата	Стоит и сидит самостоятельно >30 секунд. И может ходить самостоятельно, но только на короткое расстояние и с пониженным темпом	Делает навязанный выбор между 2 фотографиями объектов	Использует несколько слов (5–20). И слова, как правило, соответствуют контексту
4	Дотягивается и может схватить предмет, НО не может самостоятельно принимать пищу (т. е. функционирует рука, необходимая для того, чтобы есть или пить самостоятельно)	Стоит и сидит независимо >30 секунд. И ходит с поддержкой на различные расстояния	Делает навязанный выбор между 2 предметами из реальной жизни (например, еда, игрушки, видео, фигуры)	Используется <5 слов, и эти слова не обязательно соответствуют контексту. <i>Часто возникает, когда испытывает стресс, беспокойство или неудобство</i>
5	Регулярно тянется к объектам. И может удерживать объект >2 секунд, если он помещен в руку, НО не	Стоит И сидит независимо >30 секунд или ходит только на короткое расстояние (например, несколько метров) с поддержкой	Делает добровольный выбор (например, выбирает еду, игрушку, видео)	Слов не произносит, НО бормочет (издает комбинации согласный-гласных звуков)

	может схватить объекты			
6	Редко или только иногда тянется к объекту или может удерживать объект >2 секунд, если помещен в руку, НО не может хватать объекты	Сидит независимо >30 секунд или стоит с поддержкой, но не в состоянии совершать шаги	Реагирует на имя, глядя на говорящего. Не делает выбор	Слов не произносит. И произносит звуки (только гласные звуки), НО не бормочет (т.е. не издает комбинации согласных-гласных звуков)
7	Не может использовать руки	Не может сидеть без поддержки, не может стоять И не может ходить	Отсутствие взаимодействия или попыток ответить на запросы даже со стороны лиц, осуществляющих уход. Не делает выбора	Не произносить никаких слов. И никаких звуков (может кричать)

**[0047]** Один аспект, описанный в настоящем документе, представляет собой способ лечения синдрома Ретта, включающий введение трофинетида субъекту, нуждающемуся в этом, в суточном количестве:

- а) 4-12 г, например, 4-8 г, если субъект имеет массу в диапазоне 8-12 кг;
- б) 10-14 г, если субъект имеет массу в диапазоне 12-20 кг;
- в) 14-18 г, если субъект имеет массу более 20 кг и менее или равную 35 кг;
- г) 18-22 г, если субъект имеет массу более 35 кг и менее или равную 50 кг;

или

- д) 22-26 г, если у субъекта масса тела превышает 50 кг.

**[0048]** Один аспект, описанный в настоящем документе, представляет собой способ лечения синдрома Ретта, включающий введение трофинетида субъекту, нуждающемуся в этом, в суточном количестве:

- а) 4-12 г, например, 4-8 г, если субъект имеет массу в диапазоне 8-12 кг;
- б) 10-14 г, если субъект имеет массу в диапазоне 12-20 кг;
- в) 14-18 г, если субъект имеет массу более 20 кг и менее или равную 35 кг;
- г) 18-22 г, если субъект имеет массу более 35 кг и менее или равную 50 кг;
- д) 22-26 г, если субъект имеет массу более 50 кг и менее или равную 100 кг; или
- е) 46-50 г, если у субъекта масса тела превышает 100 кг.

**[0049]** Один аспект, описанный в настоящем документе, представляет собой способ лечения синдрома Ретта, включающий введение трофинетида субъекту, нуждающемуся в этом, в суточном количестве:

- а) 10-14 г, если субъект имеет массу в диапазоне 12-20 кг;
- б) 14-18 г, если субъект имеет массу более 20 кг и менее или равную 35 кг;
- в) 18-22 г, если субъект имеет массу более 35 кг и менее или равную 50 кг.

**[0050]** Один аспект, описанный в настоящем документе, представляет собой способ лечения синдрома Ретта, включающий введение трофинетида субъекту, нуждающемуся в этом, в суточном количестве:

- а)  $8 \pm x$  г или  $6 \pm x$  г, если субъект имеет массу в диапазоне 8-12 кг;
- б)  $12 \pm x$  г, если субъект имеет массу в диапазоне 12-20 кг;
- в)  $16 \pm x$  г, если масса субъекта превышает 20 кг и меньше или равна 35 кг;

г)  $20 \pm x$  г, если масса субъекта превышает 35 кг и меньше или равна 50 кг;  
или

д)  $24 \pm x$  г, если у субъекта масса тела превышает 50 кг,  
где  $x$  равен 1, 2, 3, 4, 5 или 6, необязательно, при этом суточное количество составляет по меньшей мере 3 г, дополнительно, необязательно, при этом суточное количество составляет по меньшей мере 4 г.

**[0051]** Один аспект, описанный в настоящем документе, представляет собой способ лечения синдрома Ретта, включающий введение трофинетида субъекту, нуждающемуся в этом, в суточном количестве:

- а)  $12 \pm x$  г, если субъект имеет массу в диапазоне 12-20 кг;
- б)  $16 \pm x$  г, если масса субъекта превышает 20 кг и меньше или равна 35 кг;
- в)  $20 \pm x$  г, если масса субъекта превышает 35 кг и меньше или равна 50 кг;

или

г)  $24 \pm x$  г, если у субъекта масса тела превышает 50 кг,  
где  $x$  равен 1, 2, 3, 4, 5 или 6.

**[0052]** Один аспект, описанный в настоящем документе, представляет собой способ лечения синдрома Ретта, включающий введение трофинетида субъекту, нуждающемуся в этом, в суточном количестве:

- а)  $8 \pm x$  г или  $6 \pm x$  г, если субъект имеет массу в диапазоне 8-12 кг;
- б)  $12 \pm x$  г, если субъект имеет массу в диапазоне 12-20 кг;
- в)  $16 \pm x$  г, если масса субъекта превышает 20 кг и меньше или равна 35 кг;
- г)  $20 \pm x$  г, если масса субъекта превышает 35 кг и меньше или равна 50 кг;
- д)  $24 \pm x$  г, если масса субъекта превышает 50 кг и меньше или равна 100 кг;

или

е)  $48 \pm x$  г, если у субъекта масса тела превышает 100 кг,  
где  $x$  равен 1, 2, 3, 4, 5 или 6, необязательно, при этом суточное количество составляет по меньшей мере 3 г, дополнительно, необязательно, при этом суточное количество составляет по меньшей мере 4 г.

[0053] Один аспект, описанный в настоящем документе, представляет собой способ лечения синдрома Ретта, включающий введение трофинетида субъекту, нуждающемуся в этом, в суточном количестве:

- а)  $12 \pm x$  г, если субъект имеет массу в диапазоне 12-20 кг;
- б)  $16 \pm x$  г, если масса субъекта превышает 20 кг и меньше или равна 35 кг;

или

- в)  $20 \pm x$  г, если масса субъекта превышает 35 кг и меньше или равна 50 кг;

где  $x$  равен 1, 2, 3, 4, 5 или 6.

[0054] Другой аспект, описанный в настоящем документе, представляет собой способ лечения синдрома Ретта, включающий введение трофинетида субъекту, нуждающемуся в этом, в суточном количестве  $d$ , причем субъект имеет массу  $w$ ;  $d$  меньше или равный  $d_{max}$  и больше или равный  $d_{min}$ ; и  $d_{min}$  и  $d_{max}$  рассчитывают в соответствии с уравнениями (I) и (II), соответственно:

$$d_{min} = w/3750 + 6 \text{ г} \quad (\text{I})$$

$$d_{max} = w/3750 + 12 \text{ г} \quad (\text{II}).$$

[0055] В уравнениях (I) и (II) единицами массы  $w$  могут быть любые подходящие единицы массы, такие как килограмм или фунт, при условии, что значения отрезка, отсекаемого на оси  $Y$ , равные 6 г в уравнении (I) и 12 г в уравнении (II), скорректированы соответствующим образом. Примеры значений, согласно способу, включают:

Масса (кг)	$d_{min}$ (г)	$d_{max}$ (г)
9	8,4	14,4
12	9,2	15,2
20	11 1/3	17 1/3
35	15 1/3	21 1/3
50	19 1/3	25 1/3
65	23 1/3	29 1/3
80	27 1/3	33 1/3

[0056] Другой аспект, описанный в настоящем документе, представляет собой способ лечения синдрома Ретта, включающий введение трофинетида субъекту, нуждающемуся в

этом, причем трофинетид вводят два раза в сутки в количестве, достаточном для получения 50<sup>-го</sup> перцентиля AUC<sub>0-12</sub>, составляющего по меньшей мере 790 мкг•ч/мл. В некоторых вариантах осуществления изобретения 50<sup>-й</sup> перцентиль AUC<sub>0-12</sub> составляет по меньшей мере или около 888 мкг•ч/мл. В некоторых вариантах осуществления изобретения трофинетид вводят два раза в сутки в количестве, достаточном для получения 75<sup>-го</sup> перцентиля AUC<sub>0-12</sub>, составляющего по меньшей мере 950 мкг•ч/мл.

**[0057]** Другой аспект, описанный в настоящем документе, представляет собой способ лечения синдрома Ретта, включающий введение трофинетида субъекту, нуждающемуся в этом, причем трофинетид вводят два раза в сутки в количестве, достаточном для получения 80<sup>-го</sup> перцентиля AUC<sub>0-12</sub>, составляющего по меньшей мере 800 мкг•ч/мл.

**[0058]** Другой аспект, описанный в настоящем документе, представляет собой способ лечения синдрома Ретта, включающий введение трофинетида субъекту, нуждающемуся в этом, причем трофинетид вводят два раза в сутки в количестве, достаточном для получения 25<sup>-го</sup> перцентиля AUC<sub>0-12</sub>, составляющего по меньшей мере 755 мкг•ч/мл.

**[0059]** Другой аспект, описанный в настоящем документе, представляет собой способ лечения синдрома Ретта, включающий введение трофинетида субъекту, нуждающемуся в этом, причем субъект имеет массу менее 12 кг, например, 8-12 кг, а трофинетид вводят в суточном количестве 4-12 г, например, 4-8 г.

**[0060]** Другой аспект, описанный в настоящем документе, представляет собой способ лечения синдрома Ретта, включающий введение трофинетида субъекту, нуждающемуся в этом, причем субъект имеет массу в диапазоне 12-20 кг, а трофинетид вводят в суточном количестве 10-14 г.

**[0061]** Другой аспект, описанный в настоящем документе, представляет собой способ лечения синдрома Ретта, включающий введение трофинетида субъекту, нуждающемуся в этом, причем субъект имеет массу более 20 кг и менее или равную 35 кг, а трофинетид вводят в суточном количестве 14-18 г.

**[0062]** Другой аспект, описанный в настоящем документе, представляет собой способ лечения синдрома Ретта, включающий введение трофинетида субъекту, нуждающемуся в этом, причем субъект имеет массу более 35 кг и менее или равную 50 кг, а трофинетид вводят в суточном количестве 18-22 г.

**[0063]** Другой аспект, описанный в настоящем документе, представляет собой способ лечения синдрома Ретта, включающий введение трофинетида субъекту, нуждающемуся в этом, причем субъект имеет массу более 50 кг, а трофинетид вводят в суточном количестве 22-26 г.

**[0064]** Один аспект, описанный в настоящем документе, представляет собой способ лечения синдрома Ретта, включающий введение трофинетида субъекту, нуждающемуся в этом, в суточном количестве:

- а) около 12 г, если субъект имеет массу в диапазоне 12-20 кг;
- б) около 16 г, если субъект имеет массу более 20 кг и менее или равную 35 кг;
- в) около 20 г, если масса субъекта превышает 35 кг и меньше или равна 50 кг; или
- г) около 24 г, если субъект имеет массу тела более 50 кг.

**[0065]** Один аспект, описанный в настоящем документе, представляет собой способ лечения синдрома Ретта, включающий введение трофинетида субъекту, нуждающемуся в этом, в суточном количестве:

- а) около 12 г, если субъект имеет массу в диапазоне 12-20 кг;
- б) около 16 г, если субъект имеет массу более 20 кг и менее или равную 35 кг; или
- в) около 20 г, если масса субъекта превышает 35 кг и меньше или равна 50 кг.

**[0066]** Один аспект, описанный в настоящем документе, представляет собой способ лечения синдрома Ретта, включающий введение трофинетида субъекту, нуждающемуся в этом, в суточном количестве:

- а) около 12 г, если субъект имеет массу в диапазоне 12-20 кг;
- б) около 16 г, если субъект имеет массу более 20 кг и менее или равную 35 кг;
- в) около 20 г, если масса субъекта превышает 35 кг и меньше или равна 50 кг;

г) около 24 г, если субъект имеет массу более 50 кг и менее или равную 100 кг; или

д) около 48 г, если у субъекта масса тела превышает 100 кг.

**[0067]** В некоторых вариантах осуществления изобретения субъект имеет массу в диапазоне 12-20 кг. В некоторых вариантах осуществления изобретения субъект имеет массу более 20 кг и менее или равную 35 кг. В некоторых вариантах осуществления данного изобретения субъект имеет массу более 35 кг и менее или равную 50 кг. В некоторых вариантах осуществления изобретения субъект имеет массу более 50 кг. В некоторых вариантах осуществления изобретения субъект имеет массу 50-80 кг, 50-75 кг, 50-70 кг, 50-65 кг или 50-60 кг. В некоторых вариантах осуществления изобретения масса тела субъекта составляет более 100 кг, необязательно, при этом масса тела составляет менее или равна 150 кг.

**[0068]** В некоторых вариантах осуществления изобретения суточное количество вводимого трофинетида составляет около 6 г. В некоторых вариантах осуществления изобретения суточное количество вводимого трофинетида составляет около 8 г. В некоторых вариантах осуществления изобретения суточное количество вводимого трофинетида составляет значение в диапазоне 6-8 г. В некоторых вариантах осуществления изобретения суточное количество вводимого трофинетида составляет около 12 г. В некоторых вариантах осуществления изобретения суточное количество составляет около 16 г. В некоторых вариантах осуществления изобретения суточное количество составляет около 20 г. В некоторых вариантах осуществления изобретения суточное количество составляет около 24 г. В некоторых вариантах осуществления изобретения суточное количество вводимого трофинетида составляет около 48 г.

**[0069]** В некоторых вариантах осуществления изобретения трофинетид вводят в виде разовой суточной дозы. В некоторых вариантах осуществления изобретения трофинетид вводят в виде многократных доз в сутки, сумма которых является суточным количеством, например, две, три или четыре дозы в сутки, сумма которых является суточным количеством. В некоторых вариантах осуществления изобретения трофинетид вводят в виде двух доз в сутки, сумма которых является суточным количеством. В некоторых вариантах осуществления изобретения трофинетид вводят один раз утром и один раз

вечером. В некоторых вариантах осуществления изобретения между дозами имеется перерыв по меньшей мере восемь часов. В некоторых вариантах осуществления изобретения субъект не ест в течение 1 часа до и в течение 1 часа после введения трофинетида. В некоторых вариантах осуществления изобретения дозы вводят в течение 10-минутного периода и/или за ними следует подача воды субъекту, например, в количестве около 250 мл.

**[0070]** В некоторых вариантах осуществления изобретения трофинетид вводят в виде фармацевтической композиции, содержащей трофинетид и фармацевтически приемлемый носитель. Любой из хорошо известных способов и эксципиентов может быть использован как подходящий и известный в данной области техники, *см.*, например, Remington: The Science and Practice of Pharmacy, Twenty-first Ed., (Pharmaceutical Press, 2005). В некоторых вариантах осуществления фармацевтически приемлемый носитель представляет собой очищенную воду. В некоторых вариантах осуществления изобретения фармацевтическая композиция содержит одно или более вспомогательных веществ, таких как консервант, ароматизатор, краситель, агент, регулирующий время высвобождения, поверхностно-активное вещество, разбавитель, буферный агент, стабилизирующий агент, антиоксидант, пеногаситель или наполнитель, или их смесь. В некоторых вариантах осуществления изобретения фармацевтическая композиция представляет собой раствор, необязательно водный раствор. В некоторых вариантах осуществления изобретения фармацевтическая композиция содержит одно или более вспомогательных веществ, выбранных из подсластителей (например, мальтита и/или сукралозы), ароматизаторов (например, клубничного ароматизатора), консервантов (например, соли метилпарабена, такой как метилпарабен натрия или соли пропилпарабена, такой как пропилпарабен натрия, или их комбинации) и красителей (например, FD&C Red #40). В некоторых вариантах осуществления изобретения трофинетид имеет концентрацию менее 0,7 г/мл, например, в диапазоне 0,05-0,6 г/мл, 0,1-0,4 г/мл или 0,15-0,3 г/мл в растворе. В некоторых вариантах осуществления изобретения трофинетид имеет концентрацию около 0,2 г/мл в растворе.

**[0071]** Фармацевтические композиции, описанные в настоящем документе, могут быть введены любым подходящим способом введения. В некоторых вариантах осуществления изобретения трофинетид вводят перорально. В некоторых вариантах осуществления

изобретения трофинетид вводят через гастростомическую трубку или через G-порт гастроеюнальной трубки. В некоторых вариантах осуществления трофинетид вводят внутривенно.

**[0072]** В некоторых вариантах осуществления изобретения субъект представляет собой млекопитающее. В некоторых вариантах осуществления изобретения субъектом является человек. В некоторых вариантах осуществления изобретения субъект представляет собой лицо женского пола. В некоторых вариантах осуществления изобретения возраст субъекта составляет от 18 месяцев до 60 лет. В некоторых вариантах осуществления изобретения возраст субъекта составляет 20 лет или менее (например, от 18 месяцев до 20 лет). В некоторых вариантах осуществления изобретения возраст субъекта составляет 5-20 лет. В некоторых вариантах осуществления изобретения возраст субъекта составляет 5-10 лет, 11-15 лет или 16-20 лет. В некоторых вариантах осуществления изобретения возраст субъекта составляет 2-5 лет. В некоторых вариантах осуществления изобретения субъект старше 20 лет

**[0073]** Соответственно, предлагаются следующие варианты осуществления изобретения. Один аспект, описанный в настоящем документе, представляет собой способ лечения синдрома Ретта, включающий введение трофинетида субъекту, нуждающемуся в этом, в суточном количестве:

- а) 4-12 г, например, 4-8 г, если субъект имеет массу в диапазоне 8-12 кг;
- б) 10-14 г, если субъект имеет массу в диапазоне 12-20 кг;
- в) 14-18 г, если субъект имеет массу более 20 кг и менее или равную 35 кг;
- г) 18-22 г, если субъект имеет массу более 35 кг и менее или равную 50 кг;

или

- д) 22-26 г, если у субъекта масса тела превышает 50 кг.

**[0074]** Вариант осуществления изобретения 2 представляет собой способ лечения синдрома Ретта, включающий введение трофинетида субъекту, нуждающемуся в этом, в суточном количестве:

- а)  $8 \pm x$  г или  $6 \pm x$  г, если субъект имеет массу в диапазоне 8-12 кг;
- б)  $12 \pm x$  г, если субъект имеет массу в диапазоне 12-20 кг;
- в)  $16 \pm x$  г, если масса субъекта превышает 20 кг и меньше или равна 35 кг;

г)  $20 \pm x$  г, если масса субъекта превышает 35 кг и меньше или равна 50 кг;  
или

д)  $24 \pm x$  г, если у субъекта масса тела превышает 50 кг,  
где  $x$  равен 1, 2, 3, 4, 5 или 6, необязательно, при этом суточное количество составляет по меньшей мере 3 г, дополнительно, необязательно, при этом суточное количество составляет по меньшей мере 4 г.

**[0075]** Вариант осуществления изобретения 3 представляет собой способ лечения синдрома Ретта, включающий введение трофинетида субъекту, нуждающемуся в этом, в суточном количестве:

- а) 10-14 г, если субъект имеет массу в диапазоне 12-20 кг;
- б) 14-18 г, если субъект имеет массу более 20 кг и менее или равную 35 кг;
- в) 18-22 г, если субъект имеет массу более 35 кг и менее или равную 50 кг;

или

г) 22-26 г, если у субъекта масса тела превышает 50 кг.

**[0076]** Вариант осуществления изобретения 4 представляет собой способ лечения синдрома Ретта, включающий введение трофинетида субъекту, нуждающемуся в этом, в суточном количестве:

- а)  $12 \pm x$  г, если субъект имеет массу в диапазоне 12-20 кг;
- б)  $16 \pm x$  г, если масса субъекта превышает 20 кг и меньше или равна 35 кг;
- в)  $20 \pm x$  г, если масса субъекта превышает 35 кг и меньше или равна 50 кг;

или

г)  $24 \pm x$  г, если у субъекта масса тела превышает 50 кг,

где  $x$  равен 1, 2, 3, 4, 5 или 6.

**[0077]** Вариант осуществления изобретения 5 представляет собой способ лечения синдрома Ретта, включающий введение трофинетида субъекту, нуждающемуся в этом, в суточном количестве:

- а) 4-12 г, например, 4-8 г, если субъект имеет массу в диапазоне 8-12 кг;
- б) 10-14 г, если субъект имеет массу в диапазоне 12-20 кг;
- в) 14-18 г, если субъект имеет массу более 20 кг и менее или равную 35 кг;
- г) 18-22 г, если субъект имеет массу более 35 кг и менее или равную 50 кг;

д) 22-26 г, если субъект имеет массу более 50 кг и менее или равную 100 кг; или

е) 46-50 г, если у субъекта масса тела превышает 100 кг.

**[0078]** Вариант осуществления изобретения 6 представляет собой способ лечения синдрома Ретта, включающий введение трофинетида субъекту, нуждающемуся в этом, в суточном количестве:

а)  $8 \pm x$  г или  $6 \pm x$  г, если субъект имеет массу в диапазоне 8-12 кг;

б)  $12 \pm x$  г, если субъект имеет массу в диапазоне 12-20 кг;

в)  $16 \pm x$  г, если масса субъекта превышает 20 кг и меньше или равна 35 кг;

г)  $20 \pm x$  г, если масса субъекта превышает 35 кг и меньше или равна 50 кг;

д)  $24 \pm x$  г, если масса субъекта превышает 50 кг и меньше или равна 100 кг;

или

е)  $48 \pm x$  г, если у субъекта масса тела превышает 100 кг,

где  $x$  равен 1, 2, 3, 4, 5 или 6, необязательно, при этом суточное количество составляет по меньшей мере 3 г, дополнительно, необязательно, при этом суточное количество составляет по меньшей мере 4 г.

**[0079]** Вариант осуществления изобретения 7 представляет собой способ лечения синдрома Ретта, включающий введение трофинетида субъекту, нуждающемуся в этом, в суточном количестве:

а) 10-14 г, если субъект имеет массу в диапазоне 12-20 кг;

б) 14-18 г, если субъект имеет массу более 20 кг и менее или равную 35 кг;

или

в) 18-22 г, если субъект имеет массу более 35 кг и менее или равную 50 кг.

**[0080]** Вариант осуществления изобретения 8 представляет собой способ лечения синдрома Ретта, включающий введение трофинетида субъекту, нуждающемуся в этом, в суточном количестве:

а)  $12 \pm x$  г, если субъект имеет массу в диапазоне 12-20 кг;

б)  $16 \pm x$  г, если масса субъекта превышает 20 кг и меньше или равна 35 кг;

или

в)  $20 \pm x$  г, если масса субъекта превышает 35 кг и меньше или равна 50 кг;

где  $x$  равен 1, 2, 3, 4, 5 или 6.

**[0081]** Вариант осуществления изобретения 9 представляет собой способ лечения синдрома Ретта, включающий введение трофинетида субъекту, нуждающемуся в этом, в суточном количестве  $d$ , причем субъект имеет массу  $w$ ;  $d$  меньше или равен  $d_{max}$  и больше или равен  $d_{min}$ ; и  $d_{min}$  и  $d_{max}$  рассчитывают в соответствии с уравнениями (I) и (II), соответственно:

$$d_{min} = w/3750 + 6 \text{ г} \quad (\text{I})$$

$$d_{max} = w/3750 + 12 \text{ г} \quad (\text{II}).$$

**[0082]** Вариант осуществления изобретения 10 представляет собой способ лечения синдрома Ретта, включающий введение трофинетида нуждающемуся в этом субъекту, причем трофинетид вводят два раза в сутки в количестве, достаточном для получения  $AUC_{0-12}$ , составляющей по меньшей мере 790 мкг•ч/мл.

**[0083]** Вариант осуществления изобретения 11 представляет собой способ лечения синдрома Ретта, включающий введение трофинетида субъекту, нуждающемуся в этом, причем трофинетид вводят два раза в сутки в количестве, достаточном для получения  $AUC_{0-12}$ , составляющего по меньшей мере 800 мкг•ч/мл.

**[0084]** Вариант осуществления изобретения 12 представляет собой способ лечения синдрома Ретта, включающий введение трофинетида нуждающемуся в этом субъекту, причем трофинетид вводят два раза в сутки в количестве, достаточном для получения  $AUC_{0-12}$ , составляющей по меньшей мере 755 мкг•ч/мл.

**[0085]** Вариант осуществления изобретения 13 представляет собой способ согласно любому из предшествующих вариантов осуществления изобретения, где субъект имеет массу в диапазоне 12-20 кг.

**[0086]** Вариант осуществления изобретения 14 представляет собой способ лечения синдрома Ретта, включающий введение трофинетида субъекту, нуждающемуся в этом, причем субъект имеет массу тела в диапазоне 12-20 кг, а трофинетид вводят в суточном количестве 10-14 г.

**[0087]** Вариант осуществления изобретения 15 представляет собой способ по любому из предшествующих вариантов осуществления изобретения, где суточное количество составляет около 12 г.

- [0088] Вариант осуществления изобретения 16 представляет собой способ согласно любому из вариантов осуществления изобретения 1-12, где субъект имеет массу более 20 кг и менее или равную 35 кг.
- [0089] Вариант осуществления изобретения 17 представляет собой способ лечения синдрома Ретта, включающий введение трофинетида субъекту, нуждающемуся в этом, причем субъект имеет массу более 20 кг и менее или равную 35 кг, а трофинетид вводят в суточном количестве 14-18 г.
- [0090] Вариант осуществления изобретения 18 представляет собой способ по варианту осуществления изобретения 1-12, 16 или 17, где суточное количество составляет около 16 г.
- [0091] Вариант осуществления изобретения 19 представляет собой способ согласно любому из вариантов осуществления изобретения 1-12, где субъект имеет массу более 35 кг и менее или равную 50 кг.
- [0092] Вариант осуществления изобретения 20 представляет собой способ лечения синдрома Ретта, включающий введение трофинетида субъекту, нуждающемуся в этом, причем субъект имеет массу более 35 кг и менее или равную 50 кг, а трофинетид вводят в суточном количестве 18-22 г.
- [0093] Вариант осуществления изобретения 21 представляет собой способ по варианту осуществления изобретения 1-12, 19 или 20, где суточное количество составляет около 20 г.
- [0094] Вариант осуществления изобретения 22 представляет собой способ согласно любому из вариантов осуществления изобретения 1-3 или 5-8, где субъект имеет массу более 50 кг.
- [0095] Вариант осуществления изобретения 23 представляет собой способ лечения синдрома Ретта, включающий введение трофинетида субъекту, нуждающемуся в этом, причем субъект имеет массу более 50 кг, а трофинетид вводят в суточном количестве 22-26 г, необязательно, при этом вес составляет менее или равен 100 кг.
- [0096] Вариант осуществления изобретения 24 представляет собой способ по варианту осуществления изобретения 1-6, 9-12, 22 или 23, где субъект имеет массу 50-80 кг, 50-75 кг, 50-70 кг, 50-65 кг или 50-60 кг.

**[0097]** Вариант осуществления изобретения 25 представляет собой способ согласно любому из вариантов осуществления изобретения 1-6, 9-12 или 22-24, где суточное количество составляет около 24 г.

**[0098]** Вариант осуществления изобретения 26 представляет собой способ согласно любому из вариантов осуществления изобретения 5, 6 или 9-12, где масса тела субъекта составляет более 100 кг, необязательно, при этом масса тела составляет менее или равен 150 кг.

**[0099]** Вариант осуществления изобретения 27 представляет собой способ по варианту осуществления изобретения 26, где суточное количество составляет около 48 г.

**[0100]** Вариант осуществления изобретения 28 представляет собой способ согласно любому из вариантов осуществления изобретения 1, 2, 5 или 6, где субъект имеет массу в диапазоне 8-12 кг.

**[0101]** Вариант осуществления изобретения 29 представляет собой способ по варианту осуществления изобретения 28, где суточное количество составляет около 6 г или около 8 г, или значение находится в диапазоне от 6 до 8 г.

**[0102]** Вариант осуществления изобретения 30 представляет собой способ лечения синдрома Ретта, включающий введение трофинетида субъекту, нуждающемуся в этом, в суточном количестве:

- а) около 12 г, если субъект имеет массу в диапазоне 12-20 кг;
- б) около 16 г, если субъект имеет массу более 20 кг и менее или равную 35 кг;
- в) около 20 г, если масса субъекта превышает 35 кг и меньше или равна 50 кг; или
- г) около 24 г, если субъект имеет массу тела более 50 кг.

**[0103]** Вариант осуществления изобретения 31 представляет собой способ лечения синдрома Ретта, включающий введение трофинетида субъекту, нуждающемуся в этом, в суточном количестве:

- а) около 12 г, если субъект имеет массу в диапазоне 12-20 кг;
- б) около 16 г, если субъект имеет массу более 20 кг и менее или равную 35 кг; или

в) около 20 г, если масса субъекта превышает 35 кг и меньше или равна 50 кг.

**[0104]** Вариант осуществления изобретения 32 представляет собой способ лечения синдрома Ретта, включающий введение трофинетида субъекту, нуждающемуся в этом, в суточном количестве:

а) около 12 г, если субъект имеет массу в диапазоне 12-20 кг;

б) около 16 г, если субъект имеет массу более 20 кг и менее или равную 35 кг;

в) около 20 г, если масса субъекта превышает 35 кг и меньше или равна 50 кг;

г) около 24 г, если субъект имеет массу более 50 кг и менее или равную 100 кг; или

д) около 48 г, если у субъекта масса тела превышает 100 кг.

**[0105]** Вариант осуществления изобретения 33 представляет собой способ согласно любому из предшествующих вариантов осуществления изобретения, где трофинетид вводят два раза в сутки и приводят к значению  $AUC_{0-12}$ , составляющему по меньшей мере 790 мкг•ч/мл, например, в диапазоне 790-1000 мкг•ч/мл, необязательно, при этом диапазон составляет 790-950 мкг•ч/мл, 800-1000 мкг•ч/мл или 800-950 мкг•ч/мл.

**[0106]** Вариант осуществления изобретения 34 представляет собой способ согласно любому из предшествующих вариантов осуществления изобретения, где трофинетид вводят два раза в сутки и получают  $AUC_{0-12}$  в диапазоне 790-1000 мкг•ч/мл, необязательно, при этом диапазон составляет 790-950 мкг•ч/мл, 800-1000 мкг•ч/мл или 800-950 мкг•ч/мл.

**[0107]** Вариант осуществления изобретения 35 представляет собой способ согласно любому из предшествующих вариантов осуществления изобретения, где трофинетид вводят два раза в сутки в количестве и получают  $AUC_{0-12}$  в диапазоне 800-1300 мкг•ч/мл, необязательно, при этом диапазон составляет 800-1200 мкг•ч/мл, 1000-1300 мкг•ч/мл или 1000-1200 мкг•ч/мл.

**[0108]** Вариант осуществления изобретения 36 представляет собой способ по любому из предшествующих вариантов осуществления изобретения, где трофинетид вводят в виде многократных доз в сутки, сумма которых составляет суточное количество.

- [0109]** Вариант осуществления изобретения 37 представляет собой способ согласно любому из вариантов осуществления изобретения 1-9 или 13-32, где трофинетид вводят в виде разовой суточной дозы.
- [0110]** Вариант осуществления изобретения 38 представляет собой способ по варианту осуществления изобретения 37, где трофинетид вводят в виде двух доз в сутки, сумма которых составляет суточное количество.
- [0111]** Вариант осуществления изобретения 39 представляет собой способ по любому из предшествующих вариантов осуществления изобретения, где трофинетид вводят в виде фармацевтической композиции, содержащей трофинетид и фармацевтически приемлемый носитель.
- [0112]** Вариант осуществления изобретения 40 представляет собой способ по варианту осуществления изобретения 39, где фармацевтическая композиция представляет собой раствор, необязательно водный раствор.
- [0113]** Вариант осуществления изобретения 41 представляет собой способ по варианту осуществления изобретения 40, где трофинетид имеет концентрацию в растворе в диапазоне 0,05-0,7 г/мл, 0,05-0,6 г/мл, 0,1-0,4 г/мл или 0,15-0,3 г/мл.
- [0114]** Вариант осуществления изобретения 42 представляет собой способ по варианту осуществления изобретения 41, где трофинетид имеет концентрацию около 0,2 г/мл в растворе.
- [0115]** Вариант осуществления изобретения 43 представляет собой способ по любому из предшествующих вариантов осуществления изобретения, где трофинетид вводят перорально.
- [0116]** Вариант осуществления изобретения 44 представляет собой способ согласно любому из вариантов осуществления изобретения 1-42, где трофинетид вводят через гастростомическую трубку или через G-порт гастроеюнальной трубки.
- [0117]** Вариант осуществления изобретения 45 представляет собой способ согласно любому из предшествующих вариантов осуществления изобретения, где субъект представляет собой млекопитающее.

- [0118]** Вариант осуществления изобретения 46 представляет собой способ согласно любому из предшествующих вариантов осуществления изобретения, где субъект является человеком.
- [0119]** Вариант осуществления изобретения 47 представляет собой способ согласно любому из предшествующих вариантов осуществления изобретения, где субъект представляет собой субъект женского пола.
- [0120]** Вариант осуществления изобретения 48 представляет собой способ согласно любому из предшествующих вариантов осуществления изобретения, где возраст субъекта составляет от 18 месяцев до 60 лет.
- [0121]** Вариант осуществления изобретения 49 представляет собой способ по варианту осуществления изобретения 48, где возраст субъекта составляет 5-20 лет, необязательно, при этом возраст субъекта составляет 5-10 лет, 11-15 лет или 16-20 лет.
- [0122]** Вариант осуществления изобретения 50 представляет собой способ согласно любому из предшествующих вариантов осуществления изобретения, где субъект имеет мутацию *MECP2*.
- [0123]** Вариант осуществления изобретения 51 представляет собой способ согласно любому из предшествующих вариантов осуществления изобретения, где синдром Ретта представляет собой атипичный или классический/типичный синдром Ретта.
- [0124]** Вариант осуществления изобретения 52 представляет собой способ согласно любому из предшествующих вариантов осуществления изобретения, где синдром Ретта представляет собой классический/типичный синдром Ретта.
- [0125]** Также предложены следующие варианты осуществления изобретения.
- [0126]** Вариант осуществления I. Способ лечения синдрома Ретта у субъекта, нуждающегося в этом, включающий введение терапевтически эффективного количества трофинетида субъекту в суточном количестве:
- а) 4-10,0 г, если масса субъекта составляет от 8 до 11,9 кг;
  - б) 10,1-14,0 г, если масса субъекта составляет от 12,0 до 20,0 кг;
  - в) 14,1-18,0 г, если масса субъекта составляет от 20,1 до 35,0 кг;
  - г) 18,1-22,0 г, если масса субъекта составляет от 35,1 до 50,0 кг; или
  - д) 22,1-26 г, если масса субъекта составляет от 50,1 до 150 кг.

- [0127] Вариант осуществления II. Способ по варианту осуществления изобретения I, где субъект имеет массу от 8 до 11,9 кг.
- [0128] Вариант осуществления III. Способ по варианту осуществления изобретения II, где трофинетид вводят субъекту в суточном количестве 4 г, около 5 г, около 6 г, около 7 г, около 8 г, около 9 г или 10 г, например, в суточном количестве около 6 г, например, 6 г.
- [0129] Вариант осуществления изобретения IV. Способ по варианту осуществления изобретения I, где субъект имеет массу от 12,0 до 20,0 кг.
- [0130] Вариант осуществления изобретения V. Способ по варианту осуществления изобретения IV, где трофинетид вводят субъекту в суточном количестве 11 г, около 12 г, около 13 г или 14 г, например, около 12 г, например, 12 г.
- [0131] Вариант осуществления изобретения VI. Способ по варианту осуществления изобретения I, где субъект имеет массу от 21,0 до 35,0 кг.
- [0132] Вариант осуществления VII. Способ по варианту осуществления изобретения VI, где трофинетид вводят субъекту в суточном количестве 15 г, около 16 г, около 17 г или 18 г, например, около 16 г, например, 16 г.
- [0133] Вариант осуществления VIII. Способ по варианту осуществления изобретения I, где субъект имеет массу от 35,1 до 50,0 кг.
- [0134] Вариант осуществления IX. Способ по варианту осуществления изобретения VIII, где трофинетид вводят субъекту в суточном количестве 19 г, около 20 г, около 21 г или 22 г, например, около 20 г, например, 20 г.
- [0135] Вариант осуществления изобретения X. Способ по варианту осуществления изобретения I, где субъект имеет массу от 50,1 до 100 кг.
- [0136] Вариант осуществления XI. Способ по варианту осуществления изобретения X, где трофинетид вводят субъекту в суточном количестве 23 г, около 24 г, около 25 г или 26 г, например, около 24 г, например, 24 г.
- [0137] Вариант осуществления изобретения XII. Способ по любому из вариантов осуществления I-XI, где при введении трофинетида получают  $AUC_{0-12, ss}$  от около 755 мкг•ч/мл до около 1300 мкг•ч/мл, например, 755 мкг•ч/мл до 1300 мкг•ч/мл, 790 мкг•ч/мл до 1000 мкг•ч/мл, 790 мкг•ч/мл до 950 мкг•ч/мл, 800 мкг•ч/мл до 1000 мкг•ч/мл, 800

мкг•ч/мл до 950 мкг•ч/мл, 800 мкг•ч/мл до 1200 мкг•ч/мл, 1000 мкг•ч/мл до 1300 мкг•ч/мл или 1000 мкг•ч/мл до 1200 мкг•ч/мл у субъекта.

**[0138]** Вариант осуществления изобретения XIII. Способ по любому из вариантов осуществления I-XI, где при введении трофинетида получают  $AUC_{0-12}$ , а именно от около по меньшей мере около 755 мкг•ч/мл, по меньшей мере около 780 мкг•ч/мл, по меньшей мере около 790 мкг•ч/мл, по меньшей мере около 800 мкг•ч/мл, по меньшей мере около 820 мкг•ч/мл, по меньшей мере около 840 мкг•ч/мл, по меньшей мере около 860 мкг•ч/мл, по меньшей мере около 880 мкг•ч/мл, по меньшей мере около 900 мкг•ч/мл, по меньшей мере около 920 мкг•ч/мл, по меньшей мере около 940 мкг•ч/мл, по меньшей мере около 960 мкг•ч/мл, по меньшей мере около 980 мкг•ч/мл, по меньшей мере около 1000 мкг•ч/мл, по меньшей мере около 1020 мкг•ч/мл, по меньшей мере около 1040 мкг•ч/мл, по меньшей мере около 1060 мкг•ч/мл, по меньшей мере около 1080 мкг•ч/мл, по меньшей мере около 1100 мкг•ч/мл, по меньшей мере около 1120 мкг•ч/мл по меньшей мере около 1140 мкг•ч/мл, по меньшей мере около 1160 мкг•ч/мл, по меньшей мере около 1180 мкг•ч/мл, по меньшей мере около 1200 мкг•ч/мл, по меньшей мере около 1220 мкг•ч/мл, по меньшей мере около 1240 мкг•ч/мл, по меньшей мере около 1260 мкг•ч/мл или по меньшей мере около 1280 мкг•ч/мл, например, по меньшей мере 755 мкг•ч/мл, по меньшей мере 780 мкг•ч/мл, по меньшей мере 790 мкг•ч/мл, по меньшей мере 800 мкг•ч/мл, по меньшей мере 820 мкг•ч/мл, по меньшей мере 840 мкг•ч/мл, по меньшей мере 860 мкг•ч/мл, по меньшей мере 880 мкг•ч/мл, по меньшей мере 900 мкг•ч/мл, по меньшей мере 920 мкг•ч/мл, по меньшей мере 940 мкг•ч/мл, по меньшей мере 960 мкг•ч/мл, по меньшей мере 980 мкг•ч/мл, по меньшей мере 1000 мкг•ч/мл, по меньшей мере 1020 мкг•ч/мл, по меньшей мере 1040 мкг•ч/мл, по меньшей мере 1060 мкг•ч/мл, по меньшей мере 1080 мкг•ч/мл, по меньшей мере 1100 мкг•ч/мл, по меньшей мере 1120 мкг•ч/мл по меньшей мере 1140 мкг•ч/мл, по меньшей мере 1160 мкг•ч/мл, по меньшей мере 1180 мкг•ч/мл, по меньшей мере 1200 мкг•ч/мл, по меньшей мере 1220 мкг•ч/мл, по меньшей мере 1240 мкг•ч/мл, по меньшей мере 1260 мкг•ч/мл или по меньшей мере 1280 мкг•ч/мл у субъекта.

**[0139]** Вариант осуществления изобретения XIV. Способ по любому из вариантов осуществления I-XIII, где введение трофинетида субъекту приводит к  $C_{max, ss}$  от около 100 мкг/мл до около 200 мкг/мл, например, от 100 мкг/мл до 200 мкг/мл, у субъекта.

- [0140]** Вариант осуществления XV. Способ по любому из вариантов осуществления I-XIII, где введение трофинетида субъекту приводит к  $C_{max, ss}$  по меньшей мере около 100 мкг/мл, по меньшей мере около 110 мкг/мл, по меньшей мере около 120 мкг/мл, по меньшей мере около 130 мкг/мл, по меньшей мере около 140 мкг/мл, по меньшей мере около 150 мкг/мл, по меньшей мере около 160 мкг/мл, по меньшей мере около 170 мкг/мл, по меньшей мере около 180 мкг/мл, по меньшей мере около 190 мкг/мл или по меньшей мере около 200 мкг/мл, например, по меньшей мере 100 мкг/мл, по меньшей мере 110 мкг/мл, по меньшей мере 120 мкг/мл, по меньшей мере 130 мкг/мл, по меньшей мере 140 мкг/мл, по меньшей мере 150 мкг/мл, по меньшей мере 160 мкг/мл, по меньшей мере 170 мкг/мл, по меньшей мере 180 мкг/мл, по меньшей мере 190 мкг/мл или по меньшей мере 200 мкг/мл у субъекта.
- [0141]** Вариант осуществления изобретения XVI. Способ по любому из вариантов осуществления I-XV, где трофинетид вводят субъекту в виде разовой суточной дозы.
- [0142]** Вариант осуществления XVII. Способ по любому из вариантов осуществления I-XV, где трофинетид вводят субъекту в виде многократных доз в сутки, сумма которых составляет суточное количество.
- [0143]** Вариант осуществления XVIII. Способ по варианту осуществления изобретения XVII, где трофинетид вводят субъекту в виде двух доз в сутки, сумма которых составляет суточное количество.
- [0144]** Вариант осуществления XIX. Способ по любому из вариантов осуществления I-XVIII, где трофинетид вводят в виде фармацевтической композиции, содержащей трофинетид и фармацевтически приемлемый носитель.
- [0145]** Вариант осуществления изобретения XX. Способ по варианту осуществления XIX, где фармацевтически приемлемый носитель содержит воду.
- [0146]** Вариант осуществления XXI. Способ по варианту осуществления изобретения XX, где фармацевтическая композиция представляет собой раствор.
- [0147]** Вариант осуществления изобретения XXII. Способ по варианту осуществления изобретения XXI, где концентрация трофинетида составляет около 0,05 г/мл – 0,7 г/мл в растворе.

- [0148] Вариант осуществления изобретения XXIII. Способ по варианту осуществления изобретения XXII, где концентрация трофинетида составляет около 0,2 г/мл в растворе.
- [0149] Вариант осуществления XXIV. Способ по любому из вариантов осуществления I-XXIII, где трофинетид вводят субъекту перорально.
- [0150] Вариант осуществления изобретения XXV. Способ по любому из вариантов осуществления I-XXIV, где субъект представляет собой человека.
- [0151] Вариант осуществления изобретения XXVI. Способ по варианту осуществления изобретения XXV, где субъект представляет собой субъект женского пола.
- [0152] Вариант осуществления XXVII. Способ по любому из вариантов осуществления I-XXVI, где возраст субъекта составляет от около 18 месяцев до 20 лет, например, 2-5 лет.
- [0153] Вариант осуществления XXVIII. Способ по любому из вариантов осуществления I-XXVII, где субъект имеет мутацию МЕСР2.
- [0154] Вариант осуществления XXIX. Способ по любому из вариантов осуществления I-XXVIII, где синдром Ретта представляет собой атипичный синдром Ретта.
- [0155] Вариант осуществления изобретения XXX. Способ по любому из вариантов осуществления I-XXVIII, где синдром Ретта представляет собой классический/типичный синдром Ретта.
- [0156] Вариант осуществления XXXI. Трофинетид для применения при лечении синдрома Ретта у субъекта, причем трофинетид следует вводить в суточном количестве:
- а) 4-10,0 г, если масса субъекта составляет от 8 до 11,9 кг;
  - б) 10,1-14,0 г, если масса субъекта составляет от 12,0 до 20,0 кг;
  - в) 14,1-18,0 г, если масса субъекта составляет от 20,1 до 35,0 кг;
  - г) 18,1-22,0 г, если масса субъекта составляет от 35,1 до 50,0 кг; или
  - д) 22,1-26 г, если масса субъекта составляет от 50,1 до 150 кг.
- [0157] Вариант осуществления XXXII. Трофинетид для применения по варианту осуществления XXXI, где субъект имеет массу от 8 до 11,9 кг.

- [0158] Вариант осуществления XXXIII. Трофинетид для применения по варианту осуществления XXXII, где трофинетид следует вводить субъекту в суточном количестве 4 г, около 5 г, около 6 г, около 7 г, около 8 г, около 9 г или 10 г.
- [0159] Вариант осуществления XXXIV. Трофинетид для применения по варианту осуществления XXXI, где субъект имеет массу от 12,0 до 20,0 кг.
- [0160] Вариант осуществления изобретения XXXV. Трофинетид для применения по варианту осуществления XXXIV, где трофинетид следует вводить субъекту в суточном количестве 11 г, около 12 г, около 13 г или 14 г.
- [0161] Вариант осуществления XXXVI. Трофинетид для применения по варианту осуществления XXXI, где субъект имеет массу от 20,1 до 35,0 кг.
- [0162] Вариант осуществления XXXVII. Трофинетид для применения по варианту осуществления XXXVI, где трофинетид следует вводить субъекту в суточном количестве 15 г, около 16 г, около 17 г или 18 г.
- [0163] Вариант осуществления XXXVIII. Трофинетид для применения по варианту осуществления XXXI, где субъект имеет массу от 35,1 до 50,0 кг.
- [0164] Вариант осуществления XXXIX. Трофинетид для применения по варианту осуществления XXXVI, где трофинетид следует вводить субъекту в суточном количестве 19 г, около 20 г, около 21 г или 22 г.
- [0165] Вариант осуществления изобретения XL. Трофинетид для применения по варианту осуществления XXXI, где субъект имеет массу от 50,1 до 100,0 кг.
- [0166] Вариант осуществления изобретения XLI. Трофинетид для применения по варианту осуществления XL, где трофинетид следует вводить субъекту в суточном количестве 23 г, около 24 г, около 25 г или 26 г.
- [0167] Вариант осуществления изобретения XLII. Трофинетид для применения по любому из вариантов осуществления XXXI-XLI, где при введении трофинетида получают  $AUC_{0-12, ss}$  от около 755 мкг•ч/мл до около 1300 мкг•ч/мл, например, от около 800 мкг•ч/мл до около 1000 мкг•ч/мл, у субъекта.
- [0168] Вариант осуществления изобретения XLIII. Трофинетид для применения согласно любому из вариантов осуществления XXXI-XLI, где при введении трофинетида получают  $AUC_{0-12, ss}$  по меньшей мере около 755 мкг•ч/мл, по меньшей мере около 780

мкг•ч/мл, по меньшей мере около 790 мкг•ч/мл, по меньшей мере около 800 мкг•ч/мл, по меньшей мере около 820 мкг•ч/мл, по меньшей мере около 840 мкг•ч/мл, по меньшей мере около 860 мкг•ч/мл, по меньшей мере около 880 мкг•ч/мл, по меньшей мере около 900 мкг•ч/мл, по меньшей мере около 920 мкг•ч/мл, по меньшей мере около 940 мкг•ч/мл, по меньшей мере около 960 мкг•ч/мл, по меньшей мере около 980 мкг•ч/мл, по меньшей мере около 1000 мкг•ч/мл, по меньшей мере около 1020 мкг•ч/мл, по меньшей мере около 1040 мкг•ч/мл, по меньшей мере около 1060 мкг•ч/мл, по меньшей мере около 1080 мкг•ч/мл, по меньшей мере около 1100 мкг•ч/мл, по меньшей мере около 1120 мкг•ч/мл, по меньшей мере около 1140 мкг•ч/мл, по меньшей мере около 1160 мкг•ч/мл, по меньшей мере около 1180 мкг•ч/мл, по меньшей мере около 1200 мкг•ч/мл, по меньшей мере около 1220 мкг•ч/мл, по меньшей мере около 1240 мкг•ч/мл, по меньшей мере около 1260 мкг•ч/мл или по меньшей мере около 1280 мкг•ч/мл у субъекта.

**[0169]** Вариант осуществления изобретения XLIV. Трофинетид для применения по любому из вариантов осуществления XXXI-XLIII, где введение трофинетида субъекту приводит к  $C_{\max, ss}$  от около 100 до около 200 мкг/мл у субъекта.

**[0170]** Вариант осуществления изобретения XLV. Трофинетид для применения согласно любому из вариантов осуществления XXXI-XLIII, где введение трофинетида субъекту приводит к  $C_{\max, ss}$  по меньшей мере около 100 мкг/мл, по меньшей мере около 110 мкг/мл, по меньшей мере около 120 мкг/мл, по меньшей мере около 130 мкг/мл, по меньшей мере около 140 мкг/мл, по меньшей мере около 150 мкг/мл, по меньшей мере около 160 мкг/мл, по меньшей мере около 170 мкг/мл, по меньшей мере около 180 мкг/мл, по меньшей мере около 190 мкг/мл или по меньшей мере около 200 мкг/мл у субъекта.

**[0171]** Вариант осуществления изобретения XLVI. Трофинетид для применения согласно любому из вариантов осуществления XXXI-XLV, где трофинетид следует вводить субъекту в виде разовой суточной дозы.

**[0172]** Вариант осуществления изобретения XLVII. Трофинетид для применения по любому из вариантов осуществления XXXI-XLV, где трофинетид следует вводить субъекту в виде многократных доз в сутки, сумма которых составляет суточное количество.

- [0173] Вариант осуществления изобретения XLVIII. Трофинетид для применения по варианту осуществления изобретения XLVIII, где трофинетид следует вводить субъекту в виде двух доз в сутки, сумма которых составляет суточное количество.
- [0174] Вариант осуществления изобретения XLIX. Трофинетид для применения по любому из вариантов осуществления XXXI-XLVIII, где трофинетид следует вводить в виде фармацевтической композиции, содержащей трофинетид и фармацевтически приемлемый носитель.
- [0175] Вариант осуществления изобретения L. Трофинетид для применения по варианту осуществления изобретения XLIX, где фармацевтически приемлемый носитель содержит воду.
- [0176] Вариант осуществления изобретения LI. Трофинетид для применения по варианту осуществления изобретения L, где фармацевтическая композиция представляет собой раствор.
- [0177] Вариант осуществления изобретения LII. Способ по варианту осуществления изобретения LI, где концентрация трофинетида составляет около 0,05 г/мл – 0,7 г/мл в растворе.
- [0178] Вариант осуществления изобретения LIII. Трофинетид для применения по варианту осуществления изобретения LII, где концентрация трофинетида составляет около 0,2 г/мл в растворе.
- [0179] Вариант осуществления изобретения LIV. Трофинетид для применения по любому из вариантов осуществления XXXI-LIII, где трофинетид следует вводить субъекту перорально.
- [0180] Вариант осуществления изобретения LV. Трофинетид для применения по любому из вариантов осуществления XXXI-LIV, где субъект является человеком.
- [0181] Вариант осуществления изобретения LVI. Трофинетид для применения по варианту осуществления изобретения LV, где субъект представляет собой субъект женского пола.
- [0182] Вариант осуществления изобретения LVII. Трофинетид для применения согласно любому из вариантов осуществления XXXI-LVI, где возраст субъекта составляет от около 18 месяцев до 20 лет, например, 2-5 лет.

- [0183] Вариант осуществления изобретения LVIII. Трофинетид для применения согласно любому из вариантов осуществления XXXI-LVII, где субъект имеет мутацию МЕСР2.
- [0184] Вариант осуществления изобретения LIX. Трофинетид для применения согласно любому из вариантов осуществления XXXI-LVIII, где синдром Ретта представляет собой атипичный синдром Ретта.
- [0185] Вариант осуществления изобретения LX. Трофинетид для применения согласно любому из вариантов осуществления XXXI-LVIII, где синдром Ретта представляет собой классический/типичный синдром Ретта.
- [0186] Вариант осуществления изобретения LXI. Применение трофинетида для производства лекарственного средства для лечения синдрома Ретта у субъекта, где трофинетид следует вводить в суточном количестве:
- а) 4-10,0 г, если масса субъекта составляет от 8 до 11,9 кг;
  - б) 10,1-14,0 г, если масса субъекта составляет от 12,0 до 20,0 кг;
  - в) 14,1-18,0 г, если масса субъекта составляет от 20,1 до 35,0 кг;
  - г) 18,1-22,0 г, если масса субъекта составляет от 35,1 до 50,0 кг; или
  - д) 22,1-26 г, если масса субъекта составляет от 50,1 до 150 кг.
- [0187] Вариант осуществления изобретения LXII. Применение по варианту осуществления LXI, где субъект имеет массу от 8 до 11,9 кг.
- [0188] Вариант осуществления изобретения LXIII. Применение по варианту осуществления LXII, где трофинетид следует вводить субъекту в суточном количестве 4 г, около 5 г, около 6 г, около 7 г, около 8 г, около 9 г или 10 г.
- [0189] Вариант осуществления изобретения LXIV. Применение по варианту осуществления LXI, где субъект имеет массу от 12,0 до 20,0 кг.
- [0190] Вариант осуществления изобретения LXV. Применение по варианту осуществления изобретения LXIV, где трофинетид следует вводить субъекту в суточном количестве 11 г, около 12 г, около 13 г или 14 г.
- [0191] Вариант осуществления изобретения LXVI. Применение по варианту осуществления LXI, где субъект имеет массу от 20,1 до 35,0 кг.

- [0192] Вариант осуществления изобретения LXVII. Применение по варианту осуществления изобретения LXVI, где трофинетид следует вводить субъекту в суточном количестве 15 г, около 16 г, около 17 г или 18 г.
- [0193] Вариант осуществления изобретения LXVIII. Применение по варианту осуществления LXI, где субъект имеет массу от 35,1 до 50,0 кг.
- [0194] Вариант осуществления изобретения LXIX. Применение по варианту осуществления изобретения LXVIII, где трофинетид следует вводить субъекту в суточном количестве 19 г, около 20 г, около 21 г или 22 г.
- [0195] Вариант осуществления изобретения LXX. Применение по варианту осуществления LXI, где субъект имеет массу от 50,1 до 100,0 кг.
- [0196] Вариант осуществления изобретения LXXI. Применение по варианту осуществления изобретения LXX, где трофинетид следует вводить субъекту в суточном количестве 23 г, около 24 г, около 25 г или 26 г.
- [0197] Вариант осуществления изобретения LXXII. Применение по любому из вариантов осуществления изобретения LXI-LXXI, где введение трофинетида приводит к  $AUC_{0-12, ss}$  от около 755 мкг•ч/мл до около 1300 мкг•ч/мл, например, от около 800 мкг•ч/мл до около 1000 мкг•ч/мл, у субъекта.
- [0198] Вариант осуществления изобретения LXXIII. Применение по любому из вариантов осуществления изобретения LXI-LXXI, где при введении трофинетида получают  $AUC_{0-12, ss}$  по меньшей мере около 755 мкг•ч/мл, по меньшей мере около 780 мкг•ч/мл, по меньшей мере около 790 мкг•ч/мл, по меньшей мере около 800 мкг•ч/мл, по меньшей мере около 820 мкг•ч/мл, по меньшей мере около 840 мкг•ч/мл, по меньшей мере около 860 мкг•ч/мл, по меньшей мере около 880 мкг•ч/мл, по меньшей мере около 900 мкг•ч/мл, по меньшей мере около 920 мкг•ч/мл, по меньшей мере около 940 мкг•ч/мл, по меньшей мере около 960 мкг•ч/мл, по меньшей мере около 980 мкг•ч/мл, по меньшей мере около 1000 мкг•ч/мл, по меньшей мере около 1020 мкг•ч/мл, по меньшей мере около 1040 мкг•ч/мл, по меньшей мере около 1060 мкг•ч/мл, по меньшей мере около 1080 мкг•ч/мл, по меньшей мере около 1100 мкг•ч/мл, по меньшей мере около 1120 мкг•ч/мл, по меньшей мере около 1140 мкг•ч/мл, по меньшей мере около 1160 мкг•ч/мл, по меньшей мере около 1180 мкг•ч/мл, по меньшей мере около 1200 мкг•ч/мл, по меньшей мере около 1220 мкг•ч/мл, по

меньшей мере около 1240 мкг•ч/мл, по меньшей мере около 1260 мкг•ч/мл или по меньшей мере около 1280 мкг•ч/мл у субъекта.

**[0199]** Вариант осуществления изобретения LXXIV. Применение по любому из вариантов осуществления изобретения LXI-LXXIII, где введение трофинетида субъекту приводит к  $C_{\max, ss}$  от около 100 до около 200 мкг/мл у субъекта.

**[0200]** Вариант осуществления изобретения LXXV. Применение по любому из вариантов осуществления изобретения LXI-LXXIII, где введение трофинетида субъекту приводит к  $C_{\max, ss}$  по меньшей мере около 100 мкг/мл, по меньшей мере около 110 мкг/мл, по меньшей мере около 120 мкг/мл, по меньшей мере около 130 мкг/мл, по меньшей мере около 140 мкг/мл, по меньшей мере около 150 мкг/мл, по меньшей мере около 160 мкг/мл, по меньшей мере около 170 мкг/мл, по меньшей мере около 180 мкг/мл, по меньшей мере около 190 мкг/мл или по меньшей мере около 200 мкг/мл у субъекта.

**[0201]** Вариант осуществления изобретения LXXVI. Трофинетид для применения согласно любому из вариантов осуществления LXI-LXXV, где трофинетид следует вводить субъекту в виде разовой суточной дозы.

**[0202]** Вариант осуществления изобретения LXXVII. Применение по любому из вариантов осуществления изобретения LXI-LXXV, где трофинетид следует вводить субъекту в виде многократных доз в сутки, сумма которых составляет суточное количество.

**[0203]** Вариант осуществления изобретения LXXVIII. Применение по варианту осуществления изобретения LXXVII, где трофинетид следует вводить субъекту в виде двух доз в сутки, сумма которых составляет суточное количество.

**[0204]** Вариант осуществления изобретения LXXIX. Применение по любому из вариантов осуществления изобретения LXI-LXXVIII, где трофинетид следует вводить в виде фармацевтической композиции, содержащей трофинетид и фармацевтически приемлемый носитель.

**[0205]** Вариант осуществления изобретения LXXX. Применение по варианту осуществления изобретения LXXIX, где фармацевтически приемлемый носитель содержит воду.

- [0206] Вариант осуществления изобретения LXXXI. Применение по варианту осуществления изобретения LXXIX, где фармацевтическая композиция представляет собой раствор.
- [0207] Вариант осуществления изобретения LXXXII. Применение по варианту осуществления изобретения LXXXI, где концентрация трофинетида составляет около 0,05 г/мл – 0,7 г/мл в растворе.
- [0208] Вариант осуществления изобретения LXXXIII. Применение по варианту осуществления изобретения LXXXII, где концентрация трофинетида составляет около 0,2 г/мл в растворе.
- [0209] Вариант осуществления изобретения LXXXIV. Применение по любому из вариантов осуществления LXXI-LXXXIII, где трофинетид следует вводить субъекту перорально.
- [0210] Вариант осуществления изобретения LXXXV. Применение по любому из вариантов осуществления изобретения LXXI-LXXXIV, где субъект является человеком.
- [0211] Вариант осуществления изобретения LXXXVI. Применение по варианту осуществления изобретения LXXXV, где субъект представляет собой субъект женского пола.
- [0212] Вариант осуществления изобретения LXXXVII. Способ по любому из вариантов осуществления LXXI-LXXXVI, где возраст субъекта составляет от около 18 месяцев до около 20 лет, например, 2-5 лет.
- [0213] Вариант осуществления изобретения LXXXVIII. Применение по любому из вариантов осуществления изобретения LXXI-LXXXVII, где субъект имеет мутацию MECР2.
- [0214] Вариант осуществления изобретения LXXXIX. Применение по любому из вариантов осуществления изобретения LXXI-LXXXVIII, где синдром Ретта представляет собой атипичный синдром Ретта.
- [0215] Вариант осуществления изобретения XC. Применение по любому из вариантов осуществления изобретения LXXI-LXXXVIII, где синдром Ретта представляет собой классический/типичный синдром Ретта.
- [0216] Вариант осуществления изобретения XCI. Способ лечения синдрома Ретта у человека, нуждающегося в этом, включающий введение терапевтически

эффективного количества трофинетида субъекту в суточном количестве от около 500 мг/кг до около 1250 мг/кг, причем возраст субъекта составляет от около 15 месяцев до около 6 лет.

- [0217] Вариант осуществления изобретения XCII. Способ по варианту осуществления изобретения XCI, включающий введение субъекту суточного количества около 500 мг/кг.
- [0218] Вариант осуществления изобретения XCIII. Способ по варианту осуществления изобретения XCI, включающий введение субъекту суточного количества около 600 мг/кг.
- [0219] Вариант осуществления изобретения XCIV. Способ по варианту осуществления изобретения XCI, включающий введение субъекту суточного количества около 700 мг/кг.
- [0220] Вариант осуществления изобретения XCV. Способ по варианту осуществления изобретения XCI, включающий введение субъекту суточного количества около 800 мг/кг.
- [0221] Вариант осуществления изобретения XCVI. Способ по варианту осуществления изобретения XCI, включающий введение субъекту суточного количества около 900 мг/кг.
- [0222] Вариант осуществления изобретения XCVII. Способ по варианту осуществления изобретения XCI, включающий введение субъекту суточного количества около 1000 мг/кг.
- [0223] Вариант осуществления изобретения XCVIII. Способ по варианту осуществления изобретения XCI, включающий введение субъекту суточного количества около 1100 мг/кг.
- [0224] Вариант осуществления изобретения XCIX. Способ по варианту осуществления изобретения XCI, включающий введение субъекту суточного количества около 1200 мг/кг.
- [0225] Вариант осуществления изобретения C. Способ по любому из вариантов осуществления изобретения XCI-XCIX, где введение трофинетида приводит к  $AUC_{0-12, ss}$  от

около 755 мкг•ч/мл до около 1300 мкг•ч/мл, например, от около 800 мкг•ч/мл до около 1000 мкг•ч/мл, у субъекта.

**[0226]** Вариант осуществления изобретения CI. Применение по любому из вариантов осуществления изобретения XCI-XCIX, где при введении трофинетида получают  $AUC_{0-12, ss}$  по меньшей мере около 755 мкг•ч/мл, по меньшей мере около 780 мкг•ч/мл, по меньшей мере около 790 мкг•ч/мл, по меньшей мере около 800 мкг•ч/мл, по меньшей мере около 820 мкг•ч/мл, по меньшей мере около 840 мкг•ч/мл, по меньшей мере около 860 мкг•ч/мл, по меньшей мере около 880 мкг•ч/мл, по меньшей мере около 900 мкг•ч/мл, по меньшей мере около 920 мкг•ч/мл, по меньшей мере около 940 мкг•ч/мл, по меньшей мере около 960 мкг•ч/мл, по меньшей мере около 980 мкг•ч/мл, по меньшей мере около 1000 мкг•ч/мл, по меньшей мере около 1020 мкг•ч/мл, по меньшей мере около 1040 мкг•ч/мл, по меньшей мере около 1060 мкг•ч/мл, по меньшей мере около 1080 мкг•ч/мл, по меньшей мере около 1100 мкг•ч/мл, по меньшей мере около 1120 мкг•ч/мл, по меньшей мере около 1140 мкг•ч/мл, по меньшей мере около 1160 мкг•ч/мл, по меньшей мере около 1180 мкг•ч/мл, по меньшей мере около 1200 мкг•ч/мл, по меньшей мере около 1220 мкг•ч/мл, по меньшей мере около 1240 мкг•ч/мл, по меньшей мере около 1260 мкг•ч/мл или по меньшей мере около 1280 мкг•ч/мл у субъекта.

**[0227]** Вариант осуществления изобретения CII. Применение по любому из вариантов осуществления изобретения XCI-CI, где введение трофинетида субъекту приводит к  $C_{max, ss}$  от около 100 до около 200 мкг/мл у субъекта.

**[0228]** Вариант осуществления изобретения CIII. Применение по любому из вариантов осуществления изобретения XCI-CI, где введение трофинетида субъекту приводит к  $C_{max, ss}$  по меньшей мере около 100 мкг/мл, по меньшей мере около 110 мкг/мл, по меньшей мере около 120 мкг/мл, по меньшей мере около 130 мкг/мл, по меньшей мере около 140 мкг/мл, по меньшей мере около 150 мкг/мл, по меньшей мере около 160 мкг/мл, по меньшей мере около 170 мкг/мл, по меньшей мере около 180 мкг/мл, по меньшей мере около 190 мкг/мл или по меньшей мере около 200 мкг/мл у субъекта.

**[0229]** Вариант осуществления изобретения CIV. Способ по любому из вариантов осуществления XCI-CIII, где трофинетид вводят субъекту в виде разовой суточной дозы.

- [0230] Вариант осуществления изобретения CV. Способ по любому из вариантов осуществления XCI-CIV, где трофинетид вводят субъекту в виде многократных доз в сутки, сумма которых составляет суточное количество.
- [0231] Вариант осуществления изобретения CVI. Способ по варианту осуществления изобретения CV, где трофинетид вводят субъекту в виде двух доз в сутки, сумма которых составляет суточное количество.
- [0232] Вариант осуществления изобретения CVII. Способ по любому из вариантов осуществления XCI-CVI, где трофинетид вводят в виде фармацевтической композиции, содержащей трофинетид и фармацевтически приемлемый носитель.
- [0233] Вариант осуществления изобретения CVIII. Способ по варианту осуществления CVII, где фармацевтически приемлемый носитель содержит воду.
- [0234] Вариант осуществления изобретения CIX. Способ по варианту осуществления изобретения CVIII, где фармацевтическая композиция представляет собой раствор.
- [0235] Вариант осуществления изобретения CX. Способ по варианту осуществления изобретения CIX, где концентрация трофинетида составляет около 0,05 г/мл – 0,7 г/мл в растворе.
- [0236] Вариант осуществления изобретения CXI. Способ по варианту осуществления изобретения CX, где концентрация трофинетида составляет около 0,2 г/мл в растворе.
- [0237] Вариант осуществления изобретения CXII. Способ по любому из вариантов осуществления XCI-CXI, где трофинетид вводят субъекту перорально.
- [0238] Вариант осуществления изобретения CXIII. Способ по любому из вариантов осуществления изобретения XCI-CXII, где субъект представляет собой субъект женского пола.
- [0239] Вариант осуществления изобретения CXIV. Способ по любому из вариантов осуществления XCI-CXIII, где субъект имеет мутацию MECР2.
- [0240] Вариант осуществления изобретения CXV. Способ по любому из вариантов осуществления XCI-CXIV, где синдром Ретта представляет собой атипичный синдром Ретта.

- [0241] Вариант осуществления изобретения СХVI. Способ по любому из вариантов осуществления ХCI-СХIV, где синдром Ретта представляет собой классический/типичный синдром Ретта.
- [0242] Вариант осуществления изобретения СХVII. Способ по любому из вариантов осуществления изобретения ХCI-СХVI, где возраст субъекта составляет около 2 лет.
- [0243] Вариант осуществления изобретения СХVIII. Способ по любому из вариантов осуществления изобретения ХCI-СХVI, где возраст субъекта составляет около 3 лет.
- [0244] Вариант осуществления изобретения СХIX. Способ по любому из вариантов осуществления изобретения ХCI-СХVI, где возраст субъекта составляет около 4 лет.
- [0245] Вариант осуществления изобретения СХХ. Способ по любому из вариантов осуществления изобретения ХCI-СХVI, где возраст субъекта составляет около 5 лет.
- [0246] Вариант осуществления изобретения СХХI. Трофинетид для применения при лечении синдрома Ретта у субъекта-человека, причем трофинетид следует вводить в суточном количестве от около 500 мг/кг до около 1250 мг/кг, причем возраст субъекта составляет от около 15 месяцев до около 6 лет.
- [0247] Вариант осуществления изобретения СХХII. Трофинетид для применения по варианту осуществления изобретения СХХI, включающий введение субъекту суточного количества, составляющего около 500 мг/кг.
- [0248] Вариант осуществления изобретения СХХIII. Трофинетид для применения по варианту осуществления изобретения СХХI, включающий введение субъекту суточного количества, составляющего около 600 мг/кг.
- [0249] Вариант осуществления изобретения СХХIV. Трофинетид для применения по варианту осуществления изобретения СХХI, включающий введение субъекту суточного количества, составляющего около 700 мг/кг.

- [0250] Вариант осуществления изобретения СХХV. Трофинетид для применения по варианту осуществления изобретения СХХI, включающий введение субъекту суточного количества, составляющего около 800 мг/кг.
- [0251] Вариант осуществления изобретения СХХVI. Трофинетид для применения по варианту осуществления изобретения СХХI, включающий введение субъекту суточного количества, составляющего около 900 мг/кг.
- [0252] Вариант осуществления изобретения СХХVII. Трофинетид для применения по варианту осуществления изобретения СХХI, включающий введение субъекту суточного количества, составляющего около 1000 мг/кг.
- [0253] Вариант осуществления изобретения СХХVIII. Трофинетид для применения по варианту осуществления изобретения СХХI, включающий введение субъекту суточного количества, составляющего около 1100 мг/кг.
- [0254] Вариант осуществления изобретения СХХIX. Трофинетид для применения по варианту осуществления изобретения СХХI, включающий введение субъекту суточного количества, составляющего около 1200 мг/кг.
- [0255] Вариант осуществления изобретения СХХХ. Трофинетид для применения по любому из вариантов осуществления СХХI-СХХIX, где при введении трофинетида получают  $AUC_{0-12, ss}$  от около 755 мкг•ч/мл до около 1300 мкг•ч/мл, например, от около 800 мкг•ч/мл до около 1000 мкг•ч/мл, у субъекта.
- [0256] Вариант осуществления изобретения СХХХI. Применение по любому из вариантов осуществления изобретения СХХI-СХХIX, где при введении трофинетида получают  $AUC_{0-12, ss}$  по меньшей мере около 755 мкг•ч/мл, по меньшей мере около 780 мкг•ч/мл, по меньшей мере около 790 мкг•ч/мл, по меньшей мере около 800 мкг•ч/мл, по меньшей мере около 820 мкг•ч/мл, по меньшей мере около 840 мкг•ч/мл, по меньшей мере около 860 мкг•ч/мл, по меньшей мере около 880 мкг•ч/мл, по меньшей мере около 900 мкг•ч/мл, по меньшей мере около 920 мкг•ч/мл, по меньшей мере около 940 мкг•ч/мл, по меньшей мере около 960 мкг•ч/мл, по меньшей мере около 980 мкг•ч/мл, по меньшей мере около 1000 мкг•ч/мл, по меньшей мере около 1020 мкг•ч/мл, по меньшей мере около 1040 мкг•ч/мл, по меньшей мере около 1060 мкг•ч/мл, по меньшей мере около 1080 мкг•ч/мл, по меньшей мере около 1100 мкг•ч/мл, по меньшей мере около 1120 мкг•ч/мл, по меньшей мере

мере около 1140 мкг•ч/мл, по меньшей мере около 1160 мкг•ч/мл, по меньшей мере около 1180 мкг•ч/мл, по меньшей мере около 1200 мкг•ч/мл, по меньшей мере около 1220 мкг•ч/мл, по меньшей мере около 1240 мкг•ч/мл, по меньшей мере около 1260 мкг•ч/мл или по меньшей мере около 1280 мкг•ч/мл у субъекта.

**[0257]** Вариант осуществления изобретения СXXXII. Трофинетид для применения по любому из вариантов осуществления СXXI-СXXXI, где введение трофинетида субъекту приводит к  $C_{\max, ss}$  от около 100 до около 200 мкг/мл у субъекта.

**[0258]** Вариант осуществления изобретения СXXXIII. Трофинетид для применения согласно любому из вариантов осуществления СXXI-СXXXI, где введение трофинетида субъекту приводит к  $C_{\max, ss}$  по меньшей мере около 100 мкг/мл, по меньшей мере около 110 мкг/мл, по меньшей мере около 120 мкг/мл, по меньшей мере около 130 мкг/мл, по меньшей мере около 140 мкг/мл, по меньшей мере около 150 мкг/мл, по меньшей мере около 160 мкг/мл, по меньшей мере около 170 мкг/мл, по меньшей мере около 180 мкг/мл, по меньшей мере около 190 мкг/мл или по меньшей мере около 200 мкг/мл у субъекта.

**[0259]** Вариант осуществления изобретения СXXXIV. Трофинетид для применения согласно любому из вариантов осуществления СXXI-СXXXIII, где трофинетид следует вводить субъекту в виде разовой суточной дозы.

**[0260]** Вариант осуществления изобретения СXXXV. Трофинетид для применения по любому из вариантов осуществления СXXI-СXXXIV, где трофинетид следует вводить субъекту в виде многократных доз в сутки, сумма которых составляет суточное количество.

**[0261]** Вариант осуществления изобретения СXXXVI. Трофинетид для применения по варианту осуществления изобретения СXXXV, где трофинетид следует вводить субъекту в виде двух доз в сутки, сумма которых составляет суточное количество.

**[0262]** Вариант осуществления изобретения СXXXVII. Трофинетид для применения по любому из вариантов осуществления СXXI-СXXXVI, где трофинетид следует вводить в виде фармацевтической композиции, содержащей трофинетид и фармацевтически приемлемый носитель.

**[0263]** Вариант осуществления изобретения СXXXVIII. Трофинетид для применения по варианту осуществления изобретения СXXXVII, где фармацевтически приемлемый носитель содержит воду.

- [0264] Вариант осуществления изобретения CXXXIX. Трофинетид для применения по варианту осуществления изобретения CXXXVIII, где фармацевтическая композиция представляет собой раствор.
- [0265] Вариант осуществления изобретения CXL. Трофинетид для применения по варианту осуществления изобретения CXXXIX, где концентрация трофинетида составляет около 0,05 г/мл – 0,7 г/мл в растворе.
- [0266] Вариант осуществления изобретения CXLI. Трофинетид для применения по варианту осуществления изобретения CXL, где концентрация трофинетида составляет около 0,2 г/мл в растворе.
- [0267] Вариант осуществления изобретения CXLII. Трофинетид для применения по любому из вариантов осуществления CXXI-CXLI, где трофинетид следует вводить субъекту перорально.
- [0268] Вариант осуществления изобретения CXLIII. Трофинетид для применения по любому из вариантов осуществления изобретения CXXI-CXLII, где субъект представляет собой субъект женского пола.
- [0269] Вариант осуществления изобретения CXLIV. Трофинетид для применения согласно любому из вариантов осуществления CXXI-CXLIII, где субъект имеет мутацию MECР2.
- [0270] Вариант осуществления изобретения CXLV. Трофинетид для применения по любому из вариантов осуществления CXXI-CXLIV, где синдром Ретта представляет собой атипичный синдром Ретта.
- [0271] Вариант осуществления изобретения CXLVI. Трофинетид для применения по любому из вариантов осуществления CXXI-CXLIV, где синдром Ретта представляет собой классический/типичный синдром Ретта.
- [0272] Вариант осуществления изобретения CXLVII. Трофинетид для применения по любому из вариантов осуществления изобретения CXXI-CXLVI, где возраст субъекта составляет около 2 лет.
- [0273] Вариант осуществления изобретения CXLVIII. Трофинетид для применения по любому из вариантов осуществления изобретения CXXI-CXLVI, где возраст субъекта составляет около 3 лет.

- [0274] Вариант осуществления изобретения CXLIX. Трофинетид для применения по любому из вариантов осуществления изобретения CXXI-CXLVI, где возраст субъекта составляет около 4 лет.
- [0275] Вариант осуществления изобретения CL. Трофинетид для применения по любому из вариантов осуществления изобретения CXXL-CXLVI, где возраст субъекта составляет около 5 лет.
- [0276] Вариант осуществления изобретения CLI. Применение трофинетида для изготовления лекарственного средства для лечения синдрома Ретта у субъекта-человека, причем трофинетид следует вводить в суточном количестве от около 500 мг/кг до около 1250 мг/кг, причем возраст субъекта составляет от около 15 месяцев до около 6 лет.
- [0277] Вариант осуществления изобретения CLII. Применение по варианту осуществления изобретения CLI, включающее введение субъекту суточного количества, составляющего около 500 мг/кг.
- [0278] Вариант осуществления изобретения CLIII. Применение по варианту осуществления изобретения CLI, включающее введение субъекту суточного количества, составляющего около 600 мг/кг.
- [0279] Вариант осуществления изобретения CLIV. Применение по варианту осуществления изобретения CLI, включающее введение субъекту суточного количества, составляющего около 700 мг/кг.
- [0280] Вариант осуществления изобретения CLV. Применение по варианту осуществления изобретения CLI, включающее введение субъекту суточного количества, составляющего около 800 мг/кг.
- [0281] Вариант осуществления изобретения CLVI. Применение по варианту осуществления изобретения CLI, включающее введение субъекту суточного количества, составляющего около 900 мг/кг.
- [0282] Вариант осуществления изобретения CLVII. Применение по варианту осуществления изобретения CLI, включающее введение субъекту суточного количества, составляющего около 1000 мг/кг.

- [0283] Вариант осуществления CLVIII. Трофинетид для применения по варианту осуществления изобретения CLI, включающий введение субъекту суточного количества, составляющего около 1100 мг/кг.
- [0284] Вариант осуществления изобретения CLIX. Применение по варианту осуществления изобретения CLI, включающее введение субъекту суточного количества, составляющего около 1200 мг/кг.
- [0285] Вариант осуществления изобретения CLX. Применение по любому из вариантов осуществления изобретения CLI-CLIX, где введение трофинетида приводит к  $AUC_{0-12, ss}$  от около 755 мкг•ч/мл до около 1300 мкг•ч/мл, например, от около 800 мкг•ч/мл до около 1000 мкг•ч/мл, у субъекта.
- [0286] Вариант осуществления изобретения CLXI. Применение по любому из вариантов осуществления изобретения CLI-CLIX, где при введении трофинетида получают  $AUC_{0-12, ss}$  по меньшей мере около 755 мкг•ч/мл, по меньшей мере около 780 мкг•ч/мл, по меньшей мере около 790 мкг•ч/мл, по меньшей мере около 800 мкг•ч/мл, по меньшей мере около 820 мкг•ч/мл, по меньшей мере около 840 мкг•ч/мл, по меньшей мере около 860 мкг•ч/мл, по меньшей мере около 880 мкг•ч/мл, по меньшей мере около 900 мкг•ч/мл, по меньшей мере около 920 мкг•ч/мл, по меньшей мере около 940 мкг•ч/мл, по меньшей мере около 960 мкг•ч/мл, по меньшей мере около 980 мкг•ч/мл, по меньшей мере около 1000 мкг•ч/мл, по меньшей мере около 1020 мкг•ч/мл, по меньшей мере около 1040 мкг•ч/мл, по меньшей мере около 1060 мкг•ч/мл, по меньшей мере около 1080 мкг•ч/мл, по меньшей мере около 1100 мкг•ч/мл, по меньшей мере около 1120 мкг•ч/мл, по меньшей мере около 1140 мкг•ч/мл, по меньшей мере около 1160 мкг•ч/мл, по меньшей мере около 1180 мкг•ч/мл, по меньшей мере около 1200 мкг•ч/мл, по меньшей мере около 1220 мкг•ч/мл, по меньшей мере около 1240 мкг•ч/мл, по меньшей мере около 1260 мкг•ч/мл или по меньшей мере около 1280 мкг•ч/мл у субъекта.
- [0287] Вариант осуществления изобретения CLXII. Применение по любому из вариантов осуществления изобретения CLI-CLXI, где введение трофинетида субъекту приводит к  $C_{max, ss}$  от около 100 до около 200 мкг/мл у субъекта.
- [0288] Вариант осуществления изобретения CLXIII. Применение по любому из вариантов осуществления изобретения CLI-CLXI, где введение трофинетида субъекту

приводит к  $C_{\max, ss}$  по меньшей мере около 100 мкг/мл, по меньшей мере около 110 мкг/мл, по меньшей мере около 120 мкг/мл, по меньшей мере около 130 мкг/мл, по меньшей мере около 140 мкг/мл, по меньшей мере около 150 мкг/мл, по меньшей мере около 160 мкг/мл, по меньшей мере около 170 мкг/мл, по меньшей мере около 180 мкг/мл, по меньшей мере около 190 мкг/мл или по меньшей мере около 200 мкг/мл у субъекта.

**[0289]** Вариант осуществления изобретения CLXIV. Способ по любому из вариантов осуществления CLI-CLXIII, где трофинетид вводят субъекту в виде разовой суточной дозы.

**[0290]** Вариант осуществления изобретения CLXV. Применение по любому из вариантов осуществления изобретения CLI-CLXIV, где трофинетид следует вводить субъекту в виде многократных доз в сутки, сумма которых составляет суточное количество.

**[0291]** Вариант осуществления изобретения CLXVI. Применение по варианту осуществления изобретения CLXV, где трофинетид вводят субъекту в виде двух доз в сутки, сумма которых составляет суточное количество.

**[0292]** Вариант осуществления изобретения CLXVII. Способ по любому из вариантов осуществления CLI-CLXVI, где трофинетид вводят в виде фармацевтической композиции, содержащей трофинетид и фармацевтически приемлемый носитель.

**[0293]** Вариант осуществления изобретения CLXVIII. Применение по варианту осуществления изобретения CLXVII, где фармацевтически приемлемый носитель содержит воду.

**[0294]** Вариант осуществления изобретения CLXIX. Применение по варианту осуществления изобретения CLXVIII, где фармацевтическая композиция представляет собой раствор.

**[0295]** Вариант осуществления изобретения CLXX. Применение по варианту осуществления изобретения CLXIX, где концентрация трофинетида составляет около 0,05 г/мл – 0,7 г/мл в растворе.

**[0296]** Вариант осуществления изобретения CLXXI. Применение по варианту осуществления изобретения CLXX, где концентрация трофинетида составляет около 0,2 г/мл в растворе.

- [0297] Вариант осуществления изобретения CLXXII. Применение по любому из вариантов осуществления CLI-CLXXLI, где трофинетид вводят субъекту перорально.
- [0298] Вариант осуществления изобретения CLXXIII. Применение по любому из вариантов осуществления изобретения CLI-CLXXII, где субъект представляет собой субъект женского пола.
- [0299] Вариант осуществления изобретения CLXXIV. Применение по любому из вариантов осуществления изобретения CLI-CLXXIII, где субъект имеет мутацию МЕСР2.
- [0300] Вариант осуществления изобретения CLXXV. Применение по любому из вариантов осуществления изобретения CLI-CLXXIV, где синдром Ретта представляет собой атипичный синдром Ретта.
- [0301] Вариант осуществления изобретения CLXXVI. Применение по любому из вариантов осуществления изобретения CLI-CLXXIV, где синдром Ретта представляет собой классический/типичный синдром Ретта.
- [0302] Вариант осуществления изобретения CLXXVII. Применение по любому из вариантов осуществления CLI-CLXXVI, где возраст субъекта составляет около 2 лет.
- [0303] Вариант осуществления изобретения CLXXVIII. Применение по любому из вариантов осуществления CLI-CLXXVI, где возраст субъекта составляет около 3 лет.
- [0304] Вариант осуществления изобретения CLXXIX. Применение по любому из вариантов осуществления CLI-CLXXVI, где возраст субъекта составляет около 4 лет.
- [0305] Вариант осуществления изобретения CLXXX. Применение по любому из вариантов осуществления CLI-CLXXVI, где возраст субъекта составляет около 5 лет.
- [0306] Вариант осуществления изобретения CLXXXI. Способ по любому из вариантов осуществления I-XI или XIV-XXX, где введение трофинетида приводит к  $AUC_{0-12, ss}$  по меньшей мере 755 мкг•ч/мл у субъекта, например, от 755 мкг•ч/мл до 1300 мкг•ч/мл, например, от 780 мкг•ч/мл до 1300 мкг•ч/мл, например, от 790 мкг•ч/мл до 1300 мкг•ч/мл, например, от 800 мкг•ч/мл до 1300 мкг•ч/мл, например, от 820 мкг•ч/мл до 1300 мкг•ч/мл, например, от 840 мкг•ч/мл до 1300 мкг•ч/мл, например, от 860 мкг•ч/мл до 1300 мкг•ч/мл, например, от 880 мкг•ч/мл до 1300 мкг•ч/мл, например, от 900 мкг•ч/мл до 1300 мкг•ч/мл, например, от 920 мкг•ч/мл до 1300 мкг•ч/мл, например, от 940 мкг•ч/мл до 1300 мкг•ч/мл, например, от 960 мкг•ч/мл до 1300 мкг•ч/мл, например, от 980 мкг•ч/мл до 1300 мкг•ч/мл,

например, от 1000 мкг•ч/мл до 1300 мкг•ч/мл, например, от 1020 мкг•ч/мл до 1300 мкг•ч/мл, например, 1040 мкг•ч/мл до 1300 мкг•ч/мл, например, от 1060 мкг•ч/мл до 1300 мкг•ч/мл, например, от 1080 мкг•ч/мл до 1300 мкг•ч/мл, например, от 1100 мкг•ч/мл до 1300 мкг•ч/мл, например, от 1120 мкг•ч/мл до 1300 мкг•ч/мл, например, от 1140 мкг•ч/мл до 1300 мкг•ч/мл, например, от 1160 мкг•ч/мл до 1300 мкг•ч/мл, например, от 1180 мкг•ч/мл до 1300 мкг•ч/мл, например, от 1200 мкг•ч/мл до 1300 мкг•ч/мл, например, от 1220 мкг•ч/мл до 1300 мкг•ч/мл, например, от 1240 мкг•ч/мл до 1300 мкг•ч/мл, например, от 1260 мкг•ч/мл до 1300 мкг•ч/мл, или от 1280 мкг•ч/мл до 1300 мкг•ч/мл в организме субъекта. Вариант воплощения CLXXXII. Способ по варианту осуществления изобретения CLXXXI, где введение трофинетида приводит к  $AUC_{0-12, ss}$  от 755 мкг•ч/мл до 1300 мкг•ч/мл у субъекта.

**[0307]** Вариант осуществления изобретения CLXXXIII. Способ по варианту осуществления изобретения CLXXXII, где введение трофинетида приводит к  $AUC_{0-12, ss}$  от 780 мкг•ч/мл до 1300 мкг•ч/мл у субъекта.

**[0308]** Вариант осуществления изобретения CLXXXIV. Способ по варианту осуществления изобретения CLXXXI, где введение трофинетида приводит к  $AUC_{0-12, ss}$  от 790 мкг•ч/мл до 1300 мкг•ч/мл у субъекта.

**[0309]** Вариант осуществления изобретения CLXXXV. Трофинетид для применения по любому из вариантов осуществления XXXI-XLI или XLIV-LX, где введение трофинетида приводит к  $AUC_{0-12, ss}$  по меньшей мере 755 мкг•ч/мл у субъекта, например, от 755 мкг•ч/мл до 1300 мкг•ч/мл, например, от 780 мкг•ч/мл до 1300 мкг•ч/мл, например, от 790 мкг•ч/мл до 1300 мкг•ч/мл, например, от 800 мкг•ч/мл до 1300 мкг•ч/мл, например, от 820 мкг•ч/мл до 1300 мкг•ч/мл, например, от 840 мкг•ч/мл до 1300 мкг•ч/мл, например, от 860 мкг•ч/мл до 1300 мкг•ч/мл, например, от 880 мкг•ч/мл до 1300 мкг•ч/мл, например, от 900 мкг•ч/мл до 1300 мкг•ч/мл, например, от 920 мкг•ч/мл до 1300 мкг•ч/мл, например, от 940 мкг•ч/мл до 1300 мкг•ч/мл, например, от 960 мкг•ч/мл до 1300 мкг•ч/мл, например, от 980 мкг•ч/мл до 1300 мкг•ч/мл, например, от 1000 мкг•ч/мл до 1300 мкг•ч/мл, например, от 1020 мкг•ч/мл до 1300 мкг•ч/мл, например, 1040 мкг•ч/мл до 1300 мкг•ч/мл, например, от 1060 мкг•ч/мл до 1300 мкг•ч/мл, например, от 1080 мкг•ч/мл до 1300 мкг•ч/мл, например, от 1100 мкг•ч/мл до 1300 мкг•ч/мл, например, от 1120 мкг•ч/мл до 1300 мкг•ч/мл, например, от 1140 мкг•ч/мл до 1300 мкг•ч/мл, например, от 1160 мкг•ч/мл до 1300 мкг•ч/мл, например, от 1180 мкг•ч/мл

до 1300 мкг•ч/мл, например, от 1200 мкг•ч/мл до 1300 мкг•ч/мл, например, от 1220 мкг•ч/мл до 1300 мкг•ч/мл, например, от 1240 мкг•ч/мл до 1300 мкг•ч/мл, например, от 1260 мкг•ч/мл до 1300 мкг • ч/мл, или от 1280 мкг•ч/мл до 1300 мкг•ч/мл в организме субъекта.

**[0310]** Вариант осуществления изобретения CLXXXVI. Трофинетид для применения по варианту осуществления изобретения CLXXXV, где введение трофинетида приводит к  $AUC_{0-12, ss}$  от 755 мкг•ч/мл до 1300 мкг•ч/мл у субъекта.

**[0311]** Вариант осуществления изобретения CLXXXVII. Трофинетид для применения по варианту осуществления изобретения CLXXXVI, где введение трофинетида приводит к  $AUC_{0-12, ss}$  от 780 мкг•ч/мл до 1300 мкг•ч/мл у субъекта.

**[0312]** Вариант осуществления изобретения CLXXXVIII. Трофинетид для применения по варианту осуществления изобретения CLXXXV, где введение трофинетида приводит к  $AUC_{0-12, ss}$  от 790 мкг•ч/мл до 1300 мкг•ч/мл у субъекта.

**[0313]** Вариант осуществления изобретения CLXXXIX. Применение по любому из вариантов осуществления LXI-LXXI или LXXIV-XC, где введение трофинетида приводит к  $AUC_{0-12, ss}$  по меньшей мере 755 мкг•ч/мл у субъекта, например, от 755 мкг•ч/мл до 1300 мкг•ч/мл, например, от 780 мкг•ч/мл до 1300 мкг•ч/мл, например, от 790 мкг•ч/мл до 1300 мкг•ч/мл, например, от 800 мкг•ч/мл до 1300 мкг•ч/мл, например, от 820 мкг•ч/мл до 1300 мкг•ч/мл, например, от 840 мкг•ч/мл до 1300 мкг•ч/мл, например, от 860 мкг•ч/мл до 1300 мкг•ч/мл, например, от 880 мкг•ч/мл до 1300 мкг•ч/мл, например, от 900 мкг•ч/мл до 1300 мкг•ч/мл, например, от 920 мкг•ч/мл до 1300 мкг•ч/мл, например, от 940 мкг•ч/мл до 1300 мкг•ч/мл, например, от 960 мкг•ч/мл до 1300 мкг•ч/мл, например, от 980 мкг•ч/мл до 1300 мкг•ч/мл, например, от 1000 мкг•ч/мл до 1300 мкг•ч/мл, например, от 1020 мкг•ч/мл до 1300 мкг•ч/мл, например, 1040 мкг•ч/мл до 1300 мкг•ч/мл, например, от 1060 мкг•ч/мл до 1300 мкг•ч/мл, например, от 1080 мкг•ч/мл до 1300 мкг•ч/мл, например, от 1100 мкг•ч/мл до 1300 мкг•ч/мл, например, от 1120 мкг•ч/мл до 1300 мкг•ч/мл, например, от 1140 мкг • ч/мл до 1300 мкг•ч/мл, например, от 1160 мкг•ч/мл до 1300 мкг•ч/мл, например, от 1180 мкг•ч/мл до 1300 мкг•ч/мл, например, от 1200 мкг•ч/мл до 1300 мкг•ч/мл, например, от 1220 мкг•ч/мл до 1300 мкг•ч/мл, например, от 1240 мкг•ч/мл до 1300 мкг•ч/мл, например, от 1260 мкг•ч/мл до 1300 мкг • ч/мл, или от 1280 мкг•ч/мл до 1300 мкг•ч/мл в организме субъекта.

- [0314] Вариант осуществления изобретения СХС. Трофинетид для применения по варианту осуществления изобретения CLXXXIX, где введение трофинетида приводит к  $AUC_{0-12, ss}$  от 755 мкг•ч/мл до 1300 мкг•ч/мл у субъекта.
- [0315] Вариант осуществления изобретения СХСІ. Применение по варианту осуществления изобретения СХС, где введение трофинетида приводит к  $AUC_{0-12, ss}$  от 780 мкг•ч/мл до 1300 мкг•ч/мл у субъекта.
- [0316] Вариант осуществления изобретения СХСІІ. Применение по варианту осуществления изобретения СХСІ, где введение трофинетида приводит к  $AUC_{0-12, ss}$  от 790 мкг•ч/мл до 1300 мкг•ч/мл у субъекта.
- [0317] Вариант осуществления изобретения СХСІІІ. Способ по любому из вариантов осуществления ХСІ-ХСІV или СІІ-СХХ, где введение трофинетида приводит к  $AUC_{0-12, ss}$  по меньшей мере 755 мкг•ч/мл у субъекта, например, от 755 мкг•ч/мл до 1300 мкг•ч/мл, например, от 780 мкг•ч/мл до 1300 мкг•ч/мл, например, от 790 мкг•ч/мл до 1300 мкг•ч/мл, например, от 800 мкг•ч/мл до 1300 мкг•ч/мл, например, от 820 мкг•ч/мл до 1300 мкг•ч/мл, например, от 840 мкг•ч/мл до 1300 мкг•ч/мл, например, от 860 мкг•ч/мл до 1300 мкг•ч/мл, например, от 880 мкг•ч/мл до 1300 мкг•ч/мл, например, от 900 мкг•ч/мл до 1300 мкг•ч/мл, например, от 920 мкг•ч/мл до 1300 мкг•ч/мл, например, от 940 мкг•ч/мл до 1300 мкг•ч/мл, например, от 960 мкг•ч/мл до 1300 мкг•ч/мл, например, от 980 мкг•ч/мл до 1300 мкг•ч/мл, например, от 1000 мкг•ч/мл до 1300 мкг•ч/мл, например, от 1020 мкг•ч/мл до 1300 мкг•ч/мл, например, 1040 мкг•ч/мл до 1300 мкг•ч/мл, например, от 1060 мкг•ч/мл до 1300 мкг•ч/мл, например, от 1080 мкг•ч/мл до 1300 мкг•ч/мл, например, от 1100 мкг•ч/мл до 1300 мкг•ч/мл, например, от 1120 мкг•ч/мл до 1300 мкг•ч/мл, например, от 1140 мкг•ч/мл до 1300 мкг•ч/мл, например, от 1160 мкг•ч/мл до 1300 мкг•ч/мл, например, от 1180 мкг•ч/мл до 1300 мкг•ч/мл, например, от 1200 мкг•ч/мл до 1300 мкг•ч/мл, например, от 1220 мкг•ч/мл до 1300 мкг•ч/мл, например, от 1240 мкг•ч/мл до 1300 мкг•ч/мл, например, от 1260 мкг•ч/мл до 1300 мкг•ч/мл, или от 1280 мкг•ч/мл до 1300 мкг•ч/мл в организме субъекта.
- [0318] Вариант осуществления изобретения СХСІV. Трофинетид для применения по варианту осуществления изобретения СХСІІІ, где введение трофинетида приводит к  $AUC_{0-12, ss}$  от 755 мкг•ч/мл до 1300 мкг•ч/мл у субъекта.

- [0319]** Вариант осуществления изобретения СХСV. Трофинетид для применения по варианту осуществления изобретения СХСIV, где введение трофинетида приводит к  $AUC_{0-12, ss}$  от 780 мкг•ч/мл до 1300 мкг•ч/мл у субъекта.
- [0320]** Вариант осуществления изобретения СХСVI. Трофинетид для применения по варианту осуществления изобретения СХСV, где введение трофинетида приводит к  $AUC_{0-12, ss}$  от 790 мкг•ч/мл до 1300 мкг•ч/мл у субъекта.
- [0321]** Вариант осуществления изобретения СХСVII. Способ по любому из вариантов осуществления СХXI-СХХIX или СХХХII-CL, где введение трофинетида приводит к  $AUC_{0-12, ss}$  по меньшей мере 755 мкг•ч/мл у субъекта, например, от 755 мкг•ч/мл до 1300 мкг•ч/мл, например, от 780 мкг•ч/мл до 1300 мкг•ч/мл, например, от 790 мкг•ч/мл до 1300 мкг•ч/мл, например, от 800 мкг•ч/мл до 1300 мкг•ч/мл, например, от 820 мкг•ч/мл до 1300 мкг•ч/мл, например, от 840 мкг•ч/мл до 1300 мкг•ч/мл, например, от 860 мкг•ч/мл до 1300 мкг•ч/мл, например, от 880 мкг•ч/мл до 1300 мкг•ч/мл, например, от 900 мкг•ч/мл до 1300 мкг•ч/мл, например, от 920 мкг•ч/мл до 1300 мкг•ч/мл, например, от 940 мкг•ч/мл до 1300 мкг•ч/мл, например, от 960 мкг•ч/мл до 1300 мкг•ч/мл, например, от 980 мкг•ч/мл до 1300 мкг•ч/мл, например, от 1000 мкг•ч/мл до 1300 мкг•ч/мл, например, от 1020 мкг•ч/мл до 1300 мкг•ч/мл, например, 1040 мкг•ч/мл до 1300 мкг•ч/мл, например, от 1060 мкг•ч/мл до 1300 мкг•ч/мл, например, от 1080 мкг•ч/мл до 1300 мкг•ч/мл, например, от 1100 мкг•ч/мл до 1300 мкг•ч/мл, например, от 1120 мкг•ч/мл до 1300 мкг•ч/мл, например, от 1140 мкг•ч/мл до 1300 мкг•ч/мл, например, от 1160 мкг•ч/мл до 1300 мкг•ч/мл, например, от 1180 мкг•ч/мл до 1300 мкг•ч/мл, например, от 1200 мкг•ч/мл до 1300 мкг•ч/мл, например, от 1220 мкг•ч/мл до 1300 мкг•ч/мл, например, от 1240 мкг•ч/мл до 1300 мкг•ч/мл, например, от 1260 мкг•ч/мл до 1300 мкг•ч/мл, или от 1280 мкг•ч/мл до 1300 мкг•ч/мл в организме субъекта.
- [0322]** Вариант осуществления изобретения СХСVIII. Трофинетид для применения по варианту осуществления изобретения СХСVII, где введение трофинетида приводит к  $AUC_{0-12, ss}$  от 755 мкг•ч/мл до 1300 мкг•ч/мл у субъекта.
- [0323]** Вариант осуществления изобретения СХСIX. Трофинетид для применения по варианту осуществления изобретения СХСVIII, где введение трофинетида приводит к  $AUC_{0-12, ss}$  от 780 мкг•ч/мл до 1300 мкг•ч/мл у субъекта.

- [0324]** Вариант осуществления изобретения СС. Трофинетид для применения по варианту осуществления изобретения СХСІХ, где введение трофинетида приводит к  $AUC_{0-12, ss}$  от 790 мкг•ч/мл до 1300 мкг•ч/мл у субъекта.
- [0325]** Вариант осуществления изобретения ССІ. Применение по любому из вариантов осуществления изобретения СІІ-СІХ или СІХІІ-СІХХХ, где введение трофинетида приводит к  $AUC_{0-12, ss}$  по меньшей мере 755 мкг•ч/мл у субъекта, например, от 755 мкг•ч/мл до 1300 мкг•ч/мл, например, от 780 мкг•ч/мл до 1300 мкг•ч/мл, например, от 790 мкг•ч/мл до 1300 мкг•ч/мл, например, от 800 мкг•ч/мл до 1300 мкг•ч/мл, например, от 820 мкг•ч/мл до 1300 мкг•ч/мл, например, от 840 мкг•ч/мл до 1300 мкг•ч/мл, например, от 860 мкг•ч/мл до 1300 мкг•ч/мл, например, от 880 мкг•ч/мл до 1300 мкг•ч/мл, например, от 900 мкг•ч/мл до 1300 мкг•ч/мл, например, от 920 мкг•ч/мл до 1300 мкг•ч/мл, например, от 940 мкг•ч/мл до 1300 мкг•ч/мл, например, от 960 мкг•ч/мл до 1300 мкг•ч/мл, например, от 980 мкг•ч/мл до 1300 мкг•ч/мл, например, от 1000 мкг•ч/мл до 1300 мкг•ч/мл, например, от 1020 мкг•ч/мл до 1300 мкг•ч/мл, например, 1040 мкг•ч/мл до 1300 мкг•ч/мл, например, от 1060 мкг•ч/мл до 1300 мкг•ч/мл, например, от 1080 мкг•ч/мл до 1300 мкг•ч/мл, например, от 1100 мкг•ч/мл до 1300 мкг•ч/мл, например, от 1120 мкг•ч/мл до 1300 мкг•ч/мл, например, от 1140 мкг•ч/мл до 1300 мкг•ч/мл, например, от 1160 мкг•ч/мл до 1300 мкг•ч/мл, например, от 1180 мкг•ч/мл до 1300 мкг•ч/мл, например, от 1200 мкг•ч/мл до 1300 мкг•ч/мл, например, от 1220 мкг•ч/мл до 1300 мкг•ч/мл, например, от 1240 мкг•ч/мл до 1300 мкг•ч/мл, например, от 1260 мкг•ч/мл до 1300 мкг•ч/мл, или от 1280 мкг•ч/мл до 1300 мкг•ч/мл в организме субъекта.
- [0326]** Вариант осуществления изобретения ССІІ. Применение по варианту осуществления изобретения ССІ, где введение трофинетида приводит к  $AUC_{0-12, ss}$  от 755 мкг•ч/мл до 1300 мкг•ч/мл у субъекта.
- [0327]** Вариант осуществления изобретения ССІІІ. Применение по варианту осуществления изобретения ССІІ, где введение трофинетида приводит к  $AUC_{0-12, ss}$  от 780 мкг•ч/мл до 1300 мкг•ч/мл у субъекта.
- [0328]** Вариант осуществления изобретения ССІІІІ. Применение по варианту осуществления изобретения ССІІІ, где введение трофинетида приводит к  $AUC_{0-12, ss}$  от 790 мкг•ч/мл до 1300 мкг•ч/мл у субъекта.

**[0329]** Вариант осуществления изобретения CCV. Способ по любому из вариантов осуществления I-XIII, XVI-XXX или CLXXXI-CLXXXIV, где введение трофинетида субъекту приводит к  $C_{\max, ss}$  по меньшей мере 100 мкг/мл у субъекта, например, от 100 мкг/мл до 300 мкг/мл, например, от 110 мкг/мл до 300 мкг/мл, например, от 120 мкг/мл до 300 мкг/мл, например, от 130 мкг/мл до 300 мкг/мл, например, от 140 мкг/мл до 300 мкг/мл, например, от 150 мкг/мл до 300 мкг/мл, например, от 160 мкг/мл до 300 мкг/мл, например, от 170 мкг/мл до 300 мкг/мл, например, от 180 мкг/мл до 300 мкг/мл, например, от 190 мкг/мл до 300 мкг/мл, например, от 200 мкг/мл до 300 мкг/мл, например, от 210 мкг/мл до 300 мкг/мл, например, от 220 мкг/мл до 300 мкг/мл, например, от 230 мкг/мл до 300 мкг/мл, например, от 240 мкг/мл до 300 мкг/мл, например, от 250 мкг/мл до 300 мкг/мл, например, от 260 мкг/мл до 300 мкг/мл, например, от 270 мкг/мл до 300 мкг/мл, например, от 280 мкг/мл до 300 мкг/мл или от 290 мкг/мл до 300 мкг/мл, у субъекта.

**[0330]** Вариант осуществления изобретения CCVI. Трофинетид для применения согласно любому из вариантов осуществления XXXI-XLIII, XLVI-LX или CLXXXV-CLXXXVIII, где введение трофинетида субъекту приводит к  $C_{\max, ss}$  по меньшей мере 100 мкг/мл у субъекта, например, от 100 мкг/мл до 300 мкг/мл, например, от 110 мкг/мл до 300 мкг/мл, например, от 120 мкг/мл до 300 мкг/мл, например, от 130 мкг/мл до 300 мкг/мл, например, от 140 мкг/мл до 300 мкг/мл, например, от 150 мкг/мл до 300 мкг/мл мкг/мл, например, от 160 мкг/мл до 300 мкг/мл, например, от 170 мкг/мл до 300 мкг/мл, например, от 180 мкг/мл до 300 мкг/мл, например, от 190 мкг/мл до 300 мкг/мл, например, от 200 мкг/мл до 300 мкг/мл, например, от 210 мкг/мл до 300 мкг/мл, например, от 220 мкг/мл до 300 мкг/мл, например, от 230 мкг/мл до 300 мкг/мл, например, от 240 мкг/мл до 300 мкг/мл, например, от 250 мкг/мл до 300 мкг/мл, например, от 260 мкг/мл до 300 мкг/мл, например, от 270 мкг/мл до 300 мкг/мл, например, от 280 мкг/мл до 300 мкг/мл или от 290 мкг/мл до 300 мкг/мл, у субъекта

**[0331]** Вариант осуществления CCVII. Применение по любому из вариантов осуществления LXI-LXXIII, LXXVI-XC, или CLXXXIX-CXCI, где введение трофинетида субъекту приводит к  $C_{\max, ss}$  по меньшей мере 100 мкг/мл у субъекта, например, от 100 мкг/мл до 300 мкг/мл, например, от 110 мкг/мл до 300 мкг/мл, например, от 120 мкг/мл до 300 мкг/мл, например, от 130 мкг/мл до 300 мкг/мл, например, от 140 мкг/мл до 300 мкг/мл,

например, от 150 мкг/мл до 300 мкг/мл, например, от 160 мкг/мл до 300 мкг/мл, например, от 170 мкг/мл до 300 мкг/мл, например, от 180 мкг/мл до 300 мкг/мл, например, от 190 мкг/мл до 300 мкг/мл, например, от 200 мкг/мл до 300 мкг/мл, например, от 210 мкг/мл до 300 мкг/мл, например, от 220 мкг/мл до 300 мкг/мл, например, от 230 мкг/мл до 300 мкг/мл, например, от 240 мкг/мл до 300 мкг/мл, например, от 250 мкг/мл до 300 мкг/мл, например, от 260 мкг/мл до 300 мкг/мл, например, от 270 мкг/мл до 300 мкг/мл, например, от 280 мкг/мл до 300 мкг/мл или от 290 мкг/мл до 300 мкг/мл, у субъекта.

**[0332]** Вариант осуществления ССVIII. Способ по любому из вариантов осуществления ХСI-СI, СIV-СXX, или СХСIII-СХСVI, где введение трофинетида субъекту приводит к  $C_{\max, ss}$  по меньшей мере 100 мкг/мл у субъекта, например, от 100 мкг/мл до 300 мкг/мл, например, от 110 мкг/мл до 300 мкг/мл, например, от 120 мкг/мл до 300 мкг/мл, например, от 130 мкг/мл до 300 мкг/мл, например, от 140 мкг/мл до 300 мкг/мл, например, от 150 мкг/мл до 300 мкг/мл, например, от 160 мкг/мл до 300 мкг/мл, например, от 170 мкг/мл до 300 мкг/мл, например, от 180 мкг/мл до 300 мкг/мл, например, от 190 мкг/мл до 300 мкг/мл, например, от 200 мкг/мл до 300 мкг/мл, например, от 210 мкг/мл до 300 мкг/мл, например, от 220 мкг/мл до 300 мкг/мл, например, от 230 мкг/мл до 300 мкг/мл, например, от 240 мкг/мл до 300 мкг/мл, например, от 250 мкг/мл до 300 мкг/мл, например, от 260 мкг/мл до 300 мкг/мл, например, от 270 мкг/мл до 300 мкг/мл, например, от 280 мкг/мл до 300 мкг/мл или от 290 мкг/мл до 300 мкг/мл, у субъекта.

**[0333]** Вариант осуществления изобретения ССIX. Трофинетид для применения согласно любому из вариантов осуществления СХХI-СХХXI, СХХХIV-СL или СХСVII-СС, где введение трофинетида субъекту приводит к  $C_{\max, ss}$  по меньшей мере 100 мкг/мл у субъекта, например, от 100 мкг/мл до 300 мкг/мл, например, от 110 мкг/мл до 300 мкг/мл, например, от 120 мкг/мл до 300 мкг/мл, например, от 130 мкг/мл до 300 мкг/мл, например, от 140 мкг/мл до 300 мкг/мл, например, от 150 мкг/мл до 300 мкг/мл мкг/мл, например, от 160 мкг/мл до 300 мкг/мл, например, от 170 мкг/мл до 300 мкг/мл, например, от 180 мкг/мл до 300 мкг/мл, например, от 190 мкг/мл до 300 мкг/мл, например, от 200 мкг/мл до 300 мкг/мл, например, от 210 мкг/мл до 300 мкг/мл, например, от 220 мкг/мл до 300 мкг/мл, например, от 230 мкг/мл до 300 мкг/мл, например, от 240 мкг/мл до 300 мкг/мл, например, от 250 мкг/мл до 300 мкг/мл, например, от 260 мкг/мл до 300 мкг/мл, например, от 270

мкг/мл до 300 мкг/мл, например, от 280 мкг/мл до 300 мкг/мл или от 290 мкг/мл до 300 мкг/мл, у субъекта

**[0334]** Вариант осуществления изобретения ССХ. Применение по любому из вариантов осуществления CLI-CLXI, CLXIV-CLXXX или CCI-CCIV, где введение трофинетида субъекту приводит к  $C_{max, ss}$  по меньшей мере 100 мкг/мл у субъекта, например, от 100 мкг/мл до 300 мкг/мл, например, от 110 мкг/мл до 300 мкг/мл, например, от 120 мкг/мл до 300 мкг/мл, например, от 130 мкг/мл до 300 мкг/мл, например, от 140 мкг/мл до 300 мкг/мл, например, от 150 мкг/мл до 300 мкг/мл, например, от 160 мкг/мл до 300 мкг/мл, например, от 170 мкг/мл до 300 мкг/мл, например, от 180 мкг/мл до 300 мкг/мл, например, от 190 мкг/мл до 300 мкг/мл, например, от 200 мкг/мл до 300 мкг/мл, например, от 210 мкг/мл до 300 мкг/мл, например, от 220 мкг/мл до 300 мкг/мл, например, от 230 мкг/мл до 300 мкг/мл, например, от 240 мкг/мл до 300 мкг/мл, например, от 250 мкг/мл до 300 мкг/мл, например, от 260 мкг/мл до 300 мкг/мл, например, от 270 мкг/мл до 300 мкг/мл, например, от 280 мкг/мл до 300 мкг/мл или от 290 мкг/мл до 300 мкг/мл, у субъекта.

**[0335]** Также предложены следующие варианты осуществления изобретения.

**[0336]** Вариант осуществления изобретения 1. Способ лечения синдрома Ретта у субъекта, нуждающегося в этом, включающий введение субъекту суточного количества трофинетида, которое обеспечивает  $AUC_{0-12, ss}$  от около 755 мкг•ч/мл до около 1300 мкг•ч/мл, например, от 755 мкг•ч/мл до 1300 мкг•ч/мл, у субъекта.

**[0337]** Вариант осуществления изобретения 2. Способ по варианту осуществления изобретения 1, включающий введение субъекту суточного количества трофинетида, которое обеспечивает  $AUC_{0-12, ss}$  от около 800 мкг•ч/мл до около 1000 мкг•ч/мл, например, от 800 мкг•ч/мл до 1000 мкг•ч/мл, у субъекта.

**[0338]** Вариант осуществления изобретения 3. Способ лечения синдрома Ретта у субъекта, нуждающегося в этом, включающий введение субъекту суточного количества трофинетида, которое обеспечивает  $AUC_{0-12, ss}$  по меньшей мере около 755 мкг•ч/мл, по меньшей мере около 780 мкг•ч/мл, по меньшей мере около 790 мкг•ч/мл, по меньшей мере около 800 мкг•ч/мл, по меньшей мере около 820 мкг•ч/мл, по меньшей мере около 840 мкг•ч/мл, по меньшей мере около 860 мкг•ч/мл, по меньшей мере около 880 мкг•ч/мл, по меньшей мере около 900 мкг•ч/мл, по меньшей мере около 920 мкг•ч/мл, по меньшей мере

около 940 мкг•ч/мл, по меньшей мере около 960 мкг•ч/мл, по меньшей мере около 980 мкг•ч/мл, по меньшей мере около 1000 мкг•ч/мл, по меньшей мере около 1020 мкг•ч/мл, по меньшей мере около 1040 мкг•ч/мл, по меньшей мере около 1060 мкг•ч/мл, по меньшей мере около 1080 мкг•ч/мл, по меньшей мере около 1100 мкг•ч/мл, по меньшей мере около 1120 мкг•ч/мл, по меньшей мере около 1140 мкг•ч/мл, по меньшей мере около 1160 мкг•ч/мл, по меньшей мере около 1180 мкг•ч/мл, по меньшей мере около 1200 мкг•ч/мл, по меньшей мере около 1220 мкг•ч/мл, по меньшей мере около 1240 мкг•ч/мл, по меньшей мере около 1260 мкг•ч/мл или по меньшей мере около 1280 мкг•ч/мл у субъекта.

**[0339]** Вариант осуществления изобретения 4. Способ по любому из вариантов осуществления изобретения 1-3, где субъект имеет массу от около 12 кг до около 20 кг.

**[0340]** Вариант осуществления изобретения 5. Способ по любому из вариантов осуществления изобретения 1-4, где суточное количество трофинетида составляет около 12 г.

**[0341]** Вариант осуществления изобретения 6. Способ по любому из вариантов осуществления изобретения 1-3, где субъект имеет массу от около 20,1 кг до около 35 кг.

**[0342]** Вариант осуществления изобретения 7. Способ по любому из вариантов осуществления изобретения 1, 2, 3 или 6, где суточное количество трофинетида составляет около 16 г.

**[0343]** Вариант осуществления изобретения 8. Способ по любому из вариантов осуществления изобретения 1-3, где субъект имеет массу от около 35,1 кг до около 50 кг.

**[0344]** Вариант осуществления изобретения 9. Способ по любому из вариантов осуществления изобретения 1, 2, 3 или 8, где суточное количество трофинетида составляет около 20 г.

**[0345]** Вариант осуществления изобретения 10. Способ по любому из вариантов осуществления изобретения 1-3, где субъект имеет массу от около 50,1 кг до около 100 кг.

**[0346]** Вариант осуществления изобретения 11. Способ по любому из вариантов осуществления изобретения 1, 2, 3 или 10, где суточное количество трофинетида составляет около 24 г.

- [0347] Вариант осуществления изобретения 12. Способ по любому из вариантов осуществления изобретения 1-11, где трофинетид вводят субъекту в виде разовой суточной дозы.
- [0348] Вариант осуществления изобретения 13. Способ по любому из вариантов осуществления изобретения 1-11, где трофинетид вводят субъекту в виде многократных доз в сутки, сумма которых составляет суточное количество.
- [0349] Вариант осуществления изобретения 14. Способ по варианту осуществления изобретения 13, где трофинетид вводят субъекту в виде двух доз в сутки, сумма которых составляет суточное количество.
- [0350] Вариант осуществления изобретения 15. Способ по любому из вариантов осуществления изобретения 1-14, где трофинетид вводят в виде фармацевтической композиции, содержащей трофинетид и фармацевтически приемлемый носитель.
- [0351] Вариант осуществления изобретения 16. Способ по варианту осуществления изобретения 15, где фармацевтически приемлемый носитель содержит воду.
- [0352] Вариант осуществления изобретения 17. Способ по варианту осуществления изобретения 16, где фармацевтическая композиция представляет собой раствор.
- [0353] Вариант осуществления изобретения 18. Способ по варианту осуществления изобретения 17, где концентрация трофинетида составляет около 0,05 г/мл – 0,7 г/мл в растворе.
- [0354] Вариант осуществления изобретения 19. Способ по варианту осуществления изобретения 18, где концентрация трофинетида составляет около 0,2 г/мл в растворе.
- [0355] Вариант осуществления изобретения 20. Способ по любому из вариантов осуществления изобретения 1-19, где трофинетид вводят субъекту перорально.
- [0356] Вариант осуществления изобретения 21. Способ по любому из вариантов осуществления изобретения 1-20, где субъект представляет собой человека.
- [0357] Вариант осуществления изобретения 22. Способ по варианту осуществления изобретения 21, где субъект представляет собой субъект женского пола.
- [0358] Вариант осуществления изобретения 23. Способ по любому из вариантов осуществления изобретения 1-22, где возраст субъекта составляет от около 18 месяцев до около 20 лет.

- [0359] Вариант осуществления изобретения 24. Способ по любому из вариантов осуществления изобретения 1-23, где субъект имеет мутацию МЕСР2.
- [0360] Вариант осуществления изобретения 25. Способ по любому из вариантов осуществления изобретения 1-22, где синдром Ретта представляет собой атипичный синдром Ретта.
- [0361] Вариант осуществления изобретения 26. Способ по любому из вариантов осуществления изобретения 1-24, где синдром Ретта представляет собой классический/типичный синдром Ретта.
- [0362] Вариант осуществления изобретения 27. Трофинетид для применения при лечении синдрома Ретта у субъекта, причем трофинетид следует вводить субъекту в суточном количестве, которое обеспечивает  $AUC_{0-12, ss}$  от около 755 мкг•ч/мл до около 1300 мкг•ч/мл.
- [0363] Вариант осуществления изобретения 28. Трофинетид для применения по варианту осуществления изобретения 27, где трофинетид следует вводить субъекту в суточном количестве трофинетида, которое обеспечивает  $AUC_{0-12, ss}$  от около 800 мкг•ч/мл до около 1000 мкг•ч/мл.
- [0364] Вариант осуществления изобретения 29. Трофинетид для применения при лечении синдрома Ретта у субъекта, причем трофинетид следует вводить субъекту в суточном количестве, которое обеспечивает  $AUC_{0-12, ss}$  по меньшей мере около 755 мкг•ч/мл, по меньшей мере около 780 мкг•ч/мл, по меньшей мере около 790 мкг•ч/мл, по меньшей мере около 800 мкг•ч/мл, по меньшей мере около 820 мкг•ч/мл, по меньшей мере около 840 мкг•ч/мл, по меньшей мере около 860 мкг•ч/мл, по меньшей мере около 880 мкг•ч/мл, по меньшей мере около 900 мкг•ч/мл, по меньшей мере около 920 мкг•ч/мл, по меньшей мере около 940 мкг•ч/мл, по меньшей мере около 960 мкг•ч/мл, по меньшей мере около 980 мкг•ч/мл, по меньшей мере около 1000 мкг•ч/мл, по меньшей мере около 1020 мкг•ч/мл, по меньшей мере около 1040 мкг•ч/мл, по меньшей мере около 1060 мкг•ч/мл, по меньшей мере около 1080 мкг•ч/мл, по меньшей мере около 1100 мкг•ч/мл, по меньшей мере около 1120 мкг•ч/мл, по меньшей мере около 1140 мкг•ч/мл, по меньшей мере около 1160 мкг•ч/мл, по меньшей мере около 1180 мкг•ч/мл, по меньшей мере около 1200 мкг•ч/мл, по

меньшей мере около 1220 мкг•ч/мл, по меньшей мере около 1240 мкг•ч/мл, по меньшей мере около 1260 мкг•ч/мл или по меньшей мере около 1280 мкг•ч/мл у субъекта.

- [0365]** Вариант осуществления изобретения 30. Трофинетид для применения по любому из вариантов осуществления 27-29, где субъект имеет массу от около 12 кг до около 20 кг.
- [0366]** Вариант осуществления изобретения 31. Трофинетид для применения по любому из вариантов осуществления 27-30, причем суточное количество трофинетида составляет около 12 г.
- [0367]** Вариант осуществления изобретения 32. Трофинетид для применения по любому из вариантов осуществления 27-29, причем субъект имеет массу от около 20,1 кг до около 35 кг.
- [0368]** Вариант осуществления изобретения 33. Трофинетид для применения по любому из вариантов осуществления 27-29 или 32, причем суточное количество трофинетида составляет около 16 г.
- [0369]** Вариант осуществления изобретения 34. Трофинетид для применения по любому из вариантов осуществления 27-29, причем субъект имеет массу от около 35,1 кг до около 50 кг.
- [0370]** Вариант осуществления изобретения 35. Трофинетид для применения по любому из вариантов осуществления 27-29 или 34, причем суточное количество трофинетида составляет около 20 г.
- [0371]** Вариант осуществления изобретения 36. Трофинетид для применения по любому из вариантов осуществления 27-29, причем субъект имеет массу от около 50,1 кг до около 100 кг.
- [0372]** Вариант осуществления изобретения 37. Трофинетид для применения по любому из вариантов осуществления 27-29 или 36, причем суточное количество трофинетида составляет около 24 г.
- [0373]** Вариант осуществления изобретения 38. Трофинетид для применения согласно любому из вариантов осуществления 27-37, причем трофинетид следует вводить субъекту в виде разовой суточной дозы.

- [0374]** Вариант осуществления изобретения 39. Трофинетид для применения по любому из вариантов осуществления 27-37, причем трофинетид следует вводить субъекту в виде многократных доз в сутки, сумма которых составляет суточное количество.
- [0375]** Вариант осуществления изобретения 40. Трофинетид для применения по варианту осуществления изобретения 39, причем трофинетид следует вводить субъекту в виде двух доз в сутки, сумма которых составляет суточное количество.
- [0376]** Вариант осуществления изобретения 41. Трофинетид для применения по любому из вариантов осуществления изобретения 27-40, причем трофинетид следует вводить в виде фармацевтической композиции, содержащей трофинетид и фармацевтически приемлемый носитель.
- [0377]** Вариант осуществления изобретения 42. Трофинетид для применения по варианту осуществления изобретения 41, причем фармацевтически приемлемый носитель содержит воду.
- [0378]** Вариант осуществления изобретения 43. Трофинетид для применения по варианту осуществления изобретения 42, причем фармацевтическая композиция представляет собой раствор.
- [0379]** Вариант осуществления изобретения 44. Трофинетид для применения по варианту осуществления изобретения 43, причем концентрация трофинетида составляет около 0,05 г/мл – 0,7 г/мл в растворе.
- [0380]** Вариант осуществления изобретения 45. Трофинетид для применения по варианту осуществления изобретения 44, причем концентрация трофинетида составляет около 0,2 г/мл в растворе.
- [0381]** Вариант осуществления изобретения 46. Трофинетид для применения по любому из вариантов осуществления 27-45, где трофинетид следует вводить субъекту перорально.
- [0382]** Вариант осуществления изобретения 47. Трофинетид для применения по любому из вариантов осуществления 27-46, причем субъект является человеком.
- [0383]** Вариант осуществления изобретения 48. Трофинетид для применения по варианту осуществления изобретения 47, где субъект представляет собой субъект женского пола.

- [0384] Вариант осуществления изобретения 49. Трофинетид для применения по любому из вариантов осуществления 27-48, причем возраст субъекта составляет от около 18 месяцев до около 20 лет.
- [0385] Вариант осуществления изобретения 50. Трофинетид для применения согласно любому из вариантов осуществления 27-49, где субъект имеет мутацию МЕСР2.
- [0386] Вариант осуществления изобретения 51. Трофинетид для применения по любому из вариантов осуществления 27-50, где синдром Ретта представляет собой атипичный синдром Ретта.
- [0387] Вариант осуществления изобретения 52. Трофинетид для применения по любому из вариантов осуществления 27-50, где синдром Ретта представляет собой классический/типичный синдром Ретта.
- [0388] Вариант осуществления изобретения 53. Применение трофинетида для изготовления лекарственного средства для лечения синдрома Ретта у субъекта, причем трофинетид следует вводить субъекту в суточном количестве, которое обеспечивает  $AUC_{0-12, ss}$  от около 755 мкг•ч/мл до около 1300 мкг•ч/мл.
- [0389] Вариант осуществления изобретения 54. Применение по варианту осуществления изобретения 53, включающее введение субъекту суточного количества трофинетида, которое обеспечивает  $AUC_{0-12, ss}$  от около 800 мкг•ч/мл до около 1000 мкг•ч/мл.
- [0390] Вариант осуществления изобретения 55. Применение трофинетида для изготовления лекарственного средства для лечения синдрома Ретта у субъекта, где трофинетид следует вводить субъекту в суточном количестве, которое обеспечивает  $AUC_{0-12, ss}$  по меньшей мере около 755 мкг•ч/мл, по меньшей мере около 780 мкг•ч/мл, по меньшей мере около 790 мкг•ч/мл, по меньшей мере около 800 мкг•ч/мл, по меньшей мере около 820 мкг•ч/мл, по меньшей мере около 840 мкг•ч/мл, по меньшей мере около 860 мкг•ч/мл, по меньшей мере около 880 мкг•ч/мл, по меньшей мере около 900 мкг•ч/мл, по меньшей мере около 920 мкг•ч/мл, по меньшей мере около 940 мкг•ч/мл, по меньшей мере около 960 мкг•ч/мл, по меньшей мере около 980 мкг•ч/мл, по меньшей мере около 1000 мкг•ч/мл, по меньшей мере около 1020 мкг•ч/мл, по меньшей мере около 1040 мкг•ч/мл, по меньшей мере около 1060 мкг•ч/мл, по меньшей мере около 1080 мкг•ч/мл, по меньшей мере около

1100 мкг•ч/мл, по меньшей мере около 1120 мкг•ч/мл, по меньшей мере около 1140 мкг•ч/мл, по меньшей мере около 1160 мкг•ч/мл, по меньшей мере около 1180 мкг•ч/мл, по меньшей мере около 1200 мкг•ч/мл, по меньшей мере около 1220 мкг•ч/мл, по меньшей мере около 1240 мкг•ч/мл, по меньшей мере около 1260 мкг•ч/мл или по меньшей мере около 1280 мкг•ч/мл у субъекта.

- [0391]** Вариант осуществления изобретения 56. Применение по любому из вариантов осуществления 53-55, где субъект имеет массу от около 12 кг до около 20 кг.
- [0392]** Вариант осуществления изобретения 57. Применение по любому из вариантов осуществления 53-56, где суточное количество трофинетида составляет около 12 г.
- [0393]** Вариант осуществления изобретения 58. Применение по любому из вариантов осуществления 53-55, где субъект имеет массу от около 20,1 кг до около 35 кг.
- [0394]** Вариант осуществления изобретения 59. Применение по любому из вариантов осуществления 53-55 или 58, где суточное количество трофинетида составляет около 16 г.
- [0395]** Вариант осуществления изобретения 60. Применение по любому из вариантов осуществления 53-55, где субъект имеет массу от около 35,1 кг до около 50 кг.
- [0396]** Вариант осуществления изобретения 61. Применение по любому из вариантов осуществления 53-55 или 60, где суточное количество трофинетида составляет около 20 г.
- [0397]** Вариант осуществления изобретения 62. Применение по любому из вариантов осуществления 53-55, где субъект имеет массу от около 50,1 кг до около 100 кг.
- [0398]** Вариант осуществления изобретения 63. Применение по любому из вариантов осуществления 53-55 или 62, где суточное количество трофинетида составляет около 24 г.
- [0399]** Вариант осуществления изобретения 64. Применение согласно любому из вариантов осуществления 53-63, причем трофинетид следует вводить субъекту в виде разовой суточной дозы.
- [0400]** Вариант осуществления изобретения 65. Применение по любому из вариантов осуществления изобретения 53-63, где трофинетид следует вводить субъекту в виде многократных доз в сутки, сумма которых составляет суточное количество.
- [0401]** Вариант осуществления изобретения 66. Применение по варианту осуществления изобретения 65, где трофинетид следует вводить субъекту в виде двух доз в сутки, сумма которых составляет суточное количество.

- [0402] Вариант осуществления изобретения 67. Применение по любому из вариантов осуществления изобретения 53-66, где трофинетид следует вводить в виде фармацевтической композиции, содержащей трофинетид и фармацевтически приемлемый носитель.
- [0403] Вариант осуществления изобретения 68. Применение по варианту осуществления изобретения 67, где фармацевтически приемлемый носитель содержит воду.
- [0404] Вариант осуществления изобретения 69. Применение по варианту осуществления изобретения 68, где фармацевтическая композиция представляет собой раствор.
- [0405] Вариант осуществления изобретения 70. Применение по варианту осуществления изобретения 69, где концентрация трофинетида составляет около 0,05 г/мл – 0,7 г/мл в растворе.
- [0406] Вариант осуществления изобретения 71. Применение по варианту осуществления изобретения 70, где концентрация трофинетида составляет около 0,2 г/мл в растворе.
- [0407] Вариант осуществления изобретения 72. Применение по любому из вариантов осуществления 53-71, где трофинетид следует вводить субъекту перорально.
- [0408] Вариант осуществления изобретения 73. Применение по любому из вариантов осуществления изобретения 53-72, где субъект является человеком.
- [0409] Вариант осуществления изобретения 74. Применение по варианту осуществления изобретения 73, где субъект представляет собой субъект женского пола.
- [0410] Вариант осуществления изобретения 75. Применение по любому из вариантов осуществления 53-74, причем возраст субъекта составляет от около 18 месяцев до около 20 лет.
- [0411] Вариант осуществления изобретения 76. Применение по любому из вариантов осуществления изобретения 53-75, где субъект имеет мутацию МЕСР2.
- [0412] Вариант осуществления изобретения 77. Применение по любому из вариантов осуществления изобретения 53-76, где синдром Ретта представляет собой атипичный синдром Ретта.

- [0413] Вариант осуществления изобретения 78. Применение по любому из вариантов осуществления изобретения 53-76, где синдром Ретта представляет собой классический/типичный синдром Ретта.
- [0414] Вариант осуществления изобретения 79. Способ по любому из вариантов осуществления 3-26, где введение трофинетида приводит к  $AUC_{0-12, ss}$  по меньшей мере 755 мкг•ч/мл у субъекта, например, от 755 мкг•ч/мл до 1300 мкг•ч/мл, например, от 780 мкг•ч/мл до 1300 мкг•ч/мл, например, от 790 мкг•ч/мл до 1300 мкг•ч/мл, например, от 800 мкг•ч/мл до 1300 мкг•ч/мл, например, от 820 мкг•ч/мл до 1300 мкг•ч/мл, например, от 840 мкг•ч/мл до 1300 мкг•ч/мл, например, от 860 мкг•ч/мл до 1300 мкг•ч/мл, например, от 880 мкг•ч/мл до 1300 мкг•ч/мл, например, от 900 мкг•ч/мл до 1300 мкг•ч/мл, например, от 920 мкг•ч/мл до 1300 мкг•ч/мл, например, от 940 мкг•ч/мл до 1300 мкг•ч/мл, например, от 960 мкг•ч/мл до 1300 мкг•ч/мл, например, от 980 мкг•ч/мл до 1300 мкг•ч/мл, например, от 1000 мкг•ч/мл до 1300 мкг•ч/мл, например, от 1020 мкг•ч/мл до 1300 мкг•ч/мл, например, 1040 мкг•ч/мл до 1300 мкг•ч/мл, например, от 1060 мкг•ч/мл до 1300 мкг•ч/мл, например, от 1080 мкг•ч/мл до 1300 мкг•ч/мл, например, от 1100 мкг•ч/мл до 1300 мкг•ч/мл, например, от 1120 мкг•ч/мл до 1300 мкг•ч/мл, например, от 1140 мкг •ч/мл до 1300 мкг•ч/мл, например, от 1160 мкг•ч/мл до 1300 мкг•ч/мл, например, от 1180 мкг•ч/мл до 1300 мкг•ч/мл, например, от 1200 мкг•ч/мл до 1300 мкг•ч/мл, например, от 1220 мкг•ч/мл до 1300 мкг•ч/мл, например, от 1240 мкг•ч/мл до 1300 мкг•ч/мл, например, от 1260 мкг•ч/мл до 1300 мкг • ч/мл, или от 1280 мкг•ч/мл до 1300 мкг•ч/мл у субъекта.
- [0415] Вариант осуществления изобретения 80. Способ варианта осуществления изобретения 79, где введение трофинетида приводит к  $AUC_{0-12, ss}$  от 755 мкг•ч/мл до 1300 мкг•ч/мл у субъекта.
- [0416] Вариант осуществления изобретения 81. Способ по варианту осуществления изобретения 80, где введение трофинетида приводит к  $AUC_{0-12, ss}$  от 780 мкг•ч/мл до 1300 мкг•ч/мл у субъекта.
- [0417] Вариант осуществления изобретения 82. Способ по варианту осуществления изобретения 81, где введение трофинетида приводит к  $AUC_{0-12, ss}$  от 790 мкг•ч/мл до 1300 мкг•ч/мл у субъекта.

**[0418]** Вариант осуществления изобретения 83. Трофинетид для применения по любому из вариантов осуществления 29-52, где введение трофинетида приводит к  $AUC_{0-12, ss}$  по меньшей мере 755 мкг•ч/мл у субъекта, например, от 755 мкг•ч/мл до 1300 мкг•ч/мл, например, от 780 мкг•ч/мл до 1300 мкг•ч/мл, например, от 790 мкг•ч/мл до 1300 мкг•ч/мл, например, от 800 мкг•ч/мл до 1300 мкг•ч/мл, например, от 820 мкг•ч/мл до 1300 мкг•ч/мл, например, от 840 мкг•ч/мл до 1300 мкг•ч/мл, например, от 860 мкг•ч/мл до 1300 мкг•ч/мл, например, от 880 мкг•ч/мл до 1300 мкг•ч/мл, например, от 900 мкг•ч/мл до 1300 мкг•ч/мл, например, от 920 мкг•ч/мл до 1300 мкг•ч/мл, например, от 940 мкг•ч/мл до 1300 мкг•ч/мл, например, от 960 мкг•ч/мл до 1300 мкг•ч/мл, например, от 980 мкг•ч/мл до 1300 мкг•ч/мл, например, от 1000 мкг•ч/мл до 1300 мкг•ч/мл, например, от 1020 мкг•ч/мл до 1300 мкг•ч/мл, например, от 1040 мкг•ч/мл до 1300 мкг•ч/мл, например, от 1060 мкг•ч/мл до 1300 мкг•ч/мл, например, от 1080 мкг•ч/мл до 1300 мкг•ч/мл, например, от 1100 мкг•ч/мл до 1300 мкг•ч/мл, например, от 1120 мкг•ч/мл до 1300 мкг•ч/мл, например, от 1140 мкг•ч/мл до 1300 мкг•ч/мл, например, от 1160 мкг•ч/мл до 1300 мкг•ч/мл, например, от 1180 мкг•ч/мл до 1300 мкг•ч/мл, например, от 1200 мкг•ч/мл до 1300 мкг•ч/мл, например, от 1220 мкг•ч/мл до 1300 мкг•ч/мл, например, от 1240 мкг•ч/мл до 1300 мкг•ч/мл, например, от 1260 мкг•ч/мл до 1300 мкг•ч/мл, или от 1280 мкг•ч/мл до 1300 мкг•ч/мл у субъекта.

**[0419]** Вариант осуществления изобретения 84. Трофинетид для применения по варианту осуществления изобретения 83, где введение трофинетида приводит к  $AUC_{0-12, ss}$  от 755 мкг•ч/мл до 1300 мкг•ч/мл у субъекта.

**[0420]** Вариант осуществления изобретения 85. Трофинетид для применения по варианту осуществления изобретения 84, где введение трофинетида приводит к  $AUC_{0-12, ss}$  от 780 мкг•ч/мл до 1300 мкг•ч/мл у субъекта.

**[0421]** Вариант осуществления изобретения 86. Трофинетид для применения по варианту осуществления изобретения 85, где введение трофинетида приводит к  $AUC_{0-12, ss}$  от 790 мкг•ч/мл до 1300 мкг•ч/мл у субъекта.

**[0422]** Вариант осуществления изобретения 87. Применение по любому из вариантов осуществления 55-78, где введение трофинетида приводит к  $AUC_{0-12, ss}$  по меньшей мере 755 мкг•ч/мл у субъекта, например, от 755 мкг•ч/мл до 1300 мкг•ч/мл, например, от 780 мкг•ч/мл до 1300 мкг•ч/мл, например, от 790 мкг•ч/мл до 1300 мкг•ч/мл, например, от 800

мкг•ч/мл до 1300 мкг•ч/мл, например, от 820 мкг•ч/мл до 1300 мкг•ч/мл, например, от 840 мкг•ч/мл до 1300 мкг•ч/мл, например, от 860 мкг•ч/мл до 1300 мкг•ч/мл, например, от 880 мкг•ч/мл до 1300 мкг•ч/мл, например, от 900 мкг•ч/мл до 1300 мкг•ч/мл, например, от 920 мкг•ч/мл до 1300 мкг•ч/мл, например, от 940 мкг•ч/мл до 1300 мкг•ч/мл, например, от 960 мкг•ч/мл до 1300 мкг•ч/мл, например, от 980 мкг•ч/мл до 1300 мкг•ч/мл, например, от 1000 мкг•ч/мл до 1300 мкг•ч/мл, например, от 1020 мкг•ч/мл до 1300 мкг•ч/мл, например, от 1040 мкг•ч/мл до 1300 мкг•ч/мл, например, от 1060 мкг•ч/мл до 1300 мкг•ч/мл, например, от 1080 мкг•ч/мл до 1300 мкг•ч/мл, например, от 1100 мкг•ч/мл до 1300 мкг•ч/мл, например, от 1120 мкг•ч/мл до 1300 мкг•ч/мл, например, от 1140 мкг •ч/мл до 1300 мкг•ч/мл, например, от 1160 мкг•ч/мл до 1300 мкг•ч/мл, например, от 1180 мкг•ч/мл до 1300 мкг•ч/мл, например, от 1200 мкг•ч/мл до 1300 мкг•ч/мл, например, от 1220 мкг•ч/мл до 1300 мкг•ч/мл, например, от 1240 мкг•ч/мл до 1300 мкг•ч/мл, например, от 1260 мкг•ч/мл до 1300 мкг • ч/мл, или от 1280 мкг•ч/мл до 1300 мкг•ч/мл у субъекта.

**[0423]** Вариант осуществления изобретения 88. Применение по варианту осуществления изобретения 87, где введение трофинетида приводит к  $AUC_{0-12, ss}$  от 755 мкг•ч/мл до 1300 мкг•ч/мл у субъекта.

**[0424]** Вариант осуществления изобретения 89. Применение по варианту осуществления изобретения 88, где введение трофинетида приводит к  $AUC_{0-12, ss}$  от 780 мкг•ч/мл до 1300 мкг•ч/мл у субъекта.

**[0425]** Вариант осуществления изобретения 90. Применение по варианту осуществления изобретения 89, где введение трофинетида приводит к  $AUC_{0-12, ss}$  от 790 мкг•ч/мл до 1300 мкг•ч/мл у субъекта.

**[0426]** Также предложены следующие варианты осуществления изобретения.

**[0427]** Вариант осуществления изобретения 1. Способ лечения синдрома Ретта у субъекта, нуждающегося в этом, включающий введение субъекту суточного количества трофинетида, которое обеспечивает  $C_{max, ss}$  от около 100 мкг/мл до около 300 мкг/мл у субъекта.

**[0428]** Вариант осуществления изобретения 2. Способ по варианту осуществления изобретения 1, включающий введение субъекту суточного количества трофинетида, которое обеспечивает  $C_{max, ss}$  от около 100 мкг/мл до около 200 мкг/мл у субъекта.

- [0429] Вариант осуществления изобретения 3. Способ лечения синдрома Ретта у субъекта, нуждающегося в этом, включающий введение субъекту суточного количества трофинетида, которое обеспечивает  $C_{\max, ss}$  по меньшей мере около 100 мкг/мл, по меньшей мере около 110 мкг/мл, по меньшей мере около 120 мкг/мл, по меньшей мере около 130 мкг/мл, по меньшей мере около 140 мкг/мл, по меньшей мере около 150 мкг/мл, по меньшей мере около 160 мкг/мл, по меньшей мере около 170 мкг/мл, по меньшей мере около 180 мкг/мл, по меньшей мере около 190 мкг/мл или по меньшей мере около 200 мкг/мл у субъекта.
- [0430] Вариант осуществления изобретения 4. Способ по любому из вариантов осуществления изобретения 1-3, где субъект имеет массу от около 12 кг до около 20 кг.
- [0431] Вариант осуществления изобретения 5. Способ по любому из вариантов осуществления изобретения 1-4, где суточное количество трофинетида составляет около 12 г.
- [0432] Вариант осуществления изобретения 6. Способ по любому из вариантов осуществления изобретения 1-3, где субъект имеет массу от около 20,1 кг до около 35 кг.
- [0433] Вариант осуществления изобретения 7. Способ по любому из вариантов осуществления изобретения 1, 2, 3 или 6, где суточное количество трофинетида составляет около 16 г.
- [0434] Вариант осуществления изобретения 8. Способ по любому из вариантов осуществления изобретения 1-3, где субъект имеет массу от около 35,1 кг до около 50 кг.
- [0435] Вариант осуществления изобретения 9. Способ по любому из вариантов осуществления изобретения 1, 2, 3 или 8, где суточное количество трофинетида составляет около 20 г.
- [0436] Вариант осуществления изобретения 10. Способ по любому из вариантов осуществления изобретения 1-32, где субъект имеет массу от около 50,1 кг до около 100 кг.
- [0437] Вариант осуществления изобретения 11. Способ по любому из вариантов осуществления изобретения 1, 2, 3 или 10, где суточное количество трофинетида составляет около 24 г.

- [0438] Вариант осуществления изобретения 12. Способ по любому из вариантов осуществления изобретения 1-11, где трофинетид вводят субъекту в виде разовой суточной дозы.
- [0439] Вариант осуществления изобретения 13. Способ по любому из вариантов осуществления изобретения 1-11, где трофинетид вводят субъекту в виде многократных доз в сутки, сумма которых составляет суточное количество.
- [0440] Вариант осуществления изобретения 14. Способ по варианту осуществления изобретения 13, где трофинетид вводят субъекту в виде двух доз в сутки, сумма которых составляет суточное количество.
- [0441] Вариант осуществления изобретения 15. Способ по любому из вариантов осуществления изобретения 1-14, где трофинетид вводят в виде фармацевтической композиции, содержащей трофинетид и фармацевтически приемлемый носитель.
- [0442] Вариант осуществления изобретения 16. Способ по варианту осуществления изобретения 15, где фармацевтически приемлемый носитель содержит воду.
- [0443] Вариант осуществления изобретения 17. Способ по варианту осуществления изобретения 16, где фармацевтическая композиция представляет собой раствор.
- [0444] Вариант осуществления изобретения 18. Способ по варианту осуществления изобретения 17, где концентрация трофинетида составляет около 0,05 г/мл – 0,7 г/мл в растворе.
- [0445] Вариант осуществления изобретения 19. Способ по варианту осуществления изобретения 18, где концентрация трофинетида составляет около 0,2 г/мл в растворе.
- [0446] Вариант осуществления изобретения 20. Способ по любому из вариантов осуществления изобретения 1-19, где трофинетид вводят субъекту перорально.
- [0447] Вариант осуществления изобретения 21. Способ по любому из вариантов осуществления изобретения 1-20, где субъект представляет собой человека.
- [0448] Вариант осуществления изобретения 22. Способ по варианту осуществления изобретения 21, где субъект представляет собой субъект женского пола.
- [0449] Вариант осуществления изобретения 23. Способ по любому из вариантов осуществления изобретения 1-22, где возраст субъекта составляет от около 18 месяцев до около 20 лет.

- [0450] Вариант осуществления изобретения 24. Способ по любому из вариантов осуществления изобретения 1-23, где субъект имеет мутацию МЕСР2.
- [0451] Вариант осуществления изобретения 25. Способ по любому из вариантов осуществления изобретения 1-22, где синдром Ретта представляет собой атипичный синдром Ретта.
- [0452] Вариант осуществления изобретения 26. Способ по любому из вариантов осуществления изобретения 1-24, где синдром Ретта представляет собой классический/типичный синдром Ретта.
- [0453] Вариант осуществления изобретения 27. Трофинетид для применения при лечении синдрома Ретта у субъекта, причем трофинетид следует вводить субъекту в суточном количестве, которое обеспечивает  $C_{max, ss}$  от около 100 мкг/мл до около 300 мкг/мл у субъекта.
- [0454] Вариант осуществления изобретения 28. Трофинетид для применения по варианту осуществления изобретения 27, где трофинетид следует вводить субъекту в суточном количестве трофинетида, которое обеспечивает  $C_{max, ss}$  от около 100 мкг/мл до около 200 мкг/мл у субъекта.
- [0455] Вариант осуществления изобретения 29. Трофинетид для применения при лечении синдрома Ретта у субъекта, причем трофинетид следует вводить субъекту в суточном количестве, которое обеспечивает  $C_{max, ss}$  по меньшей мере около 100 мкг/мл, по меньшей мере около 110 мкг/мл, по меньшей мере около 120 мкг/мл, по меньшей мере около 130 мкг/мл, по меньшей мере около 140 мкг/мл, по меньшей мере около 150 мкг/мл, по меньшей мере около 160 мкг/мл, по меньшей мере около 170 мкг/мл, по меньшей мере около 180 мкг/мл, по меньшей мере около 190 мкг/мл или по меньшей мере около 200 мкг/мл у субъекта.
- [0456] Вариант осуществления изобретения 30. Трофинетид для применения по любому из вариантов осуществления 27-29, где субъект имеет массу от около 12 кг до около 20 кг.
- [0457] Вариант осуществления изобретения 31. Трофинетид для применения по любому из вариантов осуществления 27-30, причем суточное количество трофинетида составляет около 12 г.

- [0458] Вариант осуществления изобретения 32. Трофинетид для применения по любому из вариантов осуществления 27-29, причем субъект имеет массу от около 20,1 кг до около 35 кг.
- [0459] Вариант осуществления изобретения 33. Трофинетид для применения по любому из вариантов осуществления 27-29 или 32, причем суточное количество трофинетида составляет около 16 г.
- [0460] Вариант осуществления изобретения 34. Трофинетид для применения по любому из вариантов осуществления 27-29, причем субъект имеет массу от около 35,1 кг до около 50 кг.
- [0461] Вариант осуществления изобретения 35. Трофинетид для применения по любому из вариантов осуществления 27-29 или 34, причем суточное количество трофинетида составляет около 20 г.
- [0462] Вариант осуществления изобретения 36. Трофинетид для применения по любому из вариантов осуществления 27-29, причем субъект имеет массу от около 50,1 кг до около 100 кг.
- [0463] Вариант осуществления изобретения 37. Трофинетид для применения по любому из вариантов осуществления 27-29 или 36, причем суточное количество трофинетида составляет около 24 г.
- [0464] Вариант осуществления изобретения 38. Трофинетид для применения согласно любому из вариантов осуществления 27-37, причем трофинетид следует вводить субъекту в виде разовой суточной дозы.
- [0465] Вариант осуществления изобретения 39. Трофинетид для применения по любому из вариантов осуществления 27-37, причем трофинетид следует вводить субъекту в виде многократных доз в сутки, сумма которых составляет суточное количество.
- [0466] Вариант осуществления изобретения 40. Трофинетид для применения по варианту осуществления изобретения 39, причем трофинетид следует вводить субъекту в виде двух доз в сутки, сумма которых составляет суточное количество.
- [0467] Вариант осуществления изобретения 41. Трофинетид для применения по любому из вариантов осуществления изобретения 27-40, причем трофинетид следует

вводить в виде фармацевтической композиции, содержащей трофинетид и фармацевтически приемлемый носитель.

**[0468]** Вариант осуществления изобретения 42. Трофинетид для применения по варианту осуществления изобретения 41, причем фармацевтически приемлемый носитель содержит воду.

**[0469]** Вариант осуществления изобретения 43. Трофинетид для применения по варианту осуществления изобретения 42, причем фармацевтическая композиция представляет собой раствор.

**[0470]** Вариант осуществления изобретения 44. Трофинетид для применения по варианту осуществления изобретения 43, причем концентрация трофинетида составляет около 0,05 г/мл – 0,7 г/мл в растворе.

**[0471]** Вариант осуществления изобретения 45. Трофинетид для применения по варианту осуществления изобретения 44, причем концентрация трофинетида составляет около 0,2 г/мл в растворе.

**[0472]** Вариант осуществления изобретения 46. Трофинетид для применения по любому из вариантов осуществления 27-45, где трофинетид следует вводить субъекту перорально.

**[0473]** Вариант осуществления изобретения 47. Трофинетид для применения по любому из вариантов осуществления 27-46, причем субъект является человеком.

**[0474]** Вариант осуществления изобретения 48. Трофинетид для применения по варианту осуществления изобретения 47, где субъект представляет собой субъект женского пола.

**[0475]** Вариант осуществления изобретения 49. Трофинетид для применения по любому из вариантов осуществления 27-48, причем возраст субъекта составляет от около 18 месяцев до около 20 лет.

**[0476]** Вариант осуществления изобретения 50. Трофинетид для применения согласно любому из вариантов осуществления 27-49, где субъект имеет мутацию МЕСР2.

**[0477]** Вариант осуществления изобретения 51. Трофинетид для применения по любому из вариантов осуществления 27-50, где синдром Ретта представляет собой атипичный синдром Ретта.

- [0478] Вариант осуществления изобретения 52. Трофинетид для применения по любому из вариантов осуществления 27-50, где синдром Ретта представляет собой классический/типичный синдром Ретта.
- [0479] Вариант осуществления изобретения 53. Применение трофинетида для изготовления лекарственного средства для лечения синдрома Ретта у субъекта, причем трофинетид следует вводить субъекту в суточном количестве, которое обеспечивает  $C_{\max, ss}$  от около 100 мкг/мл до около 300 мкг/мл у субъекта.
- [0480] Вариант осуществления изобретения 54. Применение по варианту осуществления изобретения 53, включающий введение субъекту суточного количества трофинетида, которое обеспечивает  $C_{\max, ss}$  от около 100 мкг/мл до около 200 мкг/мл у субъекта.
- [0481] Вариант осуществления изобретения 55. Применение трофинетида для изготовления лекарственного средства для лечения синдрома Ретта у субъекта, причем трофинетид следует вводить субъекту в суточном количестве, которое обеспечивает  $C_{\max, ss}$  по меньшей мере около 100 мкг/мл, по меньшей мере около 110 мкг/мл, по меньшей мере около 120 мкг/мл, по меньшей мере около 130 мкг/мл, по меньшей мере около 140 мкг/мл, по меньшей мере около 150 мкг/мл, по меньшей мере около 160 мкг/мл, по меньшей мере около 170 мкг/мл, по меньшей мере около 180 мкг/мл, по меньшей мере около 190 мкг/мл или по меньшей мере около 200 мкг/мл у субъекта.
- [0482] Вариант осуществления изобретения 56. Применение по любому из вариантов осуществления 53-55, где субъект имеет массу от около 12 кг до около 20 кг.
- [0483] Вариант осуществления изобретения 57. Применение по любому из вариантов осуществления 53-56, где суточное количество трофинетида составляет около 12 г.
- [0484] Вариант осуществления изобретения 58. Применение по любому из вариантов осуществления 53-55, где субъект имеет массу от около 20,1 кг до около 35 кг.
- [0485] Вариант осуществления изобретения 59. Применение по любому из вариантов осуществления 53-55 или 58, где суточное количество трофинетида составляет около 16 г.
- [0486] Вариант осуществления изобретения 60. Применение по любому из вариантов осуществления 53-55, где субъект имеет массу от около 35,1 кг до около 50 кг.

- [0487] Вариант осуществления изобретения 61. Применение по любому из вариантов осуществления 53-55 или 60, где суточное количество трофинетида составляет около 20 г.
- [0488] Вариант осуществления изобретения 62. Применение по любому из вариантов осуществления 53-55, где субъект имеет массу от около 50,1 кг до около 100 кг.
- [0489] Вариант осуществления изобретения 63. Применение по любому из вариантов осуществления 53-55 или 62, где суточное количество трофинетида составляет около 24 г.
- [0490] Вариант осуществления изобретения 64. Применение согласно любому из вариантов осуществления 53-63, причем трофинетид следует вводить субъекту в виде разовой суточной дозы.
- [0491] Вариант осуществления изобретения 65. Применение по любому из вариантов осуществления изобретения 53-63, где трофинетид следует вводить субъекту в виде многократных доз в сутки, сумма которых составляет суточное количество.
- [0492] Вариант осуществления изобретения 66. Применение по варианту осуществления изобретения 65, где трофинетид следует вводить субъекту в виде двух доз в сутки, сумма которых составляет суточное количество.
- [0493] Вариант осуществления изобретения 67. Применение по любому из вариантов осуществления изобретения 53-66, где трофинетид следует вводить в виде фармацевтической композиции, содержащей трофинетид и фармацевтически приемлемый носитель.
- [0494] Вариант осуществления изобретения 68. Применение по варианту осуществления изобретения 67, где фармацевтически приемлемый носитель содержит воду.
- [0495] Вариант осуществления изобретения 69. Применение по варианту осуществления изобретения 68, где фармацевтическая композиция представляет собой раствор.
- [0496] Вариант осуществления изобретения 70. Применение по варианту осуществления изобретения 69, где концентрация трофинетида составляет около 0,05 г/мл – 0,7 г/мл в растворе.
- [0497] Вариант осуществления изобретения 71. Применение по варианту осуществления изобретения 70, где концентрация трофинетида составляет около 0,2 г/мл в растворе.

- [0498] Вариант осуществления изобретения 72. Применение по любому из вариантов осуществления 53-71, где трофинетид следует вводить субъекту перорально.
- [0499] Вариант осуществления изобретения 73. Применение по любому из вариантов осуществления изобретения 53-72, где субъект является человеком.
- [0500] Вариант осуществления изобретения 74. Применение по варианту осуществления изобретения 73, где субъект представляет собой субъект женского пола.
- [0501] Вариант осуществления изобретения 75. Применение по любому из вариантов осуществления 53-74, причем возраст субъекта составляет от около 18 месяцев до около 20 лет.
- [0502] Вариант осуществления изобретения 76. Применение по любому из вариантов осуществления изобретения 53-75, где субъект имеет мутацию MECР2.
- [0503] Вариант осуществления изобретения 77. Применение по любому из вариантов осуществления изобретения 53-76, где синдром Ретта представляет собой атипичный синдром Ретта.
- [0504] Вариант осуществления изобретения 78. Применение по любому из вариантов осуществления изобретения 53-76, где синдром Ретта представляет собой классический/типичный синдром Ретта.
- [0505] Вариант осуществления изобретения 79. Способ по любому из вариантов осуществления 3-26, где введение трофинетида субъекту приводит к  $C_{\max, ss}$  по меньшей мере 100 мкг/мл у субъекта, например, от 100 мкг/мл до 300 мкг/мл, например, от 110 мкг/мл до 300 мкг/мл, например, от 120 мкг/мл до 300 мкг/мл, например, от 130 мкг/мл до 300 мкг/мл, например, от 140 мкг/мл до 300 мкг/мл, например, от 150 мкг/мл до 300 мкг/мл, например, от 160 мкг/мл до 300 мкг/мл, например, от 170 мкг/мл до 300 мкг/мл, например, от 180 мкг/мл до 300 мкг/мл, например, от 190 мкг/мл до 300 мкг/мл, например, от 200 мкг/мл до 300 мкг/мл, например, от 210 мкг/мл до 300 мкг/мл, например, от 220 мкг/мл до 300 мкг/мл, например, от 230 мкг/мл до 300 мкг/мл, например, от 240 мкг/мл до 300 мкг/мл, например, от 250 мкг/мл до 300 мкг/мл, например, от 260 мкг/мл до 300 мкг/мл, например, от 270 мкг/мл до 300 мкг/мл, например, от 280 мкг/мл до 300 мкг/мл или от 290 мкг/мл до 300 мкг/мл, у субъекта.

**[0506]** Вариант осуществления изобретения 80. Трофинетид для применения согласно любому из вариантов осуществления 29-52, где введение трофинетида субъекту приводит к  $C_{\max, ss}$  по меньшей мере 100 мкг/мл у субъекта, например, от 100 мкг/мл до 300 мкг/мл, например, от 110 мкг/мл до 300 мкг/мл, например, от 120 мкг/мл до 300 мкг/мл, например, от 130 мкг/мл до 300 мкг/мл, например, от 140 мкг/мл до 300 мкг/мл, например, от 150 мкг/мл до 300 мкг/мл мкг/мл, например, от 160 мкг/мл до 300 мкг/мл, например, от 170 мкг/мл до 300 мкг/мл, например, от 180 мкг/мл до 300 мкг/мл, например, от 190 мкг/мл до 300 мкг/мл, например, от 200 мкг/мл до 300 мкг/мл, например, от 210 мкг/мл до 300 мкг/мл, например, от 220 мкг/мл до 300 мкг/мл, например, от 230 мкг/мл до 300 мкг/мл, например, от 240 мкг/мл до 300 мкг/мл, например, от 250 мкг/мл до 300 мкг/мл, например, от 260 мкг/мл до 300 мкг/мл, например, от 270 мкг/мл до 300 мкг/мл, например, от 280 мкг/мл до 300 мкг/мл или от 290 мкг/мл до 300 мкг/мл, у субъекта

**[0507]** Вариант осуществления изобретения 81. Применение по любому из вариантов осуществления 55-78, где введение трофинетида субъекту приводит к  $C_{\max, ss}$  по меньшей мере 100 мкг/мл у субъекта, например, от 100 мкг/мл до 300 мкг/мл, например, от 110 мкг/мл до 300 мкг/мл, например, от 120 мкг/мл до 300 мкг/мл, например, от 130 мкг/мл до 300 мкг/мл, например, от 140 мкг/мл до 300 мкг/мл, например, от 150 мкг/мл до 300 мкг/мл, например, от 160 мкг/мл до 300 мкг/мл, например, от 170 мкг/мл до 300 мкг/мл, например, от 180 мкг/мл до 300 мкг/мл, например, от 190 мкг/мл до 300 мкг/мл, например, от 200 мкг/мл до 300 мкг/мл, например, от 210 мкг/мл до 300 мкг/мл, например, от 220 мкг/мл до 300 мкг/мл, например, от 230 мкг/мл до 300 мкг/мл, например, от 240 мкг/мл до 300 мкг/мл, например, от 250 мкг/мл до 300 мкг/мл, например, от 260 мкг/мл до 300 мкг/мл, например, от 270 мкг/мл до 300 мкг/мл, например, от 280 мкг/мл до 300 мкг/мл или от 290 мкг/мл до 300 мкг/мл, у субъекта.

**[0508]** Также предложены следующие варианты осуществления изобретения.

**[0509]** Вариант осуществления изобретения 1. Способ лечения синдрома Ретта у субъекта, нуждающегося в этом, включающий введение терапевтически эффективного количества трофинетида субъекту, при этом:

**[0510]** (i) общую суточную дозу от около 1 г до около 4 г трофинетида вводят субъекту в течение первых  $7 \pm 3$  дней периода лечения А;

- [0511] (ii) общую суточную дозу от около 4 г до около 6 г трофинетида вводят субъекту в течение следующих  $14 \pm 3$  дней периода лечения В;
- [0512] (iii) общую суточную дозу от около 6 г до около 8 г трофинетида вводят субъекту в течение следующих  $28 \pm 3$  дней периода лечения С; и
- [0513] (iv) общую суточную дозу от около 8 г до около 10 г трофинетида вводят субъекту после завершения периода лечения С,
- [0514] при этом субъект:
- [0515] (a) не старше 4 лет на момент начала периода лечения А; и/или
- [0516] (b) имеет массу от около 9 кг до около 12 кг во время начала периода лечения А.
- [0517] Вариант осуществления изобретения 2. Способ по варианту осуществления изобретения 1, где общую суточную дозу около 1 г трофинетида вводят субъекту в течение  $7 \pm 3$  дней периода лечения А.
- [0518] Вариант осуществления изобретения 3. Способ по варианту осуществления изобретения 1, где общую суточную дозу трофинетида, составляющую около 2 г, вводят субъекту в течение  $7 \pm 3$  дней периода лечения А.
- [0519] Вариант осуществления изобретения 4. Способ по варианту осуществления изобретения 1, где общую суточную дозу около 3 г трофинетида вводят субъекту в течение  $7 \pm 3$  дней периода лечения А.
- [0520] Вариант осуществления изобретения 5. Способ по варианту осуществления изобретения 1, где общую суточную дозу трофинетида, составляющую около 4 г, вводят субъекту в течение  $7 \pm 3$  дней периода лечения А.
- [0521] Вариант осуществления изобретения 6. Способ по любому из вариантов осуществления изобретения 1-5, где общую суточную дозу трофинетида, составляющую около 4 г, вводят субъекту в течение  $14 \pm 3$  дней периода лечения В.
- [0522] Вариант осуществления изобретения 7. Способ по любому из вариантов осуществления изобретения 1-5, где общую суточную дозу трофинетида, составляющую около 5 г, вводят субъекту в течение  $14 \pm 3$  дней периода лечения В.
- [0523] Вариант осуществления изобретения 8. Способ по любому из вариантов осуществления изобретения 1-5, где общую суточную дозу трофинетида, составляющую около 6 г, вводят субъекту в течение  $14 \pm 3$  дней периода лечения В.

- [0524] Вариант осуществления изобретения 9. Способ по любому из вариантов осуществления изобретения 1-8, где общую суточную дозу трофинетида, составляющую около 6 г, вводят субъекту в течение  $28 \pm 3$  дней периода лечения С.
- [0525] Вариант осуществления изобретения 10. Способ по любому из вариантов осуществления изобретения 1-8, где субъекту вводят около 7 г трофинетида в течение  $28 \pm 3$  дней периода лечения С.
- [0526] Вариант осуществления изобретения 11. Способ по любому из вариантов осуществления изобретения 1-8, где общую суточную дозу трофинетида, составляющую около 8 г, вводят субъекту в течение  $28 \pm 3$  дней периода лечения С.
- [0527] Вариант осуществления изобретения 12. Способ по любому из вариантов осуществления изобретения 1-11, где общую суточную дозу трофинетида, составляющую около 8 г, вводят субъекту после завершения периода лечения С.
- [0528] Вариант осуществления изобретения 13. Способ по любому из вариантов осуществления изобретения 1-11, где общую суточную дозу около 9 г трофинетида вводят субъекту после завершения периода лечения С.
- [0529] Вариант осуществления изобретения 14. Способ по любому из вариантов осуществления изобретения 1-11, где общую суточную дозу трофинетида, составляющую около 10 г, вводят субъекту после завершения периода лечения С.
- [0530] Вариант осуществления изобретения 15. Способ по любому из вариантов осуществления изобретения 1-14, где субъект не испытывает нежелательных явлений, возникших после начала лечения.
- [0531] Вариант осуществления изобретения 16. Способ по любому из вариантов осуществления изобретения 1-15, где трофинетид вводят субъекту в виде разовой суточной дозы.
- [0532] Вариант осуществления изобретения 17. Способ по любому из вариантов осуществления изобретения 1-15, где трофинетид вводят субъекту в виде многократных доз в сутки, сумма которых составляет суточное количество.
- [0533] Вариант осуществления изобретения 18. Способ по варианту осуществления изобретения 17, где трофинетид вводят субъекту в виде двух доз в сутки, сумма которых составляет суточное количество.

- [0534] Вариант осуществления изобретения 19. Способ по любому из вариантов осуществления изобретения 1-18, где трофинетид вводят в виде фармацевтической композиции, содержащей трофинетид и фармацевтически приемлемый носитель.
- [0535] Вариант осуществления изобретения 20. Способ по варианту осуществления изобретения 19, где фармацевтически приемлемый носитель содержит воду.
- [0536] Вариант осуществления изобретения 21. Способ по варианту осуществления изобретения 20, где фармацевтическая композиция представляет собой раствор.
- [0537] Вариант осуществления изобретения 22. Способ по варианту осуществления изобретения 21, где концентрация трофинетида составляет около 0,05 г/мл – 0,7 г/мл в растворе.
- [0538] Вариант осуществления изобретения 23. Способ по варианту осуществления изобретения 22, где концентрация трофинетида составляет около 0,2 г/мл в растворе.
- [0539] Вариант осуществления изобретения 24. Способ по любому из вариантов осуществления изобретения 1-23, где трофинетид вводят субъекту перорально.
- [0540] Вариант осуществления изобретения 25. Способ по любому из вариантов осуществления изобретения 1-23, где трофинетид вводят субъекту с помощью гастростомической (G) трубки.
- [0541] Вариант осуществления изобретения 26. Способ по любому из вариантов осуществления изобретения 1-25, где субъект представляет собой человека.
- [0542] Вариант осуществления изобретения 27. Способ по варианту осуществления изобретения 26, где субъект представляет собой субъект женского пола.
- [0543] Вариант осуществления изобретения 28. Способ по любому из вариантов осуществления изобретения 1-27, где субъект имеет мутацию MECР2.
- [0544] Вариант осуществления изобретения 29. Способ по любому из вариантов осуществления изобретения 1-28, где синдром Ретта представляет собой атипичный синдром Ретта.
- [0545] Вариант осуществления изобретения 30. Способ по любому из вариантов осуществления изобретения 1-28, где синдром Ретта представляет собой классический/типичный синдром Ретта.

**[0546]** Вариант осуществления изобретения 31. Трофинетид для применения при лечении синдрома Ретта у субъекта, где:

**[0547]** (i) общую суточную дозу от около 1 г до около 4 г трофинетида вводят субъекту в течение первых  $7 \pm 3$  дней периода лечения А;

**[0548]** (ii) общую суточную дозу от около 4 г до около 6 г трофинетида вводят субъекту в течение следующих  $14 \pm 3$  дней периода лечения В;

**[0549]** (iii) общую суточную дозу от около 6 г до около 8 г трофинетида вводят субъекту в течение следующих  $28 \pm 3$  дней периода лечения С; и

**[0550]** (iv) общую суточную дозу от около 8 г до около 10 г трофинетида вводят субъекту после завершения периода лечения С,

**[0551]** при этом субъект:

**[0552]** (a) не старше 4 лет на момент начала периода лечения А; и/или

**[0553]** (b) имеет массу от около 9 кг до около 12 кг во время начала периода лечения А.

**[0554]** Вариант осуществления изобретения 32. Трофинетид для применения по варианту осуществления изобретения 31, где общую суточную дозу трофинетида, составляющую около 1 г, следует вводить субъекту в течение  $7 \pm 3$  дней периода лечения А.

**[0555]** Вариант осуществления изобретения 33. Трофинетид для применения по варианту осуществления изобретения 31, где общую суточную дозу трофинетида, составляющую около 2 г, следует вводить субъекту в течение  $7 \pm 3$  дней периода лечения А.

**[0556]** Вариант осуществления изобретения 34. Трофинетид для применения по варианту осуществления изобретения 31, где общую суточную дозу трофинетида, составляющую около 3 г, следует вводить субъекту в течение  $7 \pm 3$  дней периода лечения А.

**[0557]** Вариант осуществления изобретения 35. Трофинетид для применения по варианту осуществления изобретения 31, где общую суточную дозу трофинетида, составляющую около 4 г, следует вводить субъекту в течение  $7 \pm 3$  дней периода лечения А.

- [0558]** Вариант осуществления изобретения 36. Трофинетид для применения согласно любому из вариантов осуществления изобретения 31-35, где общую суточную дозу трофинетида, составляющую около 4 г, следует вводить субъекту в течение  $14 \pm 3$  дней периода лечения В.
- [0559]** Вариант осуществления изобретения 37. Трофинетид для применения согласно любому из вариантов осуществления изобретения 31-35, где общую суточную дозу трофинетида, составляющую около 5 г, следует вводить субъекту в течение  $14 \pm 3$  дней периода лечения В.
- [0560]** Вариант осуществления изобретения 38. Трофинетид для применения согласно любому из вариантов осуществления изобретения 31-35, где общую суточную дозу трофинетида, составляющую около 6 г, следует вводить субъекту в течение  $14 \pm 3$  дней периода лечения В.
- [0561]** Вариант осуществления изобретения 39. Трофинетид для применения согласно любому из вариантов осуществления изобретения 31-38, где общую суточную дозу трофинетида, составляющую около 6 г, следует вводить субъекту в течение  $28 \pm 3$  дней периода лечения С.
- [0562]** Вариант осуществления изобретения 40. Трофинетид для применения по любому из вариантов осуществления изобретения 31-38, где около 7 г трофинетида следует вводить субъекту в течение  $28 \pm 3$  дней периода лечения С.
- [0563]** Вариант осуществления изобретения 41. Трофинетид для применения согласно любому из вариантов осуществления изобретения 31-38, где общую суточную дозу трофинетида, составляющую около 8 г, следует вводить субъекту в течение  $28 \pm 3$  дней периода лечения С.
- [0564]** Вариант осуществления изобретения 42. Способ по любому из вариантов осуществления изобретения 31-41, где общую суточную дозу трофинетида, составляющую около 8 г, вводят субъекту после завершения периода лечения С.
- [0565]** Вариант осуществления изобретения 43. Способ по любому из вариантов осуществления изобретения 31-41, где общую суточную дозу около 9 г трофинетида вводят субъекту после завершения периода лечения С.

- [0566]** Вариант осуществления изобретения 44. Способ по любому из вариантов осуществления изобретения 31-41, где общую суточную дозу трофинетид, составляющую около 10 г, вводят субъекту после завершения периода лечения С.
- [0567]** Вариант осуществления изобретения 45. Трофинетид для применения по любому из вариантов осуществления изобретения 31-44, где субъект не испытывает нежелательных явлений, возникших после начала лечения.
- [0568]** Вариант осуществления изобретения 46. Трофинетид для применения согласно любому из вариантов осуществления 31-45, где трофинетид следует вводить субъекту в виде разовой суточной дозы.
- [0569]** Вариант осуществления изобретения 47. Трофинетид для применения по любому из вариантов осуществления 31-45, где трофинетид следует вводить субъекту в виде многократных доз в сутки, сумма которых составляет суточное количество.
- [0570]** Вариант осуществления изобретения 48. Трофинетид для применения по варианту осуществления изобретения 47, где трофинетид следует вводить субъекту в виде двух доз в сутки, сумма которых составляет суточное количество.
- [0571]** Вариант осуществления изобретения 49. Трофинетид для применения по любому из вариантов осуществления изобретения 31-48, где трофинетид следует вводить в виде фармацевтической композиции, содержащей трофинетид и фармацевтически приемлемый носитель.
- [0572]** Вариант осуществления изобретения 50. Трофинетид для применения по варианту осуществления изобретения 49, где фармацевтически приемлемый носитель содержит воду.
- [0573]** Вариант осуществления изобретения 51. Трофинетид для применения по варианту осуществления изобретения 50, где фармацевтическая композиция представляет собой раствор.
- [0574]** Вариант осуществления изобретения 52. Трофинетид для применения по варианту осуществления изобретения 51, где концентрация трофинетид составляет около 0,05 г/мл – 0,7 г/мл в растворе.

- [0575] Вариант осуществления изобретения 53. Трофинетид для применения по варианту осуществления изобретения 52, где концентрация трофинетида составляет около 0,2 г/мл в растворе.
- [0576] Вариант осуществления изобретения 54. Трофинетид для применения по любому из вариантов осуществления 31-53, где трофинетид следует вводить субъекту перорально.
- [0577] Вариант осуществления изобретения 55. Трофинетид для применения по любому из вариантов осуществления изобретения 31-53, где трофинетид следует вводить субъекту с помощью гастростомической (G) трубки.
- [0578] Вариант осуществления изобретения 56. Трофинетид для применения по любому из вариантов осуществления 31-55, где субъект является человеком.
- [0579] Вариант осуществления изобретения 57. Трофинетид для применения по варианту осуществления изобретения 56, где субъект представляет собой субъект женского пола.
- [0580] Вариант осуществления изобретения 58. Трофинетид для применения согласно любому из вариантов осуществления 31-57, где субъект имеет мутацию МЕСР2.
- [0581] Вариант осуществления изобретения 59. Трофинетид для применения по любому из вариантов осуществления 31-58, где синдром Ретта представляет собой атипичный синдром Ретта.
- [0582] Вариант осуществления изобретения 60. Трофинетид для применения по любому из вариантов осуществления 31-58, где синдром Ретта представляет собой классический/типичный синдром Ретта.
- [0583] Вариант осуществления изобретения 61. Применение трофинетида для изготовления лекарственного средства для лечения синдрома Ретта у субъекта, где:
- [0584] (i) общую суточную дозу от около 1 г до около 4 г трофинетида вводят субъекту в течение первых  $7 \pm 3$  дней периода лечения А;
- [0585] (ii) общую суточную дозу от около 4 г до около 6 г трофинетида вводят субъекту в течение следующих  $14 \pm 3$  дней периода лечения В;
- [0586] (iii) общую суточную дозу от около 6 г до около 8 г трофинетида вводят субъекту в течение следующих  $28 \pm 3$  дней периода лечения С; и

- [0587] (iv) общую суточную дозу от около 8 г до около 10 г трофинетида вводят субъекту после завершения периода лечения С,
- [0588] при этом субъект:
- [0589] (a) не старше 4 лет на момент начала периода лечения А; и/или
- [0590] (b) имеет массу от около 9 кг до около 12 кг во время начала периода лечения А.
- [0591] Вариант осуществления изобретения 62. Применение по варианту осуществления изобретения 61, где общую суточную дозу трофинетида, составляющую около 1 г, следует вводить субъекту в течение  $7 \pm 3$  дней периода лечения А.
- [0592] Вариант осуществления изобретения 63. Применение по варианту осуществления изобретения 61, где общую суточную дозу трофинетида, составляющую около 2 г, следует вводить субъекту в течение  $7 \pm 3$  дней периода лечения А.
- [0593] Вариант осуществления изобретения 64. Применение по варианту осуществления изобретения 61, где общую суточную дозу трофинетида, составляющую около 3 г, следует вводить субъекту в течение  $7 \pm 3$  дней периода лечения А.
- [0594] Вариант осуществления изобретения 65. Применение по варианту осуществления изобретения 61, где общую суточную дозу трофинетида, составляющую около 4 г, следует вводить субъекту в течение  $7 \pm 3$  дней периода лечения А.
- [0595] Вариант осуществления изобретения 66. Применение согласно любому из вариантов осуществления изобретения 61-65, где общую суточную дозу трофинетида, составляющую около 4 г, следует вводить субъекту в течение  $14 \pm 3$  дней периода лечения В.
- [0596] Вариант осуществления изобретения 67. Применение согласно любому из вариантов осуществления изобретения 61-65, где общую суточную дозу трофинетида, составляющую около 5 г, следует вводить субъекту в течение  $14 \pm 3$  дней периода лечения В.
- [0597] Вариант осуществления изобретения 68. Применение согласно любому из вариантов осуществления изобретения 61-65, где общую суточную дозу трофинетида, составляющую около 6 г, следует вводить субъекту в течение  $14 \pm 3$  дней периода лечения В.

- [0598] Вариант осуществления изобретения 69. Применение согласно любому из вариантов осуществления изобретения 61-68, где общую суточную дозу трофинетида, составляющую около 6 г, следует вводить субъекту в течение  $28 \pm 3$  дней периода лечения С.
- [0599] Вариант осуществления изобретения 70. Применение по любому из вариантов осуществления изобретения 61-68, где около 7 г трофинетида следует вводить субъекту в течение  $28 \pm 3$  дней периода лечения С.
- [0600] Вариант осуществления изобретения 71. Применение согласно любому из вариантов осуществления изобретения 61-68, где общую суточную дозу трофинетида, составляющую около 8 г, следует вводить субъекту в течение  $28 \pm 3$  дней периода лечения С.
- [0601] Вариант осуществления изобретения 72. Способ по любому из вариантов осуществления изобретения 61-71, где общую суточную дозу трофинетида, составляющую около 8 г, вводят субъекту после завершения периода лечения С.
- [0602] Вариант осуществления изобретения 73. Применение по любому из вариантов осуществления изобретения 61-71, где общую суточную дозу около 9 г трофинетида вводят субъекту после завершения периода лечения С.
- [0603] Вариант осуществления изобретения 74. Применение по любому из вариантов осуществления изобретения 61-71, где общую суточную дозу трофинетида, составляющую около 10 г, вводят субъекту после завершения периода лечения С.
- [0604] Вариант осуществления изобретения 75. Применение по любому из вариантов осуществления изобретения 61-74, где субъект не испытывает нежелательных явлений, возникших после начала лечения.
- [0605] Вариант осуществления изобретения 76. Применение согласно любому из вариантов осуществления 61-75, причем трофинетид следует вводить субъекту в виде разовой суточной дозы.
- [0606] Вариант осуществления изобретения 77. Применение по любому из вариантов осуществления изобретения 61-75, где трофинетид следует вводить субъекту в виде многократных доз в сутки, сумма которых составляет суточное количество.

- [0607] Вариант осуществления изобретения 78. Применение по варианту осуществления изобретения 77, где трофинетид следует вводить субъекту в виде двух доз в сутки, сумма которых составляет суточное количество.
- [0608] Вариант осуществления изобретения 79. Применение по любому из вариантов осуществления изобретения 61-78, где трофинетид следует вводить в виде фармацевтической композиции, содержащей трофинетид и фармацевтически приемлемый носитель.
- [0609] Вариант осуществления изобретения 80. Применение по варианту осуществления изобретения 79, где фармацевтически приемлемый носитель содержит воду.
- [0610] Вариант осуществления изобретения 81. Применение по варианту осуществления изобретения 80, где фармацевтическая композиция представляет собой раствор.
- [0611] Вариант осуществления изобретения 82. Применение по варианту осуществления изобретения 81, где концентрация трофинетида составляет около 0,05 г/мл – 0,7 г/мл в растворе.
- [0612] Вариант осуществления изобретения 83. Применение по варианту осуществления изобретения 52, где концентрация трофинетида составляет около 0,2 г/мл в растворе.
- [0613] Вариант осуществления изобретения 84. Применение по любому из вариантов осуществления 61-83, где трофинетид следует вводить субъекту перорально.
- [0614] Вариант осуществления изобретения 85. Применение по любому из вариантов осуществления изобретения 61-83, где трофинетид следует вводить субъекту с помощью гастростомической (G) трубки.
- [0615] Вариант осуществления изобретения 86. Применение по любому из вариантов осуществления изобретения 61-85, где субъект является человеком.
- [0616] Вариант осуществления изобретения 87. Применение по варианту осуществления изобретения 86, где субъект представляет собой субъект женского пола.
- [0617] Вариант осуществления изобретения 88. Применение по любому из вариантов осуществления изобретения 61-87, где субъект имеет мутацию МЕСР2.

- [0618] Вариант осуществления изобретения 89. Применение по любому из вариантов осуществления изобретения 61-88, где синдром Ретта представляет собой атипичный синдром Ретта.
- [0619] Вариант осуществления изобретения 90. Применение по любому из вариантов осуществления изобретения 61-88, где синдром Ретта представляет собой классический/типичный синдром Ретта.
- [0620] Вариант осуществления изобретения 91. Способ по любому из вариантов осуществления изобретения 1-30, где общая суточная доза трофинетида, вводимая субъекту после завершения периода лечения А, периода лечения В или периода лечения С, приводит к  $AUC_{0-12, ss}$  от около 755 мкг•ч/мл до около 1300 мкг•ч/мл.
- [0621] Вариант осуществления изобретения 92. Способ по варианту осуществления изобретения 91, где общая суточная доза трофинетида, вводимая субъекту после завершения периода лечения С, приводит к  $AUC_{0-12, ss}$  от около 800 мкг•ч/мл до около 1000 мкг•ч/мл.
- [0622] Вариант осуществления изобретения 93. Способ по любому из вариантов осуществления изобретения 1-30, где общая суточная доза трофинетида, вводимая субъекту после завершения периода лечения А, периода лечения В или периода лечения С, приводит к  $AUC_{0-12, ss}$  по меньшей мере около 755 мкг•ч/мл, по меньшей мере около 780 мкг•ч/мл, по меньшей мере около 790 мкг•ч/мл, по меньшей мере около 800 мкг•ч/мл, по меньшей мере около 820 мкг•ч/мл, по меньшей мере около 840 мкг•ч/мл, по меньшей мере около 860 мкг•ч/мл, по меньшей мере около 880 мкг•ч/мл, по меньшей мере около 900 мкг•ч/мл, по меньшей мере около 920 мкг•ч/мл, по меньшей мере около 940 мкг•ч/мл, по меньшей мере около 960 мкг•ч/мл, по меньшей мере около 980 мкг•ч/мл, по меньшей мере около 1000 мкг•ч/мл, по меньшей мере около 1020 мкг•ч/мл, по меньшей мере около 1040 мкг•ч/мл, по меньшей мере около 1060 мкг•ч/мл, по меньшей мере около 1080 мкг•ч/мл, по меньшей мере около 1100 мкг•ч/мл, по меньшей мере около 1120 мкг•ч/мл, по меньшей мере около 1140 мкг•ч/мл, по меньшей мере около 1160 мкг•ч/мл, по меньшей мере около 1180 мкг•ч/мл, по меньшей мере около 1200 мкг•ч/мл, по меньшей мере около 1220 мкг•ч/мл, по меньшей мере около 1240 мкг•ч/мл, по меньшей мере около 1260 мкг•ч/мл или по меньшей мере около 1280 мкг•ч/мл у субъекта.

**[0623]** Вариант осуществления изобретения 94. Трофинетид для применения по любому из вариантов осуществления изобретения 31-60, где общая суточная доза трофинетида, вводимая субъекту после завершения периода лечения А, периода лечения В или периода лечения С, приводит к  $AUC_{0-12, ss}$  от около 755 мкг•ч/мл до около 1300 мкг•ч/мл.

**[0624]** Вариант осуществления изобретения 95. Трофинетид для применения по варианту осуществления изобретения 94, где общая суточная доза трофинетида, вводимая субъекту после завершения периода лечения С, приводит к  $AUC_{0-12, ss}$  от около 800 мкг•ч/мл до около 1000 мкг•ч/мл.

**[0625]** Вариант осуществления изобретения 96. Трофинетид для применения по любому из вариантов осуществления изобретения 31-60, где общая суточная доза трофинетида, вводимая субъекту после завершения периода лечения А, периода лечения В или периода лечения С, приводит к  $AUC_{0-12, ss}$  по меньшей мере около 755 мкг•ч/мл, по меньшей мере около 780 мкг•ч/мл, по меньшей мере около 790 мкг•ч/мл, по меньшей мере около 800 мкг•ч/мл, по меньшей мере около 820 мкг•ч/мл, по меньшей мере около 840 мкг•ч/мл, по меньшей мере около 860 мкг•ч/мл, по меньшей мере около 880 мкг•ч/мл, по меньшей мере около 900 мкг•ч/мл, по меньшей мере около 920 мкг•ч/мл, по меньшей мере около 940 мкг•ч/мл, по меньшей мере около 960 мкг•ч/мл, по меньшей мере около 980 мкг•ч/мл, по меньшей мере около 1000 мкг•ч/мл, по меньшей мере около 1020 мкг•ч/мл, по меньшей мере около 1040 мкг•ч/мл, по меньшей мере около 1060 мкг•ч/мл, по меньшей мере около 1080 мкг•ч/мл, по меньшей мере около 1100 мкг•ч/мл, по меньшей мере около 1120 мкг•ч/мл, по меньшей мере около 1140 мкг•ч/мл, по меньшей мере около 1160 мкг•ч/мл, по меньшей мере около 1180 мкг•ч/мл, по меньшей мере около 1200 мкг•ч/мл, по меньшей мере около 1220 мкг•ч/мл, по меньшей мере около 1240 мкг•ч/мл, по меньшей мере около 1260 мкг•ч/мл или по меньшей мере около 1280 мкг•ч/мл у субъекта.

**[0626]** Вариант осуществления изобретения 97. Применение по любому из вариантов осуществления 61-90, где общая суточная доза трофинетида, вводимая субъекту после завершения периода лечения А, периода лечения В или периода лечения С, приводит к  $AUC_{0-12, ss}$  от около 755 мкг•ч/мл до около 1300 мкг•ч/мл.

**[0627]** Вариант осуществления изобретения 98. Трофинетид для применения по варианту осуществления изобретения 97, где общая суточная доза трофинетида, вводимая

субъекту после завершения периода лечения С, приводит к  $AUC_{0-12, ss}$  от около 800 мкг•ч/мл до около 1000 мкг•ч/мл.

**[0628]** Вариант осуществления изобретения 99. Трофинетид для применения по любому из вариантов осуществления изобретения 61-90, где общая суточная доза трофинетида, вводимая субъекту после завершения периода лечения А, периода лечения В или периода лечения С, приводит к  $AUC_{0-12, ss}$  по меньшей мере около 755 мкг•ч/мл, по меньшей мере около 780 мкг•ч/мл, по меньшей мере около 790 мкг•ч/мл, по меньшей мере около 800 мкг•ч/мл, по меньшей мере около 820 мкг•ч/мл, по меньшей мере около 840 мкг•ч/мл, по меньшей мере около 860 мкг•ч/мл, по меньшей мере около 880 мкг•ч/мл, по меньшей мере около 900 мкг•ч/мл, по меньшей мере около 920 мкг•ч/мл, по меньшей мере около 940 мкг•ч/мл, по меньшей мере около 960 мкг•ч/мл, по меньшей мере около 980 мкг•ч/мл, по меньшей мере около 1000 мкг•ч/мл, по меньшей мере около 1020 мкг•ч/мл, по меньшей мере около 1040 мкг•ч/мл, по меньшей мере около 1060 мкг•ч/мл, по меньшей мере около 1080 мкг•ч/мл, по меньшей мере около 1100 мкг•ч/мл, по меньшей мере около 1120 мкг•ч/мл, по меньшей мере около 1140 мкг•ч/мл, по меньшей мере около 1160 мкг•ч/мл, по меньшей мере около 1180 мкг•ч/мл, по меньшей мере около 1200 мкг•ч/мл, по меньшей мере около 1220 мкг•ч/мл, по меньшей мере около 1240 мкг•ч/мл, по меньшей мере около 1260 мкг•ч/мл или по меньшей мере около 1280 мкг•ч/мл у субъекта.

**[0629]** Вариант осуществления изобретения 100. Способ по любому из вариантов осуществления изобретения 1-30, где общая суточная доза трофинетида, вводимая субъекту после завершения периода лечения А, периода лечения В или периода лечения С, приводит к  $C_{max, ss}$  от около 100 мкг/мл до около 300 мкг/мл у субъекта.

**[0630]** Вариант осуществления изобретения 101. Способ по варианту осуществления изобретения 100, где общая суточная доза трофинетида, вводимая субъекту после завершения периода лечения С, приводит к  $C_{max, ss}$  от около 100 мкг/мл до около 200 мкг/мл у субъекта.

**[0631]** Вариант осуществления изобретения 102. Способ по любому из вариантов осуществления изобретения 1-30, где общая суточная доза трофинетида, вводимая субъекту после завершения периода лечения А, периода лечения В или периода лечения С, приводит к  $C_{max, ss}$  по меньшей мере около 100 мкг/мл, по меньшей мере около 110 мкг/мл, по меньшей

мере около 120 мкг/мл, по меньшей мере около 130 мкг/мл, по меньшей мере около 140 мкг/мл, по меньшей мере около 150 мкг/мл, по меньшей мере около 160 мкг/мл, по меньшей мере около 170 мкг/мл, по меньшей мере около 180 мкг/мл, по меньшей мере около 190 мкг/мл или по меньшей мере около 200 мкг/мл у субъекта.

**[0632]** Вариант осуществления изобретения 103. Трофинетид для применения по любому из вариантов осуществления изобретения 31-60, где общая суточная доза трофинетида, вводимая субъекту после завершения периода лечения А, периода лечения В или периода лечения С, приводит к  $C_{max, ss}$  от около 100 мкг/мл до около 300 мкг/мл у субъекта.

**[0633]** Вариант осуществления изобретения 104. Трофинетид для применения по варианту осуществления изобретения 103, где общая суточная доза трофинетида, вводимая субъекту после завершения периода лечения С, приводит к  $C_{max, ss}$  от около 100 мкг/мл до около 200 мкг/мл у субъекта.

**[0634]** Вариант осуществления изобретения 105. Трофинетид для применения по любому из вариантов осуществления изобретения 31-60, где общая суточная доза трофинетида, вводимая субъекту после завершения периода лечения А, периода лечения В или периода лечения С, приводит к  $C_{max, ss}$  по меньшей мере около 100 мкг/мл, по меньшей мере около 110 мкг/мл, по меньшей мере около 120 мкг/мл, по меньшей мере около 130 мкг/мл, по меньшей мере около 140 мкг/мл, по меньшей мере около 150 мкг/мл, по меньшей мере около 160 мкг/мл, по меньшей мере около 170 мкг/мл, по меньшей мере около 180 мкг/мл, по меньшей мере около 190 мкг/мл или по меньшей мере около 200 мкг/мл у субъекта.

**[0635]** Вариант осуществления изобретения 106. Применение по любому из вариантов осуществления изобретения 61-90, где общая суточная доза трофинетида, вводимая субъекту после завершения периода лечения А, периода лечения В или периода лечения С, приводит к  $C_{max, ss}$  от около 100 мкг/мл до около 300 мкг/мл у субъекта.

**[0636]** Вариант осуществления изобретения 107. Применение по варианту осуществления изобретения 106, где общая суточная доза трофинетида, вводимая субъекту после завершения периода лечения С, приводит к  $C_{max, ss}$  от около 100 мкг/мл до около 200 мкг/мл у субъекта.

**[0637]** Вариант осуществления изобретения 108. Применение по любому из вариантов осуществления изобретения 61-90, где общая суточная доза трофинетида, вводимая субъекту после завершения периода лечения А, периода лечения В или периода лечения С, приводит к  $C_{max, ss}$  по меньшей мере около 100 мкг/мл, по меньшей мере около 110 мкг/мл, по меньшей мере около 120 мкг/мл, по меньшей мере около 130 мкг/мл, по меньшей мере около 140 мкг/мл, по меньшей мере около 150 мкг/мл, по меньшей мере около 160 мкг/мл, по меньшей мере около 170 мкг/мл, по меньшей мере около 180 мкг/мл, по меньшей мере около 190 мкг/мл или по меньшей мере около 200 мкг/мл у субъекта.

**[0638]** Вариант осуществления изобретения 109. Способ по варианту осуществления 93, где введение трофинетида приводит к  $AUC_{0-12, ss}$  по меньшей мере 755 мкг•ч/мл у субъекта, например, от 755 мкг•ч/мл до 1300 мкг•ч/мл, например, от 780 мкг•ч/мл до 1300 мкг•ч/мл, например, от 790 мкг•ч/мл до 1300 мкг•ч/мл, например, от 800 мкг•ч/мл до 1300 мкг•ч/мл, например, от 820 мкг•ч/мл до 1300 мкг•ч/мл, например, от 840 мкг•ч/мл до 1300 мкг•ч/мл, например, от 860 мкг•ч/мл до 1300 мкг•ч/мл, например, от 880 мкг•ч/мл до 1300 мкг•ч/мл, например, от 900 мкг•ч/мл до 1300 мкг•ч/мл, например, от 920 мкг•ч/мл до 1300 мкг•ч/мл, например, от 940 мкг•ч/мл до 1300 мкг•ч/мл, например, от 960 мкг•ч/мл до 1300 мкг•ч/мл, например, от 980 мкг•ч/мл до 1300 мкг•ч/мл, например, от 1000 мкг•ч/мл до 1300 мкг•ч/мл, например, от 1020 мкг•ч/мл до 1300 мкг•ч/мл, например, от 1040 мкг•ч/мл до 1300 мкг•ч/мл, например, от 1060 мкг•ч/мл до 1300 мкг•ч/мл, например, от 1080 мкг•ч/мл до 1300 мкг•ч/мл, например, от 1100 мкг•ч/мл до 1300 мкг•ч/мл, например, от 1120 мкг•ч/мл до 1300 мкг•ч/мл, например, от 1140 мкг•ч/мл до 1300 мкг•ч/мл, например, от 1160 мкг•ч/мл до 1300 мкг•ч/мл, например, от 1180 мкг•ч/мл до 1300 мкг•ч/мл, например, от 1200 мкг•ч/мл до 1300 мкг•ч/мл, например, от 1220 мкг•ч/мл до 1300 мкг•ч/мл, например, от 1240 мкг•ч/мл до 1300 мкг•ч/мл, например, от 1260 мкг•ч/мл до 1300 мкг•ч/мл, или от 1280 мкг•ч/мл до 1300 мкг•ч/мл у субъекта.

**[0639]** Вариант осуществления изобретения 110. Применение по варианту осуществления изобретения 109, где введение трофинетида приводит к  $AUC_{0-12, ss}$  от 755 мкг•ч/мл до 1300 мкг•ч/мл у субъекта.

- [0640] Вариант осуществления изобретения 111. Применение по варианту осуществления изобретения 110, где введение трофинетида приводит к  $AUC_{0-12, ss}$  от 780 мкг•ч/мл до 1300 мкг•ч/мл у субъекта.
- [0641] Вариант осуществления изобретения 112. Применение по варианту осуществления изобретения 111, где введение трофинетида приводит к  $AUC_{0-12, ss}$  от 790 мкг•ч/мл до 1300 мкг•ч/мл у субъекта.
- [0642] Вариант осуществления 113. Трофинетид для применения по варианту осуществления 96, где введение трофинетида приводит к  $AUC_{0-12, ss}$  по меньшей мере 755 мкг•ч/мл у субъекта, например, от 755 мкг•ч/мл до 1300 мкг•ч/мл, например, от 780 мкг•ч/мл до 1300 мкг•ч/мл, например, от 790 мкг•ч/мл до 1300 мкг•ч/мл, например, от 800 мкг•ч/мл до 1300 мкг•ч/мл, например, от 820 мкг•ч/мл до 1300 мкг•ч/мл, например, от 840 мкг•ч/мл до 1300 мкг•ч/мл, например, от 860 мкг•ч/мл до 1300 мкг•ч/мл, например, от 880 мкг•ч/мл до 1300 мкг•ч/мл, например, от 900 мкг•ч/мл до 1300 мкг•ч/мл, например, от 920 мкг•ч/мл до 1300 мкг•ч/мл, например, от 940 мкг•ч/мл до 1300 мкг•ч/мл, например, от 960 мкг•ч/мл до 1300 мкг•ч/мл, например, от 980 мкг•ч/мл до 1300 мкг•ч/мл, например, от 1000 мкг•ч/мл до 1300 мкг•ч/мл, например, от 1020 мкг•ч/мл до 1300 мкг•ч/мл, например, 1040 мкг•ч/мл до 1300 мкг•ч/мл, например, от 1060 мкг•ч/мл до 1300 мкг•ч/мл, например, от 1080 мкг•ч/мл до 1300 мкг•ч/мл, например, от 1100 мкг•ч/мл до 1300 мкг•ч/мл, например, от 1120 мкг•ч/мл до 1300 мкг•ч/мл, например, от 1140 мкг •ч/мл до 1300 мкг•ч/мл, например, от 1160 мкг•ч/мл до 1300 мкг•ч/мл, например, от 1180 мкг•ч/мл до 1300 мкг•ч/мл, например, от 1200 мкг•ч/мл до 1300 мкг•ч/мл, например, от 1220 мкг•ч/мл до 1300 мкг•ч/мл, например, от 1240 мкг•ч/мл до 1300 мкг•ч/мл, например, от 1260 мкг•ч/мл до 1300 мкг • ч/мл, или от 1280 мкг•ч/мл до 1300 мкг•ч/мл у субъекта.
- [0643] Вариант осуществления 114. Трофинетид для применения по варианту осуществления изобретения 113, где введение трофинетида приводит к  $AUC_{0-12, ss}$  от 755 мкг•ч/мл до 1300 мкг•ч/мл у субъекта.
- [0644] Вариант осуществления изобретения 115. Трофинетид для применения по варианту осуществления изобретения 114, где введение трофинетида приводит к  $AUC_{0-12, ss}$  от 780 мкг•ч/мл до 1300 мкг•ч/мл у субъекта.

**[0645]** Вариант осуществления 116. Трофинетид для применения по варианту осуществления изобретения 115, где введение трофинетида приводит к  $AUC_{0-12, ss}$  от 790 мкг•ч/мл до 1300 мкг•ч/мл у субъекта.

**[0646]** Вариант осуществления изобретения 117. Применение по варианту осуществления 99, где введение трофинетида приводит к  $AUC_{0-12, ss}$  по меньшей мере 755 мкг•ч/мл у субъекта, например, от 755 мкг•ч/мл до 1300 мкг•ч/мл, например, от 780 мкг•ч/мл до 1300 мкг•ч/мл, например, от 790 мкг•ч/мл до 1300 мкг•ч/мл, например, от 800 мкг•ч/мл до 1300 мкг•ч/мл, например, от 820 мкг•ч/мл до 1300 мкг•ч/мл, например, от 840 мкг•ч/мл до 1300 мкг•ч/мл, например, от 860 мкг•ч/мл до 1300 мкг•ч/мл, например, от 880 мкг•ч/мл до 1300 мкг•ч/мл, например, от 900 мкг•ч/мл до 1300 мкг•ч/мл, например, от 920 мкг•ч/мл до 1300 мкг•ч/мл, например, от 940 мкг•ч/мл до 1300 мкг•ч/мл, например, от 960 мкг•ч/мл до 1300 мкг•ч/мл, например, от 980 мкг•ч/мл до 1300 мкг•ч/мл, например, от 1000 мкг•ч/мл до 1300 мкг•ч/мл, например, от 1020 мкг•ч/мл до 1300 мкг•ч/мл, например, 1040 мкг•ч/мл до 1300 мкг•ч/мл, например, от 1060 мкг•ч/мл до 1300 мкг•ч/мл, например, от 1080 мкг•ч/мл до 1300 мкг•ч/мл, например, от 1100 мкг•ч/мл до 1300 мкг•ч/мл, например, от 1120 мкг•ч/мл до 1300 мкг•ч/мл, например, от 1140 мкг •ч/мл до 1300 мкг•ч/мл, например, от 1160 мкг•ч/мл до 1300 мкг•ч/мл, например, от 1180 мкг•ч/мл до 1300 мкг•ч/мл, например, от 1200 мкг•ч/мл до 1300 мкг•ч/мл, например, от 1220 мкг•ч/мл до 1300 мкг•ч/мл, например, от 1240 мкг•ч/мл до 1300 мкг•ч/мл, например, от 1260 мкг•ч/мл до 1300 мкг • ч/мл, или от 1280 мкг•ч/мл до 1300 мкг•ч/мл у субъекта.

**[0647]** Вариант осуществления изобретения 118. Применение по варианту осуществления изобретения 117, где введение трофинетида приводит к  $AUC_{0-12, ss}$  от 755 мкг•ч/мл до 1300 мкг•ч/мл у субъекта.

**[0648]** Вариант осуществления 119. Применение по варианту осуществления изобретения 118, где введение трофинетида приводит к  $AUC_{0-12, ss}$  от 780 мкг•ч/мл до 1300 мкг•ч/мл у субъекта.

**[0649]** Вариант осуществления изобретения 120. Применение по варианту осуществления изобретения 119, где введение трофинетида приводит к  $AUC_{0-12, ss}$  от 790 мкг•ч/мл до 1300 мкг•ч/мл у субъекта.

**[0650]** Вариант осуществления изобретения 121. Способ по варианту осуществления 102, где общая суточная доза трофинетида, вводимая субъекту после завершения периода А лечения, периода В лечения или периода С лечения, приводит к  $C_{\max, ss}$  по меньшей мере 100 мкг/мл у субъекта, например, от 100 мкг/мл до 300 мкг/мл, например, от 110 мкг/мл до 300 мкг/мл, например, от 120 мкг/мл до 300 мкг/мл, например, от 130 мкг/мл до 300 мкг/мл, например, от 140 мкг/мл до 300 мкг/мл, например, от 150 мкг/мл до 300 мкг/мл, например, от 160 мкг/мл до 300 мкг/мл, например, от 170 мкг/мл до 300 мкг/мл, например, от 180 мкг/мл до 300 мкг/мл, например, от 190 мкг/мл до 300 мкг/мл, например, от 200 мкг/мл до 300 мкг/мл, например, от 210 мкг/мл до 300 мкг/мл, например, от 220 мкг/мл до 300 мкг/мл, например, от 230 мкг/мл до 300 мкг/мл, например, от 240 мкг/мл до 300 мкг/мл, например, от 250 мкг/мл до 300 мкг/мл, например, от 260 мкг/мл до 300 мкг/мл, например, от 270 мкг/мл до 300 мкг/мл, например, от 280 мкг/мл до 300 мкг/мл или от 290 мкг/мл до 300 мкг/мл, у субъекта.

**[0651]** Вариант осуществления изобретения 122. Трофинетид для применения по варианту осуществления 105, где общая суточная доза трофинетида, вводимая субъекту после завершения периода А лечения, периода В лечения или периода С лечения, приводит к  $C_{\max, ss}$  по меньшей мере 100 мкг/мл у субъекта, например, от 100 мкг/мл до 300 мкг/мл, например, от 110 мкг/мл до 300 мкг/мл, например, от 120 мкг/мл до 300 мкг/мл, например, от 130 мкг/мл до 300 мкг/мл, например, от 140 мкг/мл до 300 мкг/мл, например, от 150 мкг/мл до 300 мкг/мл мкг/мл, например, от 160 мкг/мл до 300 мкг/мл, например, от 170 мкг/мл до 300 мкг/мл, например, от 180 мкг/мл до 300 мкг/мл, например, от 190 мкг/мл до 300 мкг/мл, например, от 200 мкг/мл до 300 мкг/мл, например, от 210 мкг/мл до 300 мкг/мл, например, от 220 мкг/мл до 300 мкг/мл, например, от 230 мкг/мл до 300 мкг/мл, например, от 240 мкг/мл до 300 мкг/мл, например, от 250 мкг/мл до 300 мкг/мл, например, от 260 мкг/мл до 300 мкг/мл, например, от 270 мкг/мл до 300 мкг/мл, например, от 280 мкг/мл до 300 мкг/мл или от 290 мкг/мл до 300 мкг/мл, у субъекта

**[0652]** Вариант осуществления 123. Применение по варианту осуществления 108, где общая суточная доза трофинетида, вводимая субъекту после завершения периода А лечения, периода В лечения или периода С лечения, приводит к  $C_{\max, ss}$  по меньшей мере 100 мкг/мл у субъекта, например, от 100 мкг/мл до 300 мкг/мл, например, от 110 мкг/мл до 300

мкг/мл, например, от 120 мкг/мл до 300 мкг/мл, например, от 130 мкг/мл до 300 мкг/мл, например, от 140 мкг/мл до 300 мкг/мл, например, от 150 мкг/мл до 300 мкг/мл, например, от 160 мкг/мл до 300 мкг/мл, например, от 170 мкг/мл до 300 мкг/мл, например, от 180 мкг/мл до 300 мкг/мл, например, от 190 мкг/мл до 300 мкг/мл, например, от 200 мкг/мл до 300 мкг/мл, например, от 210 мкг/мл до 300 мкг/мл, например, от 220 мкг/мл до 300 мкг/мл, например, от 230 мкг/мл до 300 мкг/мл, например, от 240 мкг/мл до 300 мкг/мл, например, от 250 мкг/мл до 300 мкг/мл, например, от 260 мкг/мл до 300 мкг/мл, например, от 270 мкг/мл до 300 мкг/мл, например, от 280 мкг/мл до 300 мкг/мл или от 290 мкг/мл до 300 мкг/мл, у субъекта.

**[0653]** Субъекты с синдромом Ретта (если не указано иное, этот термин используется в самом широком смысле, включая синдром Ретта и варианты синдрома Ретта), как было обнаружено, имеют мутации в любом из ряда генов, включая *MECP2*, *ACTL6B*, *AGAP6*, *ANKRD31*, *ARHGEF10L*, *ATP8B1*, *BTBD9*, *CACNA11*, *CDKL5*, *CHD4*, *CHRNA5*, *CTNNB1*, *EEF1A2*, *EIF2B2*, *EIF4G1*, *FAM151A*, *FAT3*, *FOXG1*, *GABBR2*, *GABRD*, *GRAMD1A*, *GRIN1*, *GRIN2B*, *HAP1*, *HCN1*, *HDAC1*, *HTT*, *IMPDH2*, *IQGAP3*, *IQSEC2*, *IZUMO4*, *JMJD1C*, *KCNA2*, *KCNJ10*, *KCNQ2*, *KIF1A*, *LAMB2*, *LRRC40*, *MEF2C*, *MGRN1*, *NCOR2*, *PDLIM7*, *PPT1*, *PWP2*, *RHOBTB2*, *SAFB2*, *SATB2*, *SCG2*, *SCN1A*, *SCN2A*, *SCN8A*, *SDHA*, *SEMA6B*, *SHANK3*, *SHROOM4*, *SLC2A1*, *SLC35A2*, *SLC39A13*, *SLC6A1*, *SMARCA1*, *SMC1A*, *SRRM3*, *STXBP1*, *SYNE2*, *SYNGAP1*, *TAF1B*, *TBLXR1*, *TCF4*, *TRRAP*, *VASH2*, *WDR45*, *XAB2*, *ZFX*, *ZNF238*, *ZNF620* и *ZSCAN12*. См., например, Ehrhart, F. et al., "Current Developments in the Genetics of Rett and Rett-Like Syndrome," *Curr Opin Psychiatry* 31, no. 2 (Mar 2018): 103-08, [dx.doi.org/10.1097/YCO.0000000000000389](https://doi.org/10.1097/YCO.0000000000000389); Iwama, K., et al., "Genetic Landscape of Rett Syndrome-Like Phenotypes Revealed by Whole Exome Sequencing," *J Med Genet* (Mar 6 2019): [jmedgenet-2018-105775](https://doi.org/10.1136/jmedgenet-2018-105775), [dx.doi.org/10.1136/jmedgenet-2018-105775](https://doi.org/10.1136/jmedgenet-2018-105775); и Wang, J., et al., "Rett and Rett-Like Syndrome: Expanding the Genetic Spectrum to Kif1a and Grin1 Gene," *Mol Genet Genomic Med* (Sep 11 2019): e968, [dx.doi.org/10.1002/mgg3.968](https://doi.org/10.1002/mgg3.968). Соответственно, в некоторых вариантах осуществления изобретения субъект имеет мутацию, связанную с синдромом Ретта, например, которая находится в любом из вышеперечисленных генов. В некоторых вариантах осуществления изобретения субъект имеет мутацию *MECP2*. В некоторых вариантах осуществления изобретения субъект имеет мутацию *MECP2*,

выбранную из нонсенс-мутации, миссенс-мутации, С-концевой усеченной, делеции, R168X, R270X, R255X, T158M, R306C и R106W. В некоторых вариантах осуществления изобретения субъект имеет мутацию *MECP2*, выбранную из R168X, R270X, R255X, T158M и R306C. В некоторых вариантах осуществления изобретения субъект имеет мутацию *MECP2*, выбранную из R168X, R270X, R255X и T158M. В некоторых вариантах осуществления изобретения субъект имеет мутацию *MECP2*, выбранную из R168X, R270X и R255X. В некоторых вариантах осуществления изобретения субъект имеет мутацию *MECP2*, выбранную из R168X и R270X. В некоторых вариантах осуществления изобретения субъект имеет мутацию *MECP2* R168X. В некоторых вариантах осуществления изобретения субъект имеет мутацию в *ACTL6B, AGAP6, ANKRD31, ARHGEF10L, ATP8B1, BTBD9, CACNA11, CDKL5, CHD4, CHRNA5, CTNNA1, EIF1A2, EIF2B2, EIF4G1, FAM151A, FAT3, FOXG1, GABBR2, GABRD, GRAMD1A, GRIN1, GRIN2B, HAP1, HCN1, HDAC1, HTT, IMPDH2, IQGAP3, IQSEC2, IZUMO4, JMJD1C, KCNA2, KCNJ10, KCNQ2, KIF1A, LAMB2, LRRC40, MEF2C, MGRN1, NCOR2, PDLIM7, PPT1, PWP2, RHOBTB2, SAFB2, SATB2, SCG2, SCN1A, SCN2A, SCN8A, SDHA, SEMA6B, SHANK3, SHROOM4, SLC2A1, SLC35A2, SLC39A13, SLC6A1, SMARCA1, SMC1A, SRRM3, STXBP1, SYNE2, SYNGAP1, TAF1B, TBLXR1, TCF4, TRRAP, VASH2, WDR45, XAB2, ZFX, ZNF238, ZNF620* или *ZSCAN12*.

**[0654]** В данном контексте "субъект, нуждающийся в этом", в контексте способа лечения синдрома Ретта, включающего введение трофинетида субъекту, нуждающемуся в этом, является субъектом с классическим/типичным синдромом Ретта, атипичным синдромом Ретта, "возможным", "возможно", "вероятным" или "вероятно" синдромом Ретта, "возможным", "возможно", "вероятным" или "вероятно" атипичным синдромом Ретта, "синдромом Ретта", одним или более симптомами синдрома Ретта, мутацией, связанной с синдромом Ретта (например, любой из мутаций, описанных выше, или мутацией *MECP2*, которая представляет собой нонсенс-мутацию, С-концевое усечение, делецию, R168X, R270X, R255X, T158M, R306C или R106W) и/или мутацией, которая наблюдалась у субъектов с синдромом Ретта.

**[0655]** В данном контексте термин "терапевтически эффективное количество" относится к такому количеству трофинетида, которое является достаточным для

облегчения одного или более симптомов синдрома Ретта или предотвращения прогрессирования синдрома Ретта, или вызывает регрессию синдрома Ретта у субъекта, нуждающегося в этом. Например, терапевтически эффективное количество относится к количеству трофинетида, которое вызывает терапевтический ответ, например, замедляет прогрессирование синдрома Ретта у субъекта по меньшей мере на около 2%, по меньшей мере на около 5%, по меньшей мере на около 10%, по меньшей мере на около 15%, по меньшей мере на около 20%, по меньшей мере на около 25%, по меньшей мере на около 30%, по меньшей мере на около 35%, по меньшей мере на около 40%, по меньшей мере на около 45%, по меньшей мере на около 50%, по меньшей мере на около 55%, по меньшей мере на около 60%, по меньшей мере на около 65%, по меньшей мере на около 70%, по меньшей мере на около 75%, по меньшей мере на около 80%, по меньшей мере на около 85%, по меньшей мере на около 90%, по меньшей мере на около 95% или по меньшей мере на около 100% или более.

**[0656]** В данном контексте термин "около" включает указанное число  $\pm 10\%$ . Таким образом, "около 10" означает от 9 до 11.

**[0657]** В некоторых вариантах осуществления изобретения синдром Ретта представляет собой атипичный или классический/типичный синдром Ретта. В некоторых вариантах осуществления изобретения синдром Ретта представляет собой классический/типичный синдром Ретта. В некоторых вариантах осуществления изобретения синдром Ретта представляет собой "возможный" или "возможно" синдром Ретта. В некоторых вариантах осуществления изобретения синдром Ретта представляет собой "возможный" или "возможно" атипичный синдром Ретта. В некоторых вариантах осуществления изобретения синдром Ретта представляет собой "вероятный" или "вероятно" синдром Ретта. В некоторых вариантах осуществления изобретения синдром Ретта представляет собой "вероятный" или "вероятно" атипичный синдром Ретта.

**[0658]** В некоторых вариантах осуществления изобретения субъект с классическим/типичным синдромом Ретта демонстрирует все следующие клинические параметры: частичную или полную потерю приобретенных целенаправленных навыков рук; частичную или полную потерю приобретенных навыков речи; отклонения от нормы походки (например, нарушение (диспраксическая) походка или отсутствие способности); и

стереотипные движения рук (например, скручивание/сдавливание рук, хлопанье/постукивание, чавкание и автоматические умывания/потирания рук). Потеря приобретенной речи основана на наилучших приобретенных навыках разговорной речи, а не только на приобретении отдельных слов или более высоких языковых навыков. Таким образом, индивид, который научился болтать, но затем теряет эту способность, считается потерявшим приобретенную речь.

**[0659]** В некоторых вариантах осуществления изобретения субъект с классическим/типичным синдромом Ретта необязательно демонстрирует один или более вспомогательных критериев, выбранных из: нарушений дыхания при бодрствовании; бруксизма при бодрствовании; нарушения паттерна сна; аномального мышечного тонуса; периферических вазомоторных нарушений; сколиоза/кифоза; задержки роста; маленьких, холодных рук и ног; неподходящих смеющихся/или кричащих заклиний; ослабленной реакции на боль; и интенсивной глазной коммуникации (например, указание глазами).

**[0660]** В некоторых вариантах осуществления изобретения субъект с классическим/типичным синдромом Ретта не пережил инсульт, который вызывает неврологические проблемы (например, подтверждается клиническими данными, такими как неврологическое или офтальмологическое обследование и МРТ/КТ, что предполагаемый инсульт непосредственно привел к неврологической дисфункции) или значительного аномального психомоторного развития в первые шесть месяцев жизни. В некоторых вариантах осуществления инсульт представляет собой повреждение головного мозга, вторичное по отношению к травме (например, пери- или постнатально), нейрометаболическому заболеванию или тяжелой инфекции. Значительно аномальное означает аномальное до такой степени, что нормальные этапы (обретение контроля над головой, глотание, развитие социальной улыбки) не были достигнуты. Легкая генерализованная гипотония или другие ранее зарегистрированные незначительные изменения в развитии в течение первых шести месяцев жизни являются распространенным явлением при РТТ и не представляют собой грубого нарушения психомоторного развития в течение первых шести месяцев жизни.

**[0661]** В некоторых вариантах осуществления изобретения субъект с атипичным синдромом Ретта демонстрирует:

1) два или три клинических параметра, выбранных из: частичной или полной потери приобретенных целенаправленных навыков рук; частичной или полной потери приобретенного разговорной речи; отклонений от нормы походки (например, нарушение (диспраксическая) походки или отсутствие способности); и стереотипных движений рук (например, скручивание/сдавливание рук, хлопанье/постукивание, чавканье и автоматические умывания/потирания рук); и

2) по меньшей мере пять вспомогательных критериев, выбранных из следующих: нарушения дыхания при бодрствовании; бруксизм при бодрствовании; нарушение паттерна сна; нарушение мышечного тонуса; периферические вазомоторные нарушения; сколиоз/кифоз; задержка роста; маленькие, холодные руки и ноги; неподходящие смеющиеся/или кричащие заклипания; ослабленной реакции на боль; и интенсивной глазной коммуникации (например, указание глазами).

**[0662]** Если у человека есть или когда-либо был клинический признак, он считается поддерживающим критерием. Многие из этих особенностей имеют возрастную зависимость, проявляющуюся и становящуюся более преобладающей в определенном возрасте. Поэтому диагностировать атипичный РТТ может быть проще у пожилых людей, чем у молодых.

**[0663]** В некоторых вариантах осуществления изобретения субъект с атипичным синдромом Ретта представляет собой молодого индивидуума (в возрасте до 5 лет, например, от 18 месяцев до 5 лет), который имеет период регрессии и по меньшей мере два клинических параметра, но не удовлетворяет требованию по меньшей мере пяти вспомогательных критериев, может быть поставлен диагноз «вероятно атипичный РТТ». Лица, которые подпадают под эту категорию, должны проходить повторную оценку по мере старения и соответственно должен пересматриваться их диагноз.

**[0664]** В некоторых вариантах осуществления изобретения субъект с синдромом Ретта представляет собой индивидуума в возрасте до 3 лет, который имеет мутацию *MECP2* и не утратил никаких навыков (например, до каких-либо явных признаков регрессии), но в то же время имеет клинические признаки, свидетельствующие о синдроме Ретта, например, одно или более отклонений от нормы походки (например, нарушение (диспраксическая) походка или отсутствие способности); и стереотипные движения рук (например,

скручивание/сдавливание рук, хлопанье/постукивание, чавкание и автоматические умывания/потирания рук); нарушения дыхания при бодрствовании; бруксизм при бодрствовании; нарушение паттерна сна; отклонение от нормы мышечного тонуса; периферические вазомоторные нарушения; сколиоз/кифоз; замедление роста; небольшие, холодные руки и ноги; неуместный смех/или заклипания; ослабленной реакции на боль; и интенсивной глазной коммуникации (например, указание глазами). В таких случаях синдром Ретта является «возможным» атипичным синдромом Ретта. Такие пациенты должны проходить повторную оценку каждые 6-12 месяцев на предмет наличия признаков регрессии.

**[0665]** В некоторых вариантах осуществления изобретения субъект с синдромом Ретта находится в периоде регрессии с последующим восстановлением или стабилизацией.

**[0666]** В некоторых вариантах осуществления изобретения субъект с синдромом Ретта не полностью соответствует критериям атипичного синдрома Ретта или типичного синдрома Ретта, но демонстрирует некоторые клинические признаки РТТ, такие как любая комбинация клинических признаков, обсуждаемых выше; например, две, три или четыре психомоторные задержки с регрессией или без нее, стереотипные движения рук, потеря использования рук и плохая речь.

## ПРИМЕРЫ

### **Пример 1: Фармакокинетический анализ трофинетида из исследований фазы 2**

**[0667]** В предыдущих исследованиях фазы 2 синдрома Ретта (Glaze *et al.*, 2019) трофинетид продемонстрировал линейную фармакокинетику в диапазоне доз, протестированных у пациентов-детей с РТТ. Эти фармакокинетические результаты согласуются с данными, полученными ранее у здоровых добровольцев, а также у подростков и взрослых пациентов с РТТ. С точки зрения метаболизма препарата, во время лечения не наблюдалось накопления, ингибирования метаболизма или индукции. У пациентов, получавших препарат в дозе 50 мг/кг 2 р./сут., медиана  $C_{max}$  составляла 17,7 мкг/мл, а медиана  $AUC_{(0-12ss)}$  - 139,4 мкг/мл•ч. У пациентов, получавших препарат в дозе 100 мг/кг 2 р./сут., медиана  $C_{max}$  составляла 52,6 мкг/мл, а медиана  $AUC_{(0-12ss)}$  - 338,6

мкг/мл•ч. У пациентов, получавших 200 мг/кг 2 р./сут., медиана  $C_{\max}$  составляла 82,2 мкг/мл, а медиана  $AUC_{(0-12ss)}$  составляла 505,1 мкг/мл•ч. Геометрическое среднее кажущегося конечного периода полувыведения ( $T_{1/2}$ ) варьировалось от 5,3 часа до 6,1 часа в трех группах дозирования.

**[0668]** Дальнейший анализ, представленный в настоящем описании, продемонстрировал, что масса тела оказала значительное влияние на клиренс, как показано на Фигуре 1 (подростки и взрослые против здоровых добровольцев) и Фигуре 2 (дети и подростки), и на центральный объем распределения, как показано на Фигуре 3 (подростки и взрослые против здоровых добровольцев) и Фигуре 4 (дети и подростки). Диапазон воздействия препарата у пациентов, получавших дозу 200 мг/кг 2 р./сут. у детей и подростков, был ниже ожидаемого диапазона воздействия для этого уровня дозы.

**[0669]** Была разработана модель смоделированных уровней дозы для характеристики уровней дозы, необходимых для достижения минимального целевого уровня воздействия перорально вводимого трофинетида при различной массе тела в педиатрической популяции.

**[0670]** Даже при более низком, чем ожидалось, диапазоне экспозиций доза 200 мг/кг 2 р./сут. продемонстрировала клиническую эффективность, и поисковые анализы показали положительную взаимосвязь параметров ФК/ФД. Наблюдалась корреляция между системным воздействием и изменениями RSBQ, RTT-DSC и CGI-I, где наблюдались улучшения при более высоком воздействии ( $AUC$  ( $AUC_{ss}$ ) в равновесном состоянии) и при более высоком кумулятивном воздействии. Например, результаты показали корреляцию между процентным изменением от исходного уровня лечения в общем балле RSBQ и  $AUC_{ss}$  трофинетида по визитам (Фигура 5) и в течение периода активного дозирования (Фигура 6).

**[0671]** Таким образом, верхние уровни воздействия в дозе 200 мг/кг 2 р./сут. считались эффективными и, таким образом, подходящим целевым уровнем воздействия. Таким образом, стратегии дозирования были разработаны с целью обеспечения минимального целевого воздействия 800 мкг/мл•ч, что приблизительно соответствует 90-100% квантилю  $AUC$  воздействия ( $AUC_{0-12}$ ), наблюдаемому в исследовании у детей/подростков для номинальной дозы 200 мг/кг 2 р./сут. 90-100% квантиль в этом исследовании включал

$AUC_{(0-12)}$  790 мкг/мл•ч и выше, как показано на Фигуре 7. Ожидается, что при распределении массы тела большая доля субъектов достигнет целевого уровня воздействия лекарственного препарата.

**[0672]** Как видно из Таблицы 2 ниже, для исследований фазы 3 было рассмотрено пять сценариев дозирования. Каждый из этих сценариев состоял из одного или нескольких диапазонов массы тела пациента, в совокупности охватывающих от 15 до 70 кг, с указанным уровнем дозы 2 р./сут., назначенным каждому диапазону массы тела.

**[0673]** Комбинации массы тела оценивали для прогнозируемых экспозиций, выраженных с помощью  $AUC_{0-12}$ , с использованием популяционной фармакокинетики и методов, основанных на моделировании, для моделирования смоделированного 12-часового интервала дозирования. Для каждой комбинации массы тела/уровня дозы прогнозировали уровни воздействия, достигаемые 5<sup>-м</sup>, 25<sup>-м</sup>, 50<sup>-м</sup>, 75<sup>-м</sup> и 95<sup>-м</sup> перцентильями пациентов. В некоторых вариантах осуществления изобретения  $AUC_{0-12}$  измеряют в равновесном состоянии, например, после 42 дней дозирования.

**[0674]** Сценарий 1 с использованием одной полосы массы тела, по прогнозам, оставит большинство пациентов до 45 кг под целевым диапазоном  $AUC_{0-12}$ , как показано на Фигуре 8.

**[0675]** Сценарий 4, в котором использовались четыре полосы массы тела, обеспечивал перекрытие с целевым диапазоном воздействия для каждой полосы массы тела и сходство экспозиции между полосами массы тела. Воздействие 50<sup>-го</sup> перцентилья было выбрано для многократного расчета воздействия. В сценарии 4 наивысшее прогнозируемое воздействие 50<sup>-го</sup> перцентилья среди четырех диапазонов массы тела составляло 882 ч•нг/мл, и это значение использовалось при многократном расчете воздействия.

**Таблица 2. Пять сценариев дозирования на основе диапазона массы тела**

Сценарий	Масса тела (кг)	Доза (мг, 2 р/сут)	$AUC_{0-12}$ (ч•нг/мл) по перцентильям				
			5 <sup>-я</sup>	25 <sup>-я</sup>	50 <sup>-я</sup>	75 <sup>-я</sup>	95 <sup>-я</sup>
1	15-70	10,000	561,034	727,028	889,891	1116,340	1542,649
2	15-50	8000	530,392	679,656	819,701	997,779	1319,367

Сценарий	Масса тела (кг)	Доза (мг, 2 р/сут)	AUC <sub>0-12</sub> (ч•нг/мл) по процентилям				
			5-я	25-я	50-я	75-я	95-я
	50-70	12,000	609,448	752,767	871,825	1007,863	1246,036
3	15-35	8000	625,621	791,137	936,625	1110,149	1416,620
	35-50	10,000	610,134	752,405	871,710	1010,536	1244,382
	50-70	12,000	609,448	752,767	871,825	1007,863	1246,036
4	15-20	6000	587,206	725,078	839,469	971,4863	1194,847
	20-35	8000	605,615	755,268	882,203 <sup>a</sup>	1029,671	1283,605
	35-50	10,000	610,134	752,405	871,710	1010,536	1244,382
	50-70	12,000	609,448	752,767	871,825	1007,863	1246,036
5	15-20	6000	587,206	725,078	839,469	971,486	1194,847
	20-35	8000	605,615	755,268	882,203	1029,671	1283,605
	35-50	10,000	610,134	752,405	871,710	1010,536	1244,382
	50-65	12,000	625,897	772,407	892,313	1029,095	1266,288
	65-70	14,000	676,907	825,934	948,774	1096,816	1356, 507

Сокращения: AUC<sub>0-12</sub> = площадь под кривой «концентрация в плазме - время» от 0 до 12; 2 р/сут = два раза в сутки

<sup>a</sup>Значение, используемое в многократном расчете экспозиции

**[0676]** Моделирование дозы показало, что четырехуровневая модель полос дозирования по массе с фиксированными дозами 6000 мг 2 р./сут., 8000 мг 2 р./сут., 10 000 мг 2 р./сут. или 12 000 мг 2 р./сут. (Таблица 3) приведет к тому, что многие субъекты будут получать воздействие в пределах целевого диапазона при массе тела от 12 до 100 кг.

**Таблица 3. Разработанный режим дозирования трофинетида**

Диапазон массы тела	Доза 2 р/сут	Общая суточная доза
от 12 до 20 кг	6000 мг	12 000 мг
от 21 до 35 кг	8000 мг	16 000 мг
от 36 до 50 кг	10 000 мг	20 000 мг
от 51 до 100 кг	12 000 мг	24 000 мг

**Пример 2: Протокол клинического исследования с использованием указанной в настоящем документе дозировки.**

- [0677] **Название Протокола** Рандомизированное, двойное слепое, плацебо-контролируемое исследование трофинетида в параллельных группах для лечения девочек и женщин с синдромом Ретта
- [0678] **Название исследуемого препарата:** Трофинетид, раствор для перорального приема
- [0679] Синдром Ретта является разрушительным расстройством, для которого до сих пор нет лечения кроме симптоматической помощи, что приводит к большой неудовлетворенной медицинской потребности. В двух исследованиях трофинетида у девочек и женщин с РТТ трофинетид переносился хорошо. Самая высокая оцениваемая доза, 200 мг/кг 2 р./сут., была отмечена для получения пользы по сравнению с плацебо даже в относительно небольшом исследовании, как описано выше. Обоснованием для настоящего исследования является оценка того, демонстрирует ли лечение трофинетидом статистически значимое преимущество по сравнению с плацебо в исследовании с хорошим потенциалом.
- [0680] Соответственно, настоящее исследование предназначено для оценки того, подтверждаются ли эффекты применения трофинетида, наблюдаемые в двух исследованиях фазы 2, в более широкой популяции детей, подростков и молодых взрослых.
- [0681] В этом исследовании будут изучены эффекты только у женщин и только у пациентов с типичным РТТ и подтвержденной мутацией гена *MECP2*. Участники будут находиться в стабильной фазе РТТ; то есть, они не будут находиться в активной неврологической регрессии. Исключение пациентов с атипичным РТТ, пациентов без задокументированной болезнетворной мутации *MECP2* и пациентов мужского пола основано на соображениях дизайна исследования, которые позволят получить более однородную исследуемую популяцию и, как ожидается, снизить вариабельность, что позволит наблюдать разницу между лечением трофинетидом и плацебо в этой относительно небольшой выборке популяции.
- [0682] Верхний предел допустимого возрастного диапазона был увеличен до 20 лет по сравнению с 15 годами в самом последнем исследовании фазы 2. Возрастной диапазон не

превышает 20 лет в значительной степени потому, что в Соединенных Штатах школьные округа, как правило, предоставляют услуги до 20 или 21 года, а наличие услуг после этого возраста не является постоянным во всех штатах.

**[0683]** В исследовании будет проведено сравнение эффективности и безопасности одной группы лечения трофинетидом с плацебо. На основании результатов предшествующего исследуемого лечения трофинетидом была принята доза 200 мг/кг 2 р./сут. Тем не менее, было отмечено, что пациенты с более низкой массой тела, как правило, имели более низкую, чем ожидалось, экспозицию, чем пациенты, которые весили больше. Идентификация массы тела в качестве ковариаты часто наблюдалась с препаратами, демонстрирующими аналогичные распределительные свойства, особенно при рассмотрении подростков или других групп с различными демографическими характеристиками (Jusko et al. 1982; Kersting et al. 2012; Piana et al. 2014). Передовой подход к рассмотрению этой ковариаты заключается в разработке модели дозирования, которая учитывает влияние веса на экспозицию. Как описано в Примере 1 была разработана модель смоделированных уровней дозы для характеристики уровней дозы, необходимых для достижения минимального целевого уровня воздействия перорально вводимого трофинетида при различной массе тела в педиатрической популяции. Моделирование дозы показало, что четырехуровневая модель полос дозирования массы тела с фиксированными дозами 6 г 2 р./сут., 8 г 2 р./сут., 10 г 2 р./сут. или 12 г 2 р./сут. (таблица 3, выше) приведет к оптимальному проценту субъектов с экспозицией в пределах целевого диапазона при массе тела 12 - 100 кг.

**[0684]** Данное исследование будет проводиться в виде многоцентрового, рандомизированного, двойного слепого, плацебо-контролируемого исследования в параллельных группах с участием девочек и женщин с синдромом Ретта. В исследовании будет сравниваться одна группа активного лечения, получающая трофинетид в дозах с диапазоном массы тела, с группой плацебо. Пациенты будут стратифицированы по возрастным стратам (5-10 лет, 11-15 лет и 16-20 лет) и степени тяжести RSBQ на исходном уровне (общий балл <35 и общий балл ≥35). Минимум 12 пациентов должны быть рандомизированы для каждой возрастной страты. Спонсор, пациенты, лица, осуществляющие уход, и исследователи будут слепы к назначению лечения.

Продолжительность участия для отдельных субъектов исследования составит приблизительно 19 недель. В этом исследовании примут участие около 18 центров.

**[0685]** Исследование будет состоять из 3 периодов:

- Период скрининга: до 3 недель
- Период двойного слепого лечения: 12 недель
- Период наблюдения: 30 дней

**[0686]** Дата завершения исследования определяется как дата завершения заключительным пациентом во всех центрах своей окончательной оценки, определенной протоколом. Отдельный субъект считается завершившим исследование на дату окончательной оценки, определенной протоколом. Обратите внимание, что «окончательная оценка, определенная протоколом», включает визит последующего наблюдения или контакт, в зависимости от того, что наступит позже.

#### **Главная цель**

- Исследование эффективности лечения пероральным трофинетидом в сравнении с плацебо у девочек и женщин с синдромом Ретта

#### **Сопутствующие первичные результаты оценки**

- Общий балл по опроснику для оценки поведения пациентов с синдромом Ретта (RSBQ) – изменение относительно исходного уровня до недели 12
- Общий балл клинического впечатления - улучшение (CGI-I) на 12-й неделе

#### **Ключевой вторичный результат**

- Исследование эффективности лечения пероральным трофинетидом в сравнении с плацебо в отношении способности к общению у девочек и женщин с синдромом Ретта

#### **Ключевой вторичный результат оценки**

**[0687]** Изменение относительно исходного уровня до недели 12 в:

- Шкала коммуникации и символического поведения профиль развития™ Контрольный список для младенцев и детей младшего возраста – Социальный составной балл (CSBS-DP-IT Social)

#### **Другие вторичные цели**

- Исследование пользы лечения пероральным трофинетидом в сравнении с плацебо в отношении общего качества жизни девочек и женщин с синдромом Ретта
- Исследовать эффективность лечения пероральным трофинетидом в сравнении с плацебо у девочек и женщин с синдромом Ретта на:
  - о Функции рук
  - о Способность передвигаться и другие общие двигательные навыки
  - о Способность сообщать о выборе и предпочтениях
  - о Способность общаться в устной форме
- Изучить эффективность лечения пероральным трофинетидом в сравнении с плацебо при глобальной оценке тяжести заболевания у девочек и женщин с синдромом Ретта
- Исследовать пользу лечения пероральным трофинетидом в сравнении с плацебо точки зрения нагрузки на лиц, осуществляющих уход за девочками и женщинами с синдромом Ретта
- Изучить пользу лечения пероральным трофинетидом в сравнении с плацебо в отношении влияния инвалидности на повседневную жизнь ребенка и семьи

#### **Другие вторичные результаты оценки**

**[0688]** Изменение относительно исходного уровня до недели 12 в:

- Общий рейтинг качества жизни по шкале влияния детской неврологической инвалидности (ICND)
- Оценка клиницистом синдрома Ретта по функции кисти (RTT-HF) Оценка клиницистом синдрома Ретта по амбуляционным и макромоторным навыкам (RTT-AMB)
- Клинический рейтинг способности сообщать о выборе (RTT-COMC)
- Клинический рейтинг вербальной коммуникации (RTT-VCOM)

- Клиническое глобальное впечатление - серьезность (CGI-S)
- Общий балл по шкале учета нагрузки на лицо, осуществляющее уход за больными с синдромом Ретта (RTT-CBI) (пункты 1-24)
- Шкала оценки детской неврологической инвалидности (ICND) Общий балл

#### **Цель безопасности**

- Исследование безопасности и переносимости лечения пероральным трофинетидом в сравнении с плацебо у девочек и женщин с синдромом Ретта

#### **Конечные результаты оценки безопасности**

- Нежелательные явления, возникшие в ходе лечения (НЯВЛ)
- Серьезные нежелательные явления (СНЯ)
- Отмена лечения в связи с возникновением побочных эффектов
- Потенциально клинически важные изменения в других оценках безопасности

#### **Фармакокинетические задачи**

- Охарактеризовать фармакокинетику (ФК) трофинетида у девочек и женщин с синдромом Ретта
- Оценка фармакокинетической/фармакодинамической (ФК/ФД) взаимосвязи с использованием конечных результатов оценки безопасности и эффективности у девочек и женщин с синдромом Ретта

#### **Фармакокинетические результаты оценки**

- Концентрация трофинетида и возможных метаболитов в цельной крови
- ФК параметры трофинетида с использованием популяционного ФК подхода • ФК/ФД с использованием соответствующих ФК/ФД методов анализа

#### **Количество исследовательских центров**

[0689] В этом исследовании примут участие около 18 центров.

### Количество запланированных пациентов

[0690] Ожидается, что 184 пациента будут рандомизированы (как минимум 12 пациентов будут рандомизированы для трех возрастных диапазонов [5-10 лет, 11-15 лет и 16-20 лет]), в общей сложности 92 пациента в каждой группе лечения.

### Исследуемый препарат, доза и способ введения

[0691] Пациенты будут получать пероральную дозу трофинетида или плацебо в течение периода до 12 недель. Доза будет основываться на массе тела пациента на исходном уровне, как указано ниже. Дозы можно вводить с помощью гастростомической (G) трубки (дозы, вводимые через гастроюнальные [GJ] трубки, должны вводиться через G-порт).

**Таблица 4. График дозирования на основании массы тела на исходном уровне**

Масса	Доза	Общая суточная доза
12-20 кг	30 мл (6 г)	2 р/сут 60 мл (12 г)
>20-35 кг	40 мл (8 г)	2 р/сут 80 мл (16 г)
>35-50 кг	50 мл (10 г)	2 р/сут 100 мл (20 г)
>50 кг	2 р/сут 60 мл (12 г)	2 р/сут 120 мл (24 г)

Сокращения: 2 р/сут=два раза в сутки

### План исследования

[0692] Это 12-недельное, многоцентровое, рандомизированное, двойное слепое, плацебо-контролируемое исследование в параллельных группах. В исследовании будет сравниваться одна группа активного лечения, получающая трофинетид в дозах с диапазоном массы тела, с группой плацебо. Пациенты будут стратифицированы по возрастным стратам (5-10 лет, 11-15 лет и 16-20 лет) и степени тяжести RSBQ на исходном уровне (общий балл <35 и общий балл ≥35). Спонсор, пациенты, лица, осуществляющие уход, и исследователи будут слепы к назначению лечения.

[0693] Исследование будет состоять из 3 периодов:

- Период скрининга: до 3 недель

- Период двойного слепого лечения: 12 недель
- Период наблюдения: 30 дней

#### **Период скрининга (до 3 недель)**

[0694] В течение периода скрининга пациенты будут оцениваться на предмет пригодности к участию в исследовании. К участию в исследовании допускаются только те пациенты, которые отвечают всем критериям включения и отсутствия исключения. Исследователи не должны отменять запрещенные препараты пациента с целью включения его в исследование. Препараты следует отменить только в том случае, если это будет сочтено клинически целесообразным и по согласованию с лечащим врачом. Пациентов будут оценивать на предмет диагностики синдрома Ретта. Кроме того, должна быть подтверждена документация по мутации *MECP2*. Генотипирование может быть выполнено в рамках исследования, если документация не является достаточной. Лица, осуществляющие уход, начнут вести полуструктурированный дневник лиц, осуществляющих уход, в период скрининга.

#### **Период двойного слепого лечения (12 недель)**

[0695] Визит исходного уровня (Визит 2) может произойти после завершения процедур скрининга и не исключения пациента из исследования. Во время визита 2 и после подтверждения пригодности, пациенты будут рандомизированы в соотношении 1:1 для приема раствора трофинетида для приема внутрь или соответствующего плацебо. Доза будет основываться на массе тела, как указано в таблице 4. Первая доза исследуемого препарата будет введена в исследовательском центре после завершения всех оценок исходного уровня или, если исследователь сочтет, что уже слишком поздно, на следующий день. День приема первой дозы будет считаться днем 1 введения дозы. ЭКГ должна быть выполнена через 2-3 часа после первой дозы, и по завершении ЭКГ будет взят образец для анализа ФК. Прием исследуемого препарата должен быть прекращен в случае, если продолжительность интервала QT с корректировкой Фридеричия (QTcF) после рандомизации составляет  $\geq 500$  мс или увеличивается на  $\geq 60$  мс по сравнению со средним интервалом QTcF на исходном уровне (до введения дозы).

**[0696]** Дозировка - два раза в день, один раз утром и один раз вечером. Пациент не должен принимать пищу в течение 1 часа до введения дозы и в течение 1 часа после введения дозы. В дополнение к исследуемому препарату, выданному в исследовательском центре во время визита исходного уровня, дополнительный исследуемый препарат будет отправлен непосредственно пациенту или приходящей медсестре. Отгрузка, возврат и отчетность исследуемого препарата будут осуществляться в соответствии с планом распределения препарата. В каждом центре также будет составлен план распределения препарата среди пациентов. Подтверждение любой доставки в дом пациента будет сделано приходящей медсестрой во время визита на дом. Пациенты вернутся в клинику для оценки на неделе 2, неделе 6 и неделе 12/досрочное прекращение (ET).

#### **Период наблюдения (30 дней)**

**[0697]** Пациенты, которые не продолжают участие в открытом расширенном исследовании, получают последующий телефонный звонок для оценки безопасности через 30 дней после приема последней дозы исследуемого препарата.

#### **Продолжительность исследования**

**[0698]** Продолжительность участия для отдельных субъектов исследования составит приблизительно 19 недель, включая период скрининга продолжительностью до 3 недель, период исследования продолжительностью 12 недель и период наблюдения продолжительностью 30 дней. Дата завершения исследования определяется как дата завершения заключительным пациентом во всех центрах своей окончательной оценки, определенной протоколом.

#### **Основные критерии включения и исключения**

**[0699]** Для участия в данном исследовании пациенты должны соответствовать всем критериям включения и ни одному из критериев исключения.

#### **Критерии включения:**

1. Информированное согласие перед проведением любых процедур исследования требуется в следующих случаях:

- а. Для несовершеннолетних пациентов: письменное информированное согласие будет получено от законного представителя. Пациент должен предоставить письменное или устное согласие, если исследователь сочтет это возможным. Процесс получения информированного согласия будет проводиться в соответствии с политикой институционального наблюдательного совета (ЭСО) или комитета по этике (КЭ) и применимым местным законодательством.
  - б. Для пациентов, которые не являются несовершеннолетними: письменное информированное согласие будет получено от законного представителя или пациента, если исследователь сочтет это возможным. Если пациент считается неспособным предоставить согласие, он должен предоставить письменное или устное согласие недееспособного лица, если исследователь сочтет это возможным. Процесс получения информированного согласия будет проводиться в соответствии с политикой ЭСО или КЭ и применимым местным законодательством.
  - в. Лицо, осуществляющее уход за пациентом, также должно предоставить информированное согласие относительно его участия в исследовании до участия в любых процедурах исследования.
2. Пациенты женского пола в возрасте от 5 до 20 лет включительно на этапе скрининга
  3. Масса тела  $\geq 12$  кг при скрининге
  4. Может проглотить исследуемый препарат, предоставленный в виде жидкого раствора, или принять его с помощью гастростомической трубки
  5. Лицо, осуществляющее уход за пациентом, обладает достаточными языковыми навыками для завершения оценки лица, осуществляющего уход, на языке, на котором проводятся оценки в рамках исследования

### **Диагностика**

6. Имеет классический/типичный синдром Ретта (RTT)
7. Имеет задокументированную болезнетворную мутацию в гене *MECP2*

8. Пост-регрессия при скрининге, определяемая как: отсутствие потери или ухудшения амбулаторного состояния (включая походку, координацию, независимость ходьбы/стояния) в течение 6 месяцев после скрининга
  - б. Отсутствие потери или ухудшения функции рук в течение 6 месяцев после скрининга
  - в. Отсутствие потери или ухудшения речи (включая болтовню, слова или ранее разработанные коммуникативные вокализации) в течение 6 месяцев после скрининга
  - г. Отсутствие потери или деградации невербальных коммуникативных или социальных навыков (включая взгляд, использование тела для указания коммуникативного намерения, социальную внимательность) в течение 6 месяцев после скрининга
9. Имеет рейтинг тяжести 10-36 включительно по шкале клинической тяжести синдрома Ретта при скрининге
10. Имеет балл CGI-S  $\geq 4$  при скрининге на исходном уровне

#### ***Сопутствующая терапия***

11. Если пациент принимает или принимал противосудорожный препарат или любой другой психоактивный препарат (включая каннабиноиды):
  - а. схема лечения была стабильной в течение как минимум 4 недель до исходного уровня, и в настоящее время нет плана по изменению дозы, или
  - б. если препарат был отменен, прекращение произошло не менее чем за 2 недели или 5 периодов полувыведения (в зависимости от того, что больше) до исходного уровня
12. Если пациент принимает или принимал какие-либо другие лекарственные препараты ежедневно в связи с хроническим заболеванием (за исключением антибиотиков, обезболивающих и слабительных средств):
  - а. схема лечения была стабильной в течение как минимум 4 недель до исходного уровня, и в настоящее время нет плана по изменению дозы, или

- б. если препарат был отменен, прекращение произошло не менее чем за 2 недели или 5 периодов полувыведения (в зависимости от того, что больше) до исходного уровня 13. Если пациент получает или получал нефармакологическое соматическое лечение (например, кетогенную диету или стимуляцию блуждающего нерва):
  - а. схема лечения была стабильной в течение как минимум 4 недель до исходного уровня, и в настоящее время нет плана по изменению дозы, или
  - б. если лечение было прекращено, прекращение произошло не менее чем за 2 недели до исходного уровня
- 14. Если субъект получает или получал немедикаментозное лечение, такое как образовательная, поведенческая, физическая, трудовая или речевая терапия:
  - а. схема лечения была стабильной в течение как минимум 4 недель до исходного уровня, и в настоящее время нет плана по изменению схемы лечения (Примечание: изменения в схеме лечения, которые обусловлены школьным расписанием или иным образом сезонно связаны, не являются исключаяющими), или
  - б. если лечение было прекращено, прекращение произошло не менее чем за 2 недели до исходного уровня

### *Припадки*

- 15. Имеет стабильную картину судорожных припадков или не имел судорожных припадков в течение 8 недель после скрининга

### *Детородный потенциал*

- 16. Субъекты детородного возраста должны воздерживаться от половой жизни в течение всего исследования и в течение не менее 30 дней после него. Если пациент является сексуально активным или становится сексуально активным во время исследования, он должен использовать 2 клинически приемлемых метода контрацепции (например, пероральное, внутриматочное устройство (ВМС),

диафрагма плюс спермицид, инъекционная, трансдермальная или имплантируемая контрацепция) в течение всего исследования и в течение не менее 30 дней после него. Пациентка не должна быть беременна или кормить грудью.

**Критерии исключения:**

***Сопутствующая терапия***

1. Лечился гормоном роста в течение 12 недель до начала исходного уровня
2. Лечился ИПФР-1 в течение 12 недель до начала исходного уровня
3. Лечился инсулином в течение 12 недель до начала исходного уровня

***Медицинские заболевания, отличные от синдрома Ретта***

4. Имеет в настоящее время клинически значимые сердечно-сосудистые, эндокринные (такие как гипо- или гипертиреоз, сахарный диабет 1 типа или неконтролируемый сахарный диабет 2 типа), почечные, печеночные, респираторные или желудочно-кишечные заболевания (такие как глютеновая болезнь или воспалительное заболевание кишечника) или имеет серьезные операции, запланированные во время исследования
5. Имеет в анамнезе или текущую цереброваскулярную болезнь или черепно-мозговую травму
6. Имеет значительные, нескорректированные или нескорректированные нарушения слуха
7. Имеет в анамнезе или в настоящее время злокачественное новообразование

***Лабораторные исследования, основные показатели жизнедеятельности и электрокардиограмма***

8. Имеет клинически значимое отклоняющееся от нормы лабораторное значение при скрининге. Лабораторное обследование может быть повторено в течение Скринингового периода по согласованию с Медицинским наблюдателем.
9. При скрининге уровень калия в сыворотке крови ниже нормального диапазона для испытуемого (по данным центральной лаборатории). Анализ на калий в

сыворотке может быть повторен в течение периода скрининга с согласия медицинского наблюдателя.

10. Имеет уровень гемоглобина A1C (HbA1c) >7,0% при скрининге
11. Имеет значение тиреотропного гормона (ТТГ), выходящее за пределы нормального диапазона для субъекта (по данным центральной лаборатории) при скрининге
12. Имеет клинически значимые отклонения основных показателей жизнедеятельности при скрининге или на исходном уровне
13. имеет любое из следующих условий:
  - а. Интервал QTcF >450 мс при скрининге или на исходном уровне (до введения дозы)
  - б. История фактора риска желудочковой тахикардии (например, сердечная недостаточность или семейный анамнез синдрома удлиненного интервала QT)
  - в. Клинически значимое удлинение интервала QT в анамнезе, которое, как считается, повышает риск клинически значимого удлинения интервала QT у пациента
14. Имеет какие-либо другие клинически значимые показатели на ЭКГ при скрининге или на исходном уровне (до введения дозы)
15. Имеет положительный тест на беременность при скрининге

#### *Другие критерии*

16. Имеет значительную чувствительность или аллергическую реакцию на трофинетид или его эксципиенты
17. Участвовал в другом интервенционном клиническом исследовании в течение 30 дней до скрининга
18. Считается исследователем или медицинским наблюдателем неподходящим для исследования по любой причине

### **Фармакокинетические оценки**

**[0700]** ФК образцы крови будут взяты в 5 временных точках для измерения концентрации трофинетида во время визита исходного уровня (как до введения дозы, так и приблизительно через 2-3 часа после введения дозы) и во время визита 3, визита 4 и визита 5/досрочного прекращения (ЕТ). Второй ФК образец, взятый во время визита исходного уровня (визит 2) приблизительно через 2-3 часа после введения дозы, должен быть взят как можно скорее после проведения ЭКГ после введения дозы. ФК образцы во время визитов 3, 4 и 5 следует собирать через один из следующих временных интервалов:

- через 2-3 часа после введения дозы
- 3-7 часов после введения дозы
- 7-11 часов после введения дозы

**[0701]** В течение всего исследования следует прилагать все усилия для сбора образцов для оценки ФК во время визитов 3, 4 и 5 через каждый из различных временных интервалов (2-3 часа после введения дозы, 3-7 часов после введения дозы и 7-11 часов после введения дозы). Если образцы отбираются в течение одного и того же временного интервала между визитами, следует приложить все усилия для сбора образцов в разное время в течение указанного временного интервала. Образцы для оценки фармакокинетики также будут взяты, если это возможно, во время любого визита ЕТ или во время визита сразу после любого СНЯ или после любого НЯ, приведшего к прекращению терапии.

**[0702]** Для всех ФК образцов (запланированных и незапланированных) должны быть зарегистрированы даты и время введения последних 3 доз исследуемого препарата, даты и время приема пищи, наиболее близкие к моменту приема этих доз, а также дата и время взятия образца. Для образцов, взятых у пациентов, которые испытывают какое-либо СНЯ или НЯ, приведшее к прекращению приема исследуемого препарата, также должны быть зарегистрированы дата и время приема последней дозы исследуемого препарата до СНЯ или НЯ.

### **Дополнительный анализ биомаркеров**

**[0703]** Участие в усилиях по идентификации биомаркеров является необязательным компонентом исследования. У пациентам, которые предоставили отдельное

информированное согласие на определение биомаркеров ответа на трофинетид, будут взяты образцы крови на исходном уровне (до введения дозы) и во время визита 5/ЕТ. Образцы крови будут использоваться для исследования различий между ответчиками и не ответчиками как у пациентов, получавших трофинетид, так и у пациентов, получавших плацебо, в транскриптах РНК (транскриптомика), белках (протеомика) и метаболитах (метаболомика).

### **Расчет размера выборки**

**[0704]** Расчет размера выборки выполнялся для сопутствующих первичных критериев оценки в виде семейства двух критериев проверки гипотез с общим двусторонним уровнем значимости 0,05. Общий размер выборки из 174 поддающихся оценке пациентов в соотношении 1:1 к трофинетиду или плацебо, по оценкам, обеспечивал по меньшей мере 90% мощности для семейства тестов гипотез, исходя из следующих различий в лечении (СО), оцененных из данных исследования фазы 2: -4,4 (8) для среднего изменения от исходного уровня до недели 12 в общем балле RSBQ и -0,5 (0,7) для среднего балла CGI-I на неделе 12.

**[0705]** Размер выборки из 174 поддающихся оценке пациентов обеспечит мощность не менее 95% при двустороннем уровне значимости 0,05 для каждого отдельного критерия проверки гипотезы в пределах семейства. Трофинетид будет превосходить плацебо, если оба критерия проверки гипотезы в пределах семейства продемонстрируют статистическую значимость на уровне 0,05. Основываясь на данных исследования фазы 2, корреляция между общим баллом RSBQ и баллом CGI-I является низкой, поэтому показатели считаются независимыми. Таким образом, общая мощность для обнаружения разницы в лечении по обоим сопутствующим первичным конечным результатам будет составлять по меньшей мере 90% (0,952). С поправкой на ожидаемую частоту досрочного прекращения лечения до 5%, приблизительно 184 пациента будут рандомизированы в соотношении 1:1 на трофинетид или плацебо.

## **Статистические методы**

### ***Аналитические наборы***

[0706] Следующие популяции будут определены и использованы в анализе:

Популяция для анализа безопасности

[0707] Популяция для анализа безопасности будет состоять из всех рандомизированных пациентов, которые получили хотя бы одну дозу исследуемого препарата. Популяция для анализа безопасности будет проанализирована в соответствии с фактически полученным лечением.

### ***Полная анализируемая популяция (FAS)***

[0708] FAS будет состоять из всех рандомизированных пациентов, которые получили по крайней мере одну дозу исследуемого препарата и которые имеют как исходное значение, так и по крайней мере одно значение после исходного уровня для общего балла RSBQ или которые имеют по крайней мере одно значение после исходного уровня для балла CGI-I. FAS будет анализироваться в соответствии с назначенным лечением независимо от фактического полученного лечения.

### ***Популяция для анализа данных пациентов, выполнивших все требования протокола (PP)***

[0709] Аналитическая выборка PP будет состоять из пациентов в группе FAS, у которых не было серьезных нарушений протокола, которые могли бы повлиять на интерпретацию данных по эффективности. Аналитическая выборка PP будет определена до раскрытия маскировки исследования. Аналитическая выборка PP будет проанализирована в соответствии с фактически полученным лечением.

### ***Популяция для анализа фармакокинетики (ФК)***

[0710] Популяция для ФК анализа будет состоять из пациентов в популяции для анализа безопасности с по меньшей мере одной измеримой концентрацией трофинетида в цельной крови.

### **Описательные статистики**

[0711] Если не указано иное, все статистические тесты будут двусторонними с использованием уровня значимости 5%, что приведет к 95% (двусторонним) доверительным интервалам. Трофинетид будет превосходить плацебо, если оба сопутствующие первичные конечные результаты будут признаны статистически значимыми. Результаты непрерывных измерений будут регистрироваться по количеству пациентов со значениями данных, средним значением, стандартной ошибкой среднего значения, медианой, стандартным отклонением, минимальным и максимальным значениями. Для каждого категориального исхода будет указано количество и процент пациентов в каждой категории.

[0712] Для контроля нескольких конечных результатов (сопутствующих первичных и вторичных) будет использоваться иерархический подход.

### **Первичный анализ**

[0713] Сопутствующие первичные конечные результаты эффективности будут проанализированы с использованием смешанной модели для повторных измерений (MMRM). Будет использоваться неструктурированная ковариационная матрица, а для корректировки степеней свободы знаменателя будет использоваться аппроксимация Кенварда-Роджера. Сравнение лечения будет основываться на разнице средних значений по методу наименьших квадратов на неделе 12.

[0714] Для изменения общего балла RSBQ по сравнению с исходным уровнем модель MMRM будет включать эффекты для группы лечения, возрастной группы (5-10 лет, 11-15 лет и 16-20 лет), визита, общего балла RSBQ на исходном уровне и взаимодействия для группы лечения по визитам и исходному уровню

### **Общий балл RSBQ по визитам.**

[0715] Для оценки по шкале CGI-I модель MMRM будет включать эффекты для группы лечения, возрастной группы (5-10 лет, 11-15 лет и 16-20 лет), визит, степень тяжести RSBQ на исходном уровне (<35 общий балл и  $\geq$ 35 общий балл), исходный балл CGI-S и взаимодействия для группы лечения по визитам и исходный балл CGI-S по визитам.

**[0716]** Анализ чувствительности будет проводиться для оценки влияния отсутствующих данных, включая анализы, основанные на отсутствующем, а не случайном предположении.

### **Вторичный анализ**

**[0717]** Ключевой вторичный конечный результат будет проанализирован с использованием метода MMRM с эффектами для группы лечения, возрастной группы (5-10 лет, 11-15 лет и 16-20 лет), визита, исходной степени тяжести RSBQ (<35 общий балл и  $\geq 35$  общий балл), исходного балла CSBS-DP-IT и взаимодействия для группы лечения по визитам и исходного балла CSBS-DP-IT по визитам. Будет использоваться неструктурированная ковариационная матрица, а для корректировки степеней свободы знаменателя будет использоваться аппроксимация Кенварда-Роджера. Сравнение лечения будет основываться на разнице средних значений по методу наименьших квадратов на неделе 12.

**[0718]** Для других вторичных конечных результатов, которые оцениваются во время нескольких визитов после исходного уровня, изменение относительно исходного уровня будет анализироваться с использованием анализа MMRM, аналогичного описанному выше для сопутствующих первичных конечных результатов. Модель MMRM будет включать эффекты для группы лечения, возрастной группы (5-10 лет, 11-15 лет и 16-20 лет), визит, степень тяжести RSBQ на исходном уровне (<35 общий балл и  $\geq 35$  общий балл), балл исходного уровня и взаимодействия для группы лечения по визитам и балл исходного уровня по визитам.

**[0719]** Для других вторичных конечных результатов, которые оцениваются при одном визите после исходного уровня (т.е. только на 12-й неделе), изменение относительно исходного уровня будет анализироваться с использованием модели анализа ковариантности (ANCOVA) с эффектами для группы лечения, возрастной группы (5-10 лет, 11-15 лет и 16-20 лет), степени тяжести RSBQ на исходном уровне (<35 общий балл и  $\geq 35$  общий балл) и балла исходного уровня.

### **Анализ безопасности**

[0720] Результаты оценки безопасности будут обобщены по группам лечения с использованием описательной статистики. Официальное статистическое тестирование не будет проводиться ни для одного из конечных результатов оценки безопасности. Нежелательные явления будут классифицированы в стандартную терминологию с использованием Медицинского словаря терминологии для регуляторной деятельности (MedDRA). Нежелательные явления, возникшие после начала лечения (НЯВПНЛ), НЯВПНЛ, приведшие к прекращению лечения, НЯВПНЛ, связанные с исследуемым препаратом, НЯВПНЛ по максимальной тяжести, НЯВПНЛ с летальным исходом, серьезные нежелательные явления (СНЯ) и СНЯ, связанные с исследуемым препаратом, будут обобщены. Описательная статистика для ЭКГ, основных показателей жизнедеятельности и массы тела, а также клинические лабораторные параметры, включая изменения относительно исходного уровня, будут сведены в таблицу по временным точкам. Кроме того, будет проведен категориальный анализ частоты возникновения у пациентов с удлиненными интервалами QTc и изменениями интервалов QTc в соответствии с рекомендациями Международного совета по гармонизации (МСГ).

### **Фармакокинетический анализ**

[0721] Показатели фармакокинетики (ФК) и эффективности (ФД) будут собраны у всех пациентов во время визита исходного уровня (неделя 0) до введения дозы, во время визита исходного уровня (неделя 0) после введения дозы и после введения дозы на неделях 2, 6 и 12/ЕОТ.

[0722] Данные о концентрации трофинетида в цельной крови и возможных метаболитах будут перечислены и обобщены с использованием описательной статистики. Если позволяют данные, популяционные ФК и ФК/ФД анализы будут проводиться для дальнейшей характеристики ФК профиля и зависимости ответа от воздействия трофинетида с использованием показателей безопасности и параметров эффективности. Данные о концентрации трофинетида в цельной крови будут оставаться слепыми до раскрытия клинической базы данных в конце исследования.

### **Период скрининга (до 3 недель)**

В течение периода скрининга пациенты будут оцениваться на предмет пригодности к участию в исследовании. К участию в исследовании допускаются только те пациенты, которые отвечают всем критериям включения и отсутствия исключения. Исследователи не должны отменять запрещенные препараты пациента с целью включения его в исследование. Препараты следует отменить только в том случае, если это будет сочтено клинически целесообразным и по согласованию с лечащим врачом. Пациентов будут оценивать на предмет диагностики синдрома Ретта. Кроме того, должна быть подтверждена документация по мутации *MECP2*. Генотипирование может быть выполнено в рамках исследования, если документация не является достаточной.

**[0723]** Лица, осуществляющие уход, начнут вести полуструктурированный дневник лиц, осуществляющих уход, в период скрининга.

### **Период двойного слепого исследования (12 недель)**

**[0724]** Визит исходного уровня (Визит 2) может произойти после завершения процедур скрининга и не исключения пациента из исследования. Во время визита 2 и после подтверждения пригодности, пациенты будут рандомизированы в соотношении 1:1 для приема раствора трофинетида для приема внутрь или соответствующего плацебо. Доза будет основана на массе тела пациента на исходном уровне, как указано в таблице 3 выше. Дозы можно вводить с помощью гастростомической (G) трубки (дозы, вводимые через гастроеюнальные [GJ] трубки, должны вводиться через G-порт).

**[0725]** Первая доза исследуемого препарата будет введена в исследовательском центре после завершения всех оценок исходного уровня или, если исследователь сочтет, что уже слишком поздно, на следующий день. День приема первой дозы будет считаться днем 1 введения дозы. ЭКГ должна быть выполнена через 2-3 часа после первой дозы, и по завершении ЭКГ будет взят образец для анализа ФК.

**[0726]** Дозировка - два раза в день, один раз утром и один раз вечером. Пациент не должен принимать пищу в течение 1 часа до введения дозы и в течение 1 часа после введения дозы.

[0727] В дополнение к исследуемому препарату, выданному в исследовательском центре во время визита исходного уровня, дополнительный исследуемый препарат будет отправлен непосредственно пациенту или проходящей медсестре. Отгрузка, возврат и отчетность исследуемого препарата будут осуществляться в соответствии с планом распределения препарата. В каждом центре также будет составлен план распределения препарата среди пациентов. Подтверждение любой доставки в дом пациента будет сделано проходящей медсестрой во время визита на дом.

[0728] Пациенты вернутся в клинику для оценки на неделе 2, неделе 6 и неделе 12/досрочное прекращение (ET). В течение 2 дней до визитов в клинику и в первой половине дня визита в клинику даты и время приема тропинетида, сопутствующих лекарственных препаратов и приема пищи должны быть записаны в дневнике лица, осуществляющего уход.

#### **Период наблюдения (30 дней)**

[0729] Для пациентов, завершивших период лечения в рамках исследования и решивших не продолжать участие в открытом исследовании или не подходящих для участия в открытом исследовании, а также для пациентов, преждевременно прекративших участие в исследовании, необходимо установить 30-дневный телефонный контакт для последующего наблюдения по вопросам безопасности. Телефонный контакт включает оценку сопутствующих лекарственных препаратов и методов лечения, а также оценку НЯ.

### **КРИТЕРИИ ВКЛЮЧЕНИЯ И ИСКЛЮЧЕНИЯ ИЗ ИССЛЕДОВАНИЯ**

[0730] Для участия в данном исследовании пациенты должны соответствовать всем критериям включения и ни одному из критериев исключения.

#### **Критерии включения**

[0731] Чтобы иметь право на участие в исследовании пациент должен соответствовать всем следующим критериям включения:

1. Информированное согласие перед проведением любых процедур исследования требуется в следующих случаях:

- а. Для несовершеннолетних пациентов: письменное информированное согласие будет получено от законного представителя. Пациент должен предоставить письменное или устное согласие, если исследователь сочтет это возможным. Процесс получения информированного согласия будет проводиться в соответствии с политикой институционального наблюдательного совета (ЭСО) или комитета по этике (КЭ) и применимым местным законодательством.
  - б. Для пациентов, которые не являются несовершеннолетними: письменное информированное согласие будет получено от законного представителя или пациента, если исследователь сочтет это возможным. Если пациент считается неспособным предоставить согласие, он должен предоставить письменное или устное согласие недееспособного лица, если исследователь сочтет это возможным. Процесс получения информированного согласия будет проводиться в соответствии с политикой ЭСО или КЭ и применимым местным законодательством.
  - в. Лицо, осуществляющее уход за пациентом, также должно предоставить информированное согласие относительно его участия в исследовании до участия в любых процедурах исследования.
2. Пациенты женского пола в возрасте от 5 до 20 лет включительно на этапе скрининга
  3. Масса тела  $\geq 12$  кг при скрининге
  4. Может проглотить исследуемый препарат, предоставленный в виде жидкого раствора, или принять его с помощью гастростомической трубки
  5. Лицо, осуществляющее уход за пациентом, обладает достаточными языковыми навыками для завершения оценки лица, осуществляющего уход, на языке, на котором проводятся оценки в рамках исследования

### *Диагностика*

6. Имеет классический/типичный синдром Ретта (RTT)
7. Имеет задокументированную болезнетворную мутацию в гене *MECP2*

8. Пост-регрессия при скрининге, определяемая как:
  - а. Отсутствие потери или ухудшения амбулаторного состояния (включая походку, координацию, независимость ходьбы/стояния) в течение 6 месяцев после скрининга
  - б. Отсутствие потери или ухудшения функции рук в течение 6 месяцев после скрининга
  - в. Отсутствие потери или ухудшения речи (включая болтовню, слова или ранее разработанные коммуникативные вокализации) в течение 6 месяцев после скрининга
  - г. Отсутствие потери или деградации невербальных коммуникативных или социальных навыков (включая взгляд, использование тела для указания коммуникативного намерения, социальную внимательность) в течение 6 месяцев после скрининга
9. Имеет рейтинг тяжести 10-36 включительно по шкале клинической тяжести синдрома Ретта при скрининге
10. Имеет балл CGI-S  $\geq 4$  при скрининге на исходном уровне

***Сопутствующая терапия***

11. Если пациент принимает или принимал противосудорожный препарат или любой другой психоактивный препарат (включая каннабиноиды):
  - а. схема лечения была стабильной в течение как минимум 4 недель до исходного уровня, и в настоящее время нет плана по изменению дозы, или
  - б. если препарат был отменен, прекращение произошло не менее чем за 2 недели или 5 периодов полувыведения (в зависимости от того, что больше) до исходного уровня
12. Если пациент принимает или принимал какие-либо другие лекарственные препараты ежедневно в связи с хроническим заболеванием (за исключением антибиотиков, обезболивающих и слабительных средств):
  - а. схема лечения была стабильной в течение как минимум 4 недель до исходного уровня, и в настоящее время нет плана по изменению дозы, или

- б. если препарат был отменен, прекращение произошло не менее чем за 2 недели или 5 периодов полувыведения (в зависимости от того, что больше) до исходного уровня
13. Если пациент получает или получал нефармакологическое соматическое лечение (например, кетогенную диету или стимуляцию блуждающего нерва):
- а. схема лечения была стабильной в течение как минимум 4 недель до исходного уровня, и в настоящее время нет плана по изменению дозы, или
  - б. если лечение было прекращено, прекращение произошло не менее чем за 2 недели до исходного уровня
14. Если субъект получает или получал немедикаментозное лечение, такое как образовательная, поведенческая, физическая, трудовая или речевая терапия:
- а. схема лечения была стабильной в течение как минимум 4 недель до исходного уровня, и в настоящее время нет плана по изменению схемы лечения (Примечание: изменения в схеме лечения, которые обусловлены школьным расписанием или иным образом сезонно связаны, не являются исключаяющими), или
  - б. если лечение было прекращено, прекращение произошло не менее чем за 2 недели до исходного уровня

### ***Припадки***

15. Имеет стабильную картину судорожных припадков или не имел судорожных припадков в течение 8 недель после скрининга

### ***Детородный потенциал***

16. Субъекты детородного возраста должны воздерживаться от половой жизни в течение всего исследования и в течение не менее 30 дней после него. Если пациент является сексуально активным или становится сексуально активным во время исследования, он должен использовать 2 клинически приемлемых метода контрацепции (например, пероральное, внутриматочное устройство (ВМС), диафрагма плюс спермицид, инъекционная, трансдермальная или имплантируемая контрацепция) в течение всего исследования и в течение не

менее 30 дней после него. Пациентка не должна быть беременна или кормить грудью.

### **Критерии исключения**

**[0732]** Для участия в исследовании пациент не должен соответствовать ни одному из следующих критериев исключения:

#### ***Сопутствующая терапия***

1. Лечился гормоном роста в течение 12 недель до начала исходного уровня
2. Лечился ИПФР-1 в течение 12 недель до начала исходного уровня
3. Лечился инсулином в течение 12 недель до начала исходного уровня

#### ***Медицинские заболевания, отличные от синдрома Ретта***

4. Имеет в настоящее время клинически значимые сердечно-сосудистые, эндокринные (такие как гипо- или гипертиреоз, сахарный диабет 1 типа или неконтролируемый сахарный диабет 2 типа), почечные, печеночные, респираторные или желудочно-кишечные заболевания (такие как глютеновая болезнь или воспалительное заболевание кишечника) или имеет серьезные операции, запланированные во время исследования
5. Имеет в анамнезе или текущую цереброваскулярную болезнь или черепно-мозговую травму
6. Имеет значительные, нескорректированные или нескорректированные нарушения слуха
7. Имеет в анамнезе или в настоящее время злокачественное новообразование

#### ***Лабораторные исследования, основные показатели жизнедеятельности и электрокардиограмма***

8. Имеет клинически значимое отклоняющееся от нормы лабораторное значение при скрининге. Лабораторное обследование может быть повторено в течение Скринингового периода по согласованию с Медицинским наблюдателем.

9. При скрининге уровень калия в сыворотке крови ниже нормального диапазона для испытуемого (по данным центральной лаборатории). Анализ на калий в сыворотке может быть повторен в течение периода скрининга с согласия медицинского наблюдателя.
10. Имеет уровень гемоглобина A1C (HbA1c) >7% при скрининге
11. Имеет значение тиреотропного гормона (ТТГ), выходящее за пределы нормального диапазона для субъекта (по данным центральной лаборатории) при скрининге
12. Имеет клинически значимые отклонения основных показателей жизнедеятельности при скрининге или на исходном уровне
13. имеет любое из следующих условий:
  - а. Интервал QTcF >450 мс при скрининге или на исходном уровне (до введения дозы)
  - б. История фактора риска желудочковой тахикардии (например, сердечная недостаточность или семейный анамнез синдрома удлиненного интервала QT)
  - в. Клинически значимое удлинение интервала QT в анамнезе, которое, как считается, повышает риск клинически значимого удлинения интервала QT у пациента
14. Имеет какие-либо другие клинически значимые показатели на ЭКГ при скрининге или на исходном уровне (до введения дозы)
15. Имеет положительный тест на беременность при скрининге

*Другие критерии*

16. Имеет значительную чувствительность или аллергическую реакцию на трофинетид или его эксципиенты
17. Участвовал в другом интервенционном клиническом исследовании в течение 30 дней до скрининга
18. Считается исследователем или медицинским наблюдателем неподходящим для исследования по любой причине

### **Отзыв согласия пациентом**

**[0733]** В соответствии с Хельсинкской декларацией и другими применимыми документами, субъект и его законные представители, соглашающиеся от имени субъектов, имеют право выйти из исследования в любое время и по любой причине без ущерба для его или ее будущей медицинской помощи.

**[0734]** Если субъект (или его законный представитель) запрашивает или решает отозвать согласие, следует приложить все разумные усилия для того, чтобы завершить наблюдения и сообщить о них как можно более тщательно до даты отзыва, включая оценки, указанные в ЕТ, или последующее наблюдение за безопасностью (в зависимости от того, что применимо).

### **Прекращение участия в исследовании**

**[0735]** Пациенты могут быть исключены из исследования по ряду причин, включая, но не ограничиваясь перечисленными ниже:

- Нежелательное явление
- Смерть
- Увеличение интервала QTcF после исходного уровня (определено ниже)
- Недостаточная эффективность
- Потерян для дальнейшего наблюдения
- Несоблюдение режима приема исследуемого препарата
- Решение лечащего врача
- Беременность
- Отклонения от протокола
- Исследование прекращено спонсором
- Использование запрещенных лекарственных препаратов
- Другая

**[0736]** Спонсор оставляет за собой право прекратить исследование в любое время по любой причине. Такими причинами могут быть любые из следующих, но не ограничиваясь ими:

- Возникновение неизвестных на сегодняшний день НЯ в отношении их характера, тяжести и продолжительности или неожиданной частоты известных НЯ
- Медицинские, этические или деловые причины, влияющие на продолжение исследования
- Регуляторные органы также имеют право прекратить проведение исследования в своем регионе по любой причине.

#### **Критерии остановки интервала QTcF после исходного уровня**

**[0737]** Прием исследуемого препарата должен быть прекращен в случае, если продолжительность интервала QT с корректировкой Фридеричия (QTcF) после рандомизации составляет  $\geq 500$  мс или увеличивается на  $\geq 60$  мс по сравнению со средним интервалом QTcF на исходном уровне (до введения дозы).

#### **Работа с пациентом, прекратившим участие в исследовании в течение периода лечения**

**[0738]** Если только пациент не отозвал свое согласие (или его законный представитель не отозвал свое согласие от имени пациента) на участие в данном исследовании, следует приложить все разумные усилия для завершения визита 5/досрочного прекращения (ЕТ) и последующего наблюдения за безопасностью (как указано в таблице S–2), если пациент прекращает участие в исследовании преждевременно по какой-либо причине. Вся информация будет представлена на соответствующих страницах электронной индивидуальной регистрационной карты (эИРК).

**[0739]** Если пациент прекращает участие в исследовании из-за НЯ, следует предпринять все разумные усилия для наблюдения за ним до тех пор, пока НЯ не разрешится или пока исследователь не сочтет НЯ хроническим или стабильным. Сообщения о СНЯ у пациентов, за которыми продолжается наблюдение по соображениям безопасности, следует продолжать, как описано в разделе 7.3.2. Все СНЯ будут продолжать наблюдаться до тех пор, пока такие явления не разрешатся или пока исследователь не сочтет их хроническими или стабильными.

[0740] Образцы для оценки фармакокинетики также будут взяты, если это возможно, во время любого визита ЕТ или во время визита сразу после любого СНЯ или после любого НЯ, приведшего к прекращению терапии, даже если это внеплановый визит.

#### **Субъект, потерянный для последующего наблюдения**

[0741] Пациент будет считаться потерянным для последующего наблюдения, если он не придет на запланированный визит (за исключением последующего телефонного звонка по вопросам безопасности) и исследовательский центр не сможет связаться с пациентом или лицом, осуществляющим уход.

[0742] Необходимо приложить все разумные усилия, чтобы связаться с лицом, осуществляющим уход, и включить минимум 3 документально подтвержденных телефонных звонка (каждый из которых выполняется в разное время суток) и, при необходимости, заверенное письмо на последний известный почтовый адрес лица, осуществляющего уход, или местные эквивалентные методы. Все попытки контакта должны быть задокументированы в исходных документах.

#### **Предшествующая и сопутствующая терапия**

[0743] Все препараты, использованные до 8 недель до исходного уровня до завершения визита последующего наблюдения или ЕТ, должны быть зарегистрированы.

[0744] Для обеспечения применения соответствующей сопутствующей терапии важно, чтобы лица, осуществляющие уход, были проинструктированы не назначать пациенту какие-либо лекарственные препараты без предварительной консультации с исследователем (за исключением случаев, когда пациент получает лечение в экстренной медицинской ситуации).

[0745] Исследователь может назначить соответствующее лекарственное средство для лечения НЯ. Спонсор и исследователь или назначенное ими лицо будут консультироваться для определения целесообразности продолжения участия такого пациента в исследовании, если будет назначен запрещенный препарат.

[0746] Следует приложить все усилия для поддержания стабильных схем сопутствующих лекарственных препаратов и разрешенных немедицинских терапий на

протяжении всего исследования, при том понимании, что будут внесены некоторые изменения в схему лечения, которые обусловлены школьным расписанием или иным образом сезонно связаны. Особые случаи - это лекарственные препараты, которые имеют диарею в качестве острого побочного эффекта, который следует контролировать и который может быть скорректирован по мере необходимости при возникновении диареи. Следует также контролировать сопутствующую терапию при хроническом запоре.

### **Разрешенные и запрещенные лекарственные препараты**

**[0747]** Запрещенными препаратами являются ИПФР-1, гормон роста и инсулин. Запреты на сопутствующие лекарственные препараты должны соблюдаться в период между визитом 2 и визитом 5/ЕТ. Препараты, которые могут удлинить интервал QT, не запрещены, но должны применяться с осторожностью. Любое использование лекарственных препаратов, которое может повлиять на проведение исследования, должно обсуждаться с медицинским наблюдателем.

**[0748]** Использование лекарственных препаратов, которые могут повлиять на проведение исследования, или любые вопросы, касающиеся сопутствующих лекарственных препаратов, должны быть рассмотрены и/или обсуждены с медицинским наблюдателем.

**[0749]** Психоактивные сопутствующие препараты должны оставаться в стабильной дозе на протяжении всего исследования, если это возможно. Любая нефармакологическая соматическая схема лечения (например, кетогенная диета или стимуляция блуждающего нерва), которая оказывает влияние на ЦНС, должна оставаться стабильной на протяжении всего исследования, если это возможно. Лечение запоров может быть изменено по мере необходимости.

**[0750]** Пациенты, которым требуется текущее лечение запрещенным препаратом, будут исключены из исследования.

**[0751]** Пациенты, которые ранее принимали запрещенный препарат во время исследования, будут исключены из исследования, если:

- запрещенный препарат был отменен И

- прекращение участия в исследовании представляет неприемлемый медицинский риск для субъекта

**[0752]** Обоснование для продолжения участия пациента в исследовании будет представлено спонсором/медицинским наблюдателем при медицинском участии исследователя и задокументировано. Если пациенту разрешено остаться в исследовании, это будет указано как серьезное отклонение от протокола, а не как отказ.

## ИССЛЕДУЕМЫЙ ЛЕКАРСТВЕННЫЙ ПРЕПАРАТ

### Описание исследуемого препарата

**[0753]** Исследуемый препарат будет представлять собой раствор трофинетида для перорального приема или соответствующее плацебо для раствора трофинетида для перорального приема. Доза будет основываться на массе тела, как указано в таблице 4. Трофинетид будет представлен в готовом к использованию водном растворе для перорального введения. Дозы будут вводиться перорально или с помощью G-образной трубки (дозы, вводимые с помощью GJ-трубок, должны вводиться через G-порт).

### Состав, внешний вид и упаковка

**[0754]** Спонсор поставит раствор трофинетида для перорального приема и соответствующее плацебо для раствора трофинетида для перорального приема в виде готовой к использованию водной жидкости с клубничным вкусом в пластиковых бутылках 500 мл из полиэтилена высокой плотности (ПЭВП) с защитой от вскрытия детьми.

**[0755]** Раствор трофинетида для перорального приема представляет собой прозрачную жидкость красного цвета, содержащую 1 грамм трофинетида на каждые 5 мл. Раствор трофинетида для перорального приема также содержит очищенную воду, мальтит, клубничный ароматизатор, сукралозу, метилпарабен натрия, пропилпарабен натрия и FD&C Red #40 в качестве неактивных ингредиентов.

**[0756]** Водный раствор плацебо не содержит трофинетидного активного фармацевтического ингредиента (АФИ), но содержит очищенную воду, уксусную кислоту, карамельный цвет, лимонную кислоту, лимонный ароматизатор, мальтит, метилпарабен

натрия, натуральный ароматизатор хинина, пропилпарабен натрия, FD&C Red #40, клубничный ароматизатор, сукралозу, ксантановую камедь и D&C Yellow #10.

[0757] Трофинетид и соответствующее плацебо производятся в соответствии с действующей надлежащей производственной практикой.

[0758] В течение периода лечения исследуемый препарат будет распределяться в количестве, достаточном для обеспечения достаточного запаса исследуемого препарата между визитами исследования.

#### **Хранение и стабильность продукта**

[0759] Исследуемый препарат будет поставляться в охлажденном виде при температуре от 2°C до 8°C (от 36°F до 46°F) и должен храниться при этой температуре. Не замораживать.

#### **Способ применения и дозы**

[0760] Первая доза исследуемого препарата будет введена в исследовательском центре после завершения всех оценок исходного уровня или, если исследователь сочтет, что уже слишком поздно, на следующий день. День приема первой дозы будет считаться днем 1 введения дозы. ЭКГ должна быть выполнена через 2-3 часа после первой дозы, и по завершении ЭКГ будет взят образец для анализа ФК.

[0761] Доза основана на массе тела пациента на исходном уровне (см. таблицу 41). Доза останется неизменной для каждого пациента на протяжении всего исследования, даже если вес пациента изменится. В дополнение к исследуемому препарату, выданному в исследовательском центре во время визита исходного уровня, дополнительный исследуемый препарат будет отправлен непосредственно пациенту или проходящей медсестре. Отгрузка, возврат и отчетность исследуемого препарата будут осуществляться в соответствии с планом распределения препарата. В каждом центре также будет составлен план распределения препарата среди пациентов. Подтверждение любой доставки в дом пациента будет сделано проходящей медсестрой во время визита на дом.

[0762] Дозы можно принимать перорально или через гастростомическую трубку. Для желудочно-кишечных труб препараты следует вводить через желудочный порт. Пациент не должен принимать пищу в течение 1 часа до введения дозы и в течение 1 часа после

введения дозы. Пациенты, получающие непрерывное зондовое кормление, могут прекратить прием пищи для введения исследуемого препарата за 1 час до введения дозы и в течение 1 часа после введения дозы, если они могут это перенести.

[0763] Дозы можно принимать в течение 10 минут с последующим запиванием 250 мл воды. Дозировка - два раза в день, один раз утром и один раз после обеда или вечером. Между приемами препарата должно быть не менее 8 часов.

#### **Способ распределения испытуемых по группам лечения**

[0764] Во время визита 2 подходящие пациенты, которые соответствуют критериям включения и не соответствуют критериям исключения, будут рандомизированы в соотношении 1:1 для получения либо трофинетида, либо плацебо.

#### **Процедура «ослепления»**

[0765] Назначения лечения будут слепыми для всех испытуемых, лиц, осуществляющих уход, исследователей, экспертов, персонала исследовательского центра и персонала спонсора. В случае возникновения потенциальной подозреваемой непредвиденной серьезной нежелательной реакции (SUSAR), в соответствии с действующими рекомендациями органов здравоохранения, назначение лечения пострадавшему пациенту может быть раскрыто для контролируемой группы персонала по безопасности и/или нормативному регулированию спонсора для целей отчетности. Подробная информация о процедурах экстренного раскрытия медицинской информации приведена в разделе 9.9.

#### **Соблюдение режима приема исследуемого препарата**

[0766] Если пациент пропускает прием одной дозы исследуемого препарата, ему не следует принимать дополнительную дозу на следующий день.

#### **Передозировка**

[0767] Передозировка представляет собой преднамеренное или непреднамеренное введение препарата в дозе, превышающей максимальную рекомендуемую дозу согласно протоколу. Следует сообщать об этом независимо от исхода, даже если токсические

эффекты не наблюдались (раздел 7.3.4). Все случаи передозировки должны регистрироваться как отклонения от протокола.

## ПРОЦЕДУРЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

[0768] Процедуры, специфичные для исследования, подробно описаны ниже.

### **Скрининговые оценки**

#### ***Подтверждение диагноза синдрома Ретта и мутации MECP2***

[0769] Исследовательский центр подтвердит, что субъект соответствует критериям типичного/классического синдрома Ретта и что имеется документация о мутации гена *MECP2*, вызывающей заболевание. Генотипирование должно быть выполнено в лаборатории, сертифицированной Коллегией американских патологов (CAP), или в соответствии с Законом/Поправкой об улучшении клинических лабораторных исследований (CLIA), или эквивалентной организацией. Если документальное подтверждение мутации не является адекватным, в рамках скрининга может быть проведено геномное тестирование на мутацию в гене *MECP2*.

[0770] Задokumentированная мутация должна быть связана с синдромом Ретта согласно базе данных мутаций *MECP2* RettBASE ([mecp2.chw.edu.au/cgi-bin/mecp2/search/search.cgi?form=combined](http://mecp2.chw.edu.au/cgi-bin/mecp2/search/search.cgi?form=combined)) (Krishnaraj et al. 2017). Если есть какие-либо вопросы относительно связи мутации с синдромом Ретта, необходимо проконсультироваться с медицинским наблюдателем. Мутация, вызывающая заболевание, будет задokumentирована в исходной документации и ЭИРК.

### **Медицинский анамнез, включая анамнез синдрома Ретта, и демографические данные**

[0771] Полный медицинский анамнез, включая анамнез симптомов, связанных с синдромом Ретта, будет проводиться при скрининге для документирования всех текущих медицинских состояний, а также предыдущих основных медицинских явлений и состояний. Для пациентов, которые уже получали помощь по поводу синдрома Ретта в исследовательском центре, сводные документы из медицинской карты (такие как

заклучения врачей) должны быть доступны в качестве исходной документации по основным медицинским состояниям или явлениям (например, хирургические операции) в течение последних двух лет. Для пациентов, которые не были частью практики клинического центра, исследовательская группа должна получить краткие медицинские записи от своих других поставщиков в рамках подготовки к скрининговому визиту.

### **Шкала клинической тяжести синдрома Ретта (RTT-CSS)**

**[0772]** RTT-CSS была оценена на более чем 1200 RTT детей, подростков и взрослых, зарегистрированных в спонсируемом Национальным институтом здоровья проекте «Естественная история редких заболеваний». Эта шкала использовалась как мера тяжести, как сообщалось в исследованиях корреляции генотипа/фенотипа и эпилепсии при RTT (Glaze et al. 2010) и была оценена в качестве показателя исхода в исследовании трофинетида у подростков и взрослых с RTT Neu-2566-RETT-001. Шкала была получена из шкалы, представленной в работе Amir et al. (2000) и Monrós et al. (2001).

**[0773]** RTT-CSS - это заполненная врачом шкала оценки, которая измеряет тяжесть основных симптомов RTT. CSS состоит из 13 пунктов, 3 из которых измеряют исторические или статические характеристики (возраст начала регрессии, возраст возникновения стереотипов, рост головы) и 10 из которых измеряют текущую функцию (соматический рост, независимое сидение, амбулаторное положение, использование рук, сколиоз, язык, невербальное общение, дыхательная дисфункция, вегетативные симптомы и эпилепсия/судороги) на момент оценки, то есть во время визита. Все пункты оцениваются во время клинического собеседования и осмотра исследователем или уполномоченным лицом с использованием 4- или 5-балльной шкалы Лайкерта. Рассчитываются индивидуальные баллы по подшкале и общий балл.

**[0774]** RTT-CSS будет применяться только при скрининге.

### **Оценка эффективности**

**[0775]** Все оценки будут проводиться на стандартизированной основе. Проведенные клиницистом мероприятия будут завершены обученными врачами-практиками. Завершенные оценки лица, осуществляющего уход, будут рассмотрены исследовательским

персоналом, а лица, осуществляющие уход, пройдут стандартизированную подготовку и получат инструкции о том, как завершить мероприятия. Насколько это возможно, следует прилагать все усилия для сохранения одного и того же информированного лица, осуществляющего уход, или эксперта-клинициста (если применимо) во время визитов для одного пациента.

### **Опросник по поведению при синдроме Ретта (RSBQ)**

**[0776]** Опросник по поведению при синдроме Ретта (RSBQ) представляет собой заполненную по 45 пунктам рейтинговую шкалу, оценивающую широкий спектр нейроповеденческих симптомов, которые, как известно, нарушены при РТТ (Mount et al. 2002). RSBQ является хорошо валидированным инструментом, который использовался в исследовании фазы 2, Neu-2566-RETT-002, а также в других наблюдательных и интервенционных исследованиях РТТ (Glaze et al. 2019; Khwaja et al. 2014; O'Leary et al. 2018). RSBQ коррелировал с функционированием и качеством жизни и был охарактеризован и подтвержден для разных возрастов и генетических вариаций РТТ (Cianfaglione et al. 2015, 2016; Robertson et al. 2006; Barnes et al. 2015). Шкала включает 45 пунктов, 39 из которых сгруппированы в 8 подшкал, рейтинги которых отражают тяжесть и частоту симптомов. Лицо, осуществляющее уход, оценивает элементы как "0" (не соответствует действительности), "1" (в некоторой степени или иногда соответствует действительности) или "2" (соответствует действительности). Восемь подшкал включают:

1. Общее настроение
2. Проблемы с дыханием
3. Поведение рук
4. Движения лица
5. Качание тела/лицо без эмоций
6. Поведение в ночное время
7. Страх/тревога
8. Ходьба/стояние

**[0777]** RSBQ будет проводиться во время скрининга, на исходном уровне (визит 2) и во время визитов 3, 4 и 5/ЕТ. В максимально возможной степени лица, осуществляющие уход,

останутся прежними на протяжении всего исследования. В начале исследования все лица, осуществляющие уход, должны будут пройти стандартное обучение по заполнению шкалы.

**Шкала общего клинического впечатления - улучшение (CGI-I) и шкала общего клинического впечатления - серьезность (CGI-S)**

[0778] Шкала CGI-I будет применяться во время визитов 3, 4 и 5/ET. Заполнение этой шкалы требует, чтобы врач оценил, насколько заболевание пациента улучшилось или ухудшилось по сравнению с исходным состоянием. Используется 7-балльная шкала от 1=очень улучшено, 2=значительно улучшено, 3=минимально улучшено, 4=без изменений, 5=минимально хуже, 6=намного хуже, 7=очень хуже.

[0779] Оценка CGI-S будет проводиться во время скрининга, исходного уровня и визитов 3, 4 и 5/ET. CGI-S - это 7-балльная шкала, которая требует от врача оценивать тяжесть заболевания пациента на момент оценки относительно опыта работы врача с пациентами с одинаковым диагнозом. С учетом общего клинического опыта субъекта оценивают по степени тяжести заболевания на момент составления рейтинга: 1 - нормальный, совсем не больной; 2 - погранично больной; 3 - легко больной; 4 - умеренно больной; 5 - заметно больной; 6 - тяжело больной; или 7 - очень тяжело больной. В этом исследовании оцениваемое заболевание представляет собой синдром Ретта в целом. Следуя передовой практике, оценки CGI-S и CGI-I для исследования будут оцениваться с использованием RTT-специфичных якорей в областях основных симптомов таким же образом, как и в исследованиях фазы 2 (Neul et al. 2015; Busner and Targum 2007; Glaze et al. 2017; Glaze et al. 2019 г.).

**Контрольный перечень по шкалам коммуникации и символического поведения для профиля развития младенцев и детей младшего возраста (CSBS-DP-IT)**

[0780] Шкала коммуникации и символического поведения - Профиль развития™ (CSBS-DP) представляет собой стандартизованную шкалу скрининга для оценки коммуникативных и доязыковых навыков у детей младшего возраста 12-24 месяцев (Wetherby et al. 2002) и может использоваться с детьми старшего возраста с задержкой развития (Anagnostou et al. 2015; Urbanowicz et al. 2016). CSBS-DP включает в себя набор из трех отдельных мер: контрольный перечень для младенцев и детей младшего возраста,

последующий опросник для лиц, осуществляющих уход, и образец поведения. В этом исследовании будет использоваться только контрольный перечень для младенцев (CSBS-DP-IT).

**[0781]** Учитывая ограниченные коммуникативные способности людей с синдромом Ретта, контрольный перечень CSBS-DP-IT был оценен, и подмножество пунктов было сочтено подходящим для оценки коммуникативных навыков людей с синдромом Ретта в возрасте от 8 до 19 лет (Urbanowicz et al. 2016). CSBS-DP-IT оценивали в фазе 2 исследования меказермина (рекомбинантного человеческого IGF-1), соединения, связанного с трофинетидом, у детей с синдромом Ретта в возрасте от 2 до 10 лет (O'Leary et al. 2018). В этом исследовании были завершены первые 16 пунктов, что позволило рассчитать комбинированный социальный балл. CSBS-DP-IT продемонстрировал доказательство пользы у субъектов в группе активного лечения по сравнению с субъектами в группе плацебо (O'Leary et al. 2018). Комбинированный социальный балл CSBS-DP также продемонстрировал чувствительность к изменениям в исследованиях поведенческого вмешательства при других нарушениях развития (например, Wetherby et al. 2014; Anagnostou et al. 2015).

**[0782]** Контрольный список CSBS-DP-IT представляет собой шкалу оценки из 24 пунктов, заполняемую лицом, осуществляющим уход. Каждый пункт оценивается с использованием трехуровневой оценки частоты: «еще нет», «иногда» и «часто». Можно рассчитать три составных балла, оценивающих 7 областей навыков: 1) Социальная составляющая (включая эмоции и взгляд, скорость и функцию коммуникации и жесты); 2) Речевая составляющая (включая звуки и слова); 3) Символическая составляющая (включая понимание и использование объекта).

**[0783]** Все 24 пункта контрольного перечня для младенцев и детей младшего возраста должны быть заполнены лицом, осуществляющим уход. Вопрос после пункта 24 («Есть ли у вас какие-либо опасения относительно развития вашего ребенка?») не требует ответа. При каждом заполнении персонал исследования рассмотрит инструкции и рубрику оценки с лицом, осуществляющим уход. Исходный показатель Социальной составляющей, состоящий из пунктов с 1 по 13, используется для ключевого вторичного конечного

результата. Контрольный список CSBS-DP-IT будет введен на исходном уровне, во время визита 3, визита 4 и визита 5/ЕТ.

### **Шкала влияния детской неврологической инвалидности (ICND)**

**[0784]** Шкала влияния детской неврологической инвалидности (ICND) была разработана для оценки влияния состояния ребенка на повседневную жизнь ребенка и семьи в настоящее время и в течение предыдущих 3 месяцев (Camfield et al. 2003). Родитель или иное лицо, осуществляющее уход, оценивает влияние четырех состояний или проблем со здоровьем на 11 аспектов жизни ребенка или семьи как "много", "некоторые", "мало", "вовсе нет" или "не применимо". Четыре состояния или проблемы со здоровьем: 1) невнимательность, импульсивность или настроение, 2) способность думать и помнить, 3) неврологические или физические ограничения и 4) эпилепсия.

**[0785]** Затем лицо, осуществляющее уход, оценивает общее качество жизни субъекта, отвечая на следующие вопросы:

«Пожалуйста, оцените общее «качество жизни» вашего ребенка по шкале ниже. Выберите номер, который, по вашему мнению, является лучшим, и обведите его". Выбор варьируется от 1 ("Плохо") до 6 ("Отлично"). Оценка будет проводиться на исходном уровне и во время визита 5/ЕТ.

### **Клинический рейтинг функции кисти (RTT-HF) для пациентов с синдромом Ретта**

**[0786]** Клинический рейтинг функции кисти у пациента с синдромом Ретта - это клиническая оценка способности пациента использовать руки в функциональных целях (например, для захвата и удержания предметов, самостоятельного приема пищи или рисования). Оценка проводится по 8-балльной шкале Лайкерта (0-7), где 0 обозначает нормальное функционирование и 7 - наиболее тяжелое нарушение.

**[0787]** Этот рейтинг является дальнейшим развитием рейтинга использования рук RTT-DSC, используемого в исследовании

Neu-2566-RETT-002. Оценка будет проводиться на исходном уровне, во время визита 3, визита 4 и визита 5/ЕТ.

**Клинический рейтинг двигательных и макромоторных навыков (RTT-AMB) для пациентов с синдромом Ретта**

[0788] Клинический рейтинг двигательных и макромоторных навыков у пациентов с синдромом Ретта - это завершенная клиническая оценка способности пациента сидеть, стоять и передвигаться (например, ходить, бегать, подниматься по лестнице). Оценка проводится по 8-балльной шкале Лайкерта (0-7), где 0 обозначает нормальное функционирование и 7 - наиболее тяжелое нарушение. Этот рейтинг является дальнейшим развитием рейтинга двигательных навыков RTT-DSC, используемого в исследовании Neu-2566-RETT-002. Оценка будет проводиться на исходном уровне, во время визита 3, визита 4 и визита 5/ET.

**Клинический рейтинг способности сообщать о выборе (RTT-COMC) для пациентов с синдромом Ретта**

[0789] Клинический рейтинг в отношении способности сообщать о выборе является клинической оценкой способности пациента сообщать о своем выборе или предпочтениях, которая может включать использование невербальных средств, таких как зрительный контакт или жесты.

[0790] Оценка проводится по 8-балльной шкале Лайкерта (0-7), где 0 обозначает нормальное функционирование и 7 - наиболее тяжелое нарушение. Этот рейтинг является дальнейшим развитием рейтинга языка/коммуникации RTT-DSC, используемого в исследовании Neu-2566-RETT-002. Оценка будет проводиться на исходном уровне, во время визита 3, визита 4 и визита 5/ET.

**Клинический рейтинг вербальной коммуникации (RTT-VCOM) для пациентов с синдромом Ретта**

[0791] Клинический рейтинг вербальной коммуникации для пациентов с синдромом Ретта представляет собой клиническую оценку способности пациента общаться вербально (например, слова и фразы).

[0792] Оценка проводится по 8-балльной шкале Лайкерта (0-7), где 0 обозначает нормальное функционирование и 7 - наиболее тяжелое нарушение. Этот рейтинг является дальнейшим развитием рейтинга языка/коммуникации RTT-DSC, используемого в

исследовании Neu-2566-RETT-002. Оценка будет проводиться на исходном уровне, во время визита 3, визита 4 и визита 5/ЕТ.

### **Учет нагрузки на лица, осуществляющие уход за больными с синдромом Ретта (RTT-CBI)**

[0793] RTT-CBI - это специфичный для синдрома заполняемый опросник, который основан на Перечне нагрузки на лица, осуществляющих уход, разработанном для болезни Альцгеймера (Lane et al. 2017; Novak and Guest 1989). Эта шкала предназначена для непосредственного обращения к нагрузке лиц, осуществляющих уход, и косвенной оценки значимости влияния лечения на функцию в контексте повседневной жизни. Лица, осуществляющие уход, оценивают, как часто данное утверждение описывает их чувства или опыт. Частота оценивается по 5-балльной шкале Лайкерта, включая: 0 - никогда; 1 - редко; 2 - иногда; 3 - часто и 4 - почти всегда. Как и в первоначальном Перечне нагрузки по уходу, RTT-CBI содержит 24 отрицательно сформулированных пункта (пункты с 1 по 24), что дает общий балл до 96. RTT-CBI также включает 2 позитивно сформулированных пункта (пункты 25 и 26), которые составляют Индекс оптимизма (Lane et al. 2017). В этом исследовании, как и в 2 предыдущих исследованиях трофинетида при синдроме Ретта, общая оценка определяется как общая оценка нагрузки (пункты 1-24). RTT-CBI будет заполняться на исходном уровне и во время визита 5/ЕТ.

### **Оценка безопасности**

#### ***Физическое обследование***

[0794] Общее медицинское обследование будет проводиться во время скрининга, исходного уровня, визита 3, визита 4 и визита 5/ЕТ. Процедуры медицинского обследования будут включать следующие системы органов:

- Неврологические
- Голова, уши, глаза, нос и горло
- Кожа
- Сердечно-сосудистый
- Органы дыхания

- Живот
- Мочеполовая система (необязательно)
- Опорно-двигательная система

### **Основные показатели состояния организма**

**[0795]** Основные показатели состояния организма включают температуру тела, частоту дыхания в состоянии покоя, систолическое и диастолическое артериальное давление в положении сидя и частоту пульса. Артериальное давление в положении сидя следует измерять после того, как пациент пробыл в положении сидя  $\geq 3$  минут. Основные показатели состояния организма, подлежат измерению во время скрининга, исходного уровня, визита 3, визита 4 и визита 5/ЕТ.

### **Рост, вес и индекс массы тела**

**[0796]** Рост будет измеряться на исходном уровне и во время визита 5/ЕТ.

**[0797]** Вес будет измеряться во время скрининга, исходного уровня и визита 5/ЕТ.

**[0798]** Индекс массы тела рассчитывается по следующей формуле:

$$\text{Вес (кг)} / [\text{рост (м)}]^2.$$

### **Электрокардиограммы**

**[0799]** Все 12 ЭКГ будут полными, стандартизированными записями. ЭКГ будет выполняться в трех экземплярах во время визита 1 (скрининг), во время визита 2 (исходный уровень) как до введения дозы, так и через 2-3 часа после введения дозы, а также во время визита 5/ЕТ (неделя 12/ЕОТ). Во время визита 3 (неделя 2) и визита 4 (неделя 6) будет выполнена одна ЭКГ.

**[0800]** Субъект должен отдохнуть в положении лежа на спине в течение 5 минут до снятия ЭКГ. Отслеживание ЭКГ (на бумаге или в электронном виде) будет проверено и интерпретировано квалифицированным врачом на предмет удлинения интервала QTcF и других нарушений со стороны сердца. Кривые и результаты ЭКГ (частота желудочков, PR, QRS, QT, QTcF и QTcB) будут включены в записи исследования пациента.

**[0801]** ЭКГ также будет считываться квалифицированным центральным экспертом. Центральное считывание - это считывание, которое вводится в базу данных. Результаты из отчетов центрального эксперта также будут рассмотрены исследователем. При скрининге и на исходном уровне (до введения дозы) для определения пригодности будет использоваться средний интервал QTcF всех разборчивых ЭКГ. На исходном уровне исследователь будет использовать машинные данные для определения пригодности, если центральное считывание еще не было получено.

**[0802]** Если среднее значение QTcF из набора ЭКГ, выполненных при скрининге, удлиняется по идентифицируемой причине, и с медицинской точки зрения целесообразно устранить эту причину, повторный набор трехкратных ЭКГ может быть выполнен во время скринингового периода и до визита исходного уровня с согласия медицинского наблюдателя. В этом случае повторные ЭКГ будут использоваться для определения пригодности пациента.

#### **Критерии остановки интервала QTcF после исходного уровня**

**[0803]** В случае, если продолжительность QTcF после рандомизации составляет  $\geq 500$  мс или увеличивается на  $\geq 60$  мс по сравнению со средним интервалом QTcF на исходном уровне (до введения дозы), прием исследуемого препарата следует прекратить.

#### **Лабораторные оценки**

**[0804]** Лабораторные оценки будут проводиться в соответствии с графиком, представленным в таблице S-2, и процедурами, подробно описанными в лабораторном руководстве. Дополнительные испытания безопасности могут проводиться по усмотрению исследователя или назначенного лица. Лабораторные анализы могут быть повторены в течение периода скрининга с согласия медицинского наблюдателя, если исследователь подозревает, что отклонение от нормы результатов лабораторных анализов является временным или обратимым.

**[0805]** Сбор образцов в клинических лабораториях не требуется выполнять натошак. Лабораторные оценки будут включать следующее:

- Клинический биохимический анализ сыворотки

- Натрий (Na), калий (K), хлорид (Cl), фосфор (P), кальций (Ca), магний (Mg), углекислый газ (CO<sub>2</sub>), азот мочевины крови (АМК), креатинин (CR), мочевиная кислота
  - Магний (Mg) следует анализировать только во время визита 1 (скрининг)
- Аланинаминотрансфераза (АЛТ), аспартатаминотрансфераза (АСТ), гамма-глутамилтранспептидаза (ГГТ), щелочная фосфатаза (ЩФ), общий билирубин (ТБЛ), лактатдегидрогеназа (ЛДГ)
- HbA1c
  - HbA1c следует анализировать только во время визита 1 (скрининг)
- Глюкоза
- Альбумин (ALB), общий белок
- Тиреотропный гормон (ТТГ), свободный Т3 и свободный Т4
  - Функциональные анализы щитовидной железы будут проводиться во время визита 1 (скрининг), визита 2 (исходный уровень) и визита 5/ET
- Тест на беременность
  - Тест на беременность в сыворотке должен проводиться в ходе назначенных визитов (таблица S-2) для пациентов с детородным потенциалом
- Гематологические исследования
  - Общий анализ крови (ОАК), включая:
    - Количество лейкоцитов (БКК)
    - Полный дифференциал (относительный и абсолютный)
    - Гематокрит (Hct), гемоглобин, эритроциты (ККТ), тромбоциты
    - Ретикулоциты
- Анализ мочи
  - Кровь, эритроциты, лейкоциты, белок, глюкоза, кетоны, удельный вес, pH
  - Необходимо приложить разумные усилия, чтобы собрать образцы мочи у всех пациентов.

**[0806]** Если взятие образца мочи оказывается нецелесообразным или невозможным (например, из-за недержания мочи или невозможности сотрудничать с пациентом),

неспособность собрать образец мочи должна быть зарегистрирована в ЭИРК пациента и не будет считаться отклонением от протокола.

**[0807]** В течение 2 дней до визитов в клинику, а также и в первой половине дня визита в клинику даты и время приема трофинетида, сопутствующих лекарственных препаратов и приема пищи должны быть записаны в дневнике лица, осуществляющего уход.

**[0808]** Журнал лица, осуществляющего уход, будет заполняться и собираться на постоянной основе на протяжении всего исследования с момента скрининга до визита 5/ЕТ. Врач устно спросит о НЯ (см. раздел 7.3.1), рассмотрит явления, записанные в дневнике лицом, осуществляющим уход, и проведет клиническую оценку, включая оценку того, следует ли сообщать о нежелательном явлении.

### **Фармакокинетические оценки**

**[0809]** Для измерения концентраций трофинетида в цельной крови и выявления возможных метаболитов будут взяты образцы крови для фармакокинетического исследования.

**[0810]** Образцы крови для ФК будут браться в 5 временных точках для измерения концентрации трофинетида во время визита исходного уровня (как до введения дозы, так и приблизительно через 2-3 часа после введения дозы) и во время визита 3, визита 4 и визита 5/ЕТ в соответствии с графиком отбора образцов, приведенным ниже (таблица 6-1).

**[0811]** Второй ФК образец, который будет браться во время визита исходного уровня (визит 2), приблизительно через 2-3 часа после введения дозы, должен быть взят как можно скорее после проведения ЭКГ после введения дозы.

**[0812]** ФК образцы во время визитов 3, 4 и 5 следует собирать через один из следующих временных интервалов:

- через 2-3 часа после введения дозы
- 3-7 часов после введения дозы
- 7-11 часов после введения дозы

**[0813]** В течение всего исследования следует прилагать все усилия для сбора образцов для оценки ФК во время визитов 3, 4 и 5 через каждый из различных временных интервалов (2-3 часа после введения дозы, 3-7 часов после введения дозы и 7-11 часов после введения

дозы). Если образцы отбираются в течение одного и того же временного интервала между визитами, следует приложить все усилия для сбора образцов в разное время в течение указанного временного интервала.

**[0814]** Образцы для оценки фармакокинетики также будут взяты, если это возможно, во время любого визита ЕТ или во время визита сразу после любого СНЯ или после любого НЯ, приведшего к прекращению терапии, даже если это внеплановый визит.

**[0815]** Для всех ФК образцов (запланированных и незапланированных) должны быть зарегистрированы даты и время введения последних 3 доз исследуемого препарата, даты и время приема пищи, наиболее близкие к моменту приема этих доз, а также дата и время взятия образца. Для образцов, взятых у пациентов, которые испытывают какое-либо СНЯ или НЯ, приведшее к прекращению приема исследуемого препарата, также должны быть зарегистрированы дата и время приема последней дозы исследуемого препарата до СНЯ или НЯ.

#### **Подготовка, обработка, хранение и отгрузка образцов**

**[0816]** Образцы крови для ФК могут быть взяты из порта канюли или с помощью венепункции. Предварительно подготовленные пробирки для взятия образцов для ФК анализа будут предоставлены каждому исследовательскому центру в наборах для лабораторных посещений для сбора и хранения образцов для ФК анализа. Образцы крови будут обработаны для определения концентраций трофинетида в цельной крови (и выявленных концентраций возможных метаболитов). В каждый момент времени кровь будет собираться, обрабатываться надлежащим образом, а образцы будут отправляться в центральную лабораторию для хранения и в биоаналитическую лабораторию для анализа. Будет предоставлено лабораторное руководство по процедурам обработки, хранения и транспортировки образцов.

**[0817]** По возможности, дополнительный образец для анализа ФК будет взят у пациентов, у которых возникло какое-либо СНЯ или НЯ, приведшее к прекращению терапии, как можно скорее после возникновения этого явления.

## **Идентификация биомаркеров ответа на трофинетид при синдроме Ретта**

**[0818]** У субъектов, которые предоставляют отдельное информированное согласие на идентификацию биомаркеров ответа на трофинетид (если это разрешено местными нормативными актами), будут брать и хранить кровь для будущих исследований. Образцы крови будут взяты на исходном уровне (перед введением дозы) и во время визита 5/ЕТ. Участие в усилиях по идентификации биомаркеров является необязательным компонентом исследования, требующим отдельного информированного согласия, которое может быть получено в любое время во время исследования. Если согласие получено после исходного уровня, будет взят только образец во время визита 5/ЕТ. Образцы крови будут использоваться для исследования различий между ответчиками и не ответчиками как у пациентов, получавших трофинетид, так и у пациентов, получавших плацебо, в транскриптах РНК (транскриптомика), белках (протеомика) и метаболитах (метабономика). Непредвзятые анализы и целевые анализы будут тестировать молекулярные пути кандидатов на основе имеющихся знаний о RTT и трофинетиде на момент исследования (Erhart et al. 2016; Shovlin and Tropea 2018; West et al 2014; Buchovecky et al. 2013 г.). Анализ биомаркеров не включает в себя ДНК, геномное или генетическое тестирование или анализ.

**[0819]** Сохраненные образцы и соответствующие клинические данные станут неидентифицируемыми после выпуска отчета о клиническом исследовании. Любые персональные идентификаторы будут удалены, а каждый идентификатор субъекта исследования будет заменен новым номером, чтобы ограничить возможность увязки генетических данных с личностью субъекта.

## **НЕЖЕЛАТЕЛЬНЫЕ ЯВЛЕНИЯ**

### **Перечень параметров безопасности**

#### *Определение нежелательного явления*

**[0820]** НЯ определяется как «любое неблагоприятное медицинское явление у пациента или участника клинического исследования, временно связанное с применением исследуемого препарата, независимо от того, считается ли оно связанным с исследуемым препаратом или нет».

**[0821]** Таким образом, НЯ может представлять собой любой неблагоприятный и непреднамеренный признак (например, отклонение от нормы результатов лабораторных анализов), симптом или заболевание, временно связанное с применением лекарственного препарата, без какого-либо суждения о причинной обусловленности или серьезности. НЯ может возникнуть в результате любого применения лекарственного средства (например, применения по неутвержденным показаниям, применения в комбинации с другим лекарственным средством) и любого пути введения, лекарственной формы или дозы, включая передозировку.

**[0822]** Подозреваемой нежелательной реакцией является любое НЯ, для которого существует разумная вероятность того, что препарат вызвал данное НЯ. К НЯ не относятся:

- Стабильные или прерывистые хронические состояния (такие как миопия, требующая очков), которые присутствуют до исходного уровня и не ухудшаются во время исследования
- Медицинские или хирургические процедуры (например, хирургическое вмешательство, эндоскопия, удаление зубов, переливание). Условием, которое приводит к процедуре, является НЯ, если оно не присутствует на исходном уровне
- Передозировка сопутствующего препарата без каких-либо признаков или симптомов, если пациент не госпитализирован для наблюдения
- Госпитализация для плановой хирургической операции, запланированной до исследования (ситуация, когда неблагоприятное медицинское событие не произошло)
- Беременность не будет считаться НЯ, но если она возникнет, она будет указана в форме беременности

**[0823]** Для пациентов, включенных в открытое расширенное исследование, НЯ будут регистрироваться с момента получения информированного согласия в настоящем исследовании до получения первой дозы исследуемого препарата в открытом исследовании. Для пациентов, прекративших участие в исследовании или не включенных в открытое продление, НЯ будут регистрироваться с момента получения информированного согласия до 30 дней после приема последней дозы исследуемого препарата.

### **Определение серьезного нежелательного явления**

**[0824]** В дополнение к оценке степени тяжести каждое НЯ будет классифицировано исследователем как «серьезное» или «несерьезное». Серьезность явления будет определяться в соответствии с применимыми правилами и, как правило, относится к исходу события. СНЯ - это СНЯ, которое удовлетворяет одному или нескольким из следующих условий:

- Смертельно
- Непосредственно угрожает жизни
- Приводит к инвалидности или необратимому ущербу
- Требуется госпитализации
- Продлевает существующую госпитализацию
- Является врожденной аномалией или врожденным дефектом (у потомства)
- Является значимым с медицинской точки зрения

### **Определение понятия «угроза жизни»**

**[0825]** Угрожающее жизни событие подвергает субъекта непосредственному риску смерти в результате события по мере его возникновения. Это не включает НЯ, которое, если бы оно произошло в более тяжелой форме, могло привести к смерти.

### **Определение госпитализации**

**[0826]** Госпитализация определяется Спонсором как полная госпитализация для постановки диагноза и лечения. Это включает в себя продление существующей стационарной госпитализации. Примеры посещений больничного учреждения, которые **не** соответствуют серьезным критериям госпитализации, включают:

- Визиты в отделение неотложной помощи (которые не приводят к полной госпитализации)
- Амбулаторные операции
- Предварительно запланированные или факультативные процедуры
- Процедуры протокола

- Социальная госпитализация, определяемая как госпитализация в результате недостаточной поддержки или ухода со стороны семьи по основному месту жительства пациента

### **Определение инвалидности или необратимого ущерба**

[0827] Инвалидность определяется как постоянная или значительная нетрудоспособность или существенное нарушение способности выполнять нормальные жизненные функции.

### **Определение понятия «значимый с медицинской точки зрения»**

[0828] Важные медицинские явления (значимые с медицинской точки зрения явления), которые могут не привести к смерти, быть опасными для жизни или потребовать госпитализации, могут считаться СНЯ, если на основании соответствующего медицинского заключения они могут поставить под угрозу пациента или могут потребовать медицинского или хирургического вмешательства для предотвращения одного из исходов, перечисленных в этом определении. Примерами таких явлений являются аллергический бронхоспазм, требующий интенсивного лечения в отделении неотложной помощи или дома; стойкие патологические изменения клеточного состава крови или появление конвульсий, которые не требуют госпитализации или развитие лекарственной зависимости или злоупотребление лекарствами.

[0829] СНЯ может также включать любое другое явление, которое исследователь или медицинский наблюдатель считают серьезным или которое предполагает значительную опасность, противопоказание, побочный эффект или меры предосторожности.

### **Классификация нежелательного явления**

#### ***Степень тяжести явления***

[0830] Степень тяжести каждого НЯ будет оцениваться по 3-балльной шкале и подробно сообщаться, как указано в ЭИРК:

- **Легкая:** осознание признака или симптома, но легко переносимое, вызывающее минимальный дискомфорт и не мешающее нормальной повседневной деятельности

- **Умеренная:** достаточно дискомфортное, чтобы мешать нормальной повседневной деятельности
- **Тяжелая:** потеря трудоспособности и/или невозможность нормальной повседневной деятельности

#### **Связь с исследуемым препаратом**

**[0831]** Причинно-следственная связь каждого НЯ должна оцениваться и классифицироваться исследователем как «связанная» или «не связанная». Событие считается связанным, если существует разумная вероятность того, что событие могло быть вызвано исследуемым продуктом (т.е. имеются факты, доказательства или аргументы, позволяющие предположить возможную причинно-следственную связь).

#### **При оценке причинно-следственной связи необходимо учитывать следующее:**

- Временные связи между агентом и событием
- Реакция на прекращение (отмену провокационной пробы) или повторную провокационную пробу
- Совместимость с известным эффектом класса
- Известные эффекты сопутствующих лекарственных препаратов
- Ранее существовавшие факторы риска
- Достоверный механизм
- Сопутствующие заболевания

#### **Длительность**

**[0832]** Даты начала и окончания НЯ будут регистрироваться с использованием следующих критериев:

- **Начало:** Дата первого эпизода НЯ или дата значительного устойчивого ухудшения тяжести
- **Конец:** Дата, когда НЯ либо прекратилось навсегда, либо изменилось по степени тяжести

### **Частота**

[0833] Частота НЯ должна указываться в соответствии со следующими определениями:

- **Одинокое:** испытано один раз, без рецидивов
- **Периодическое:** более одного дискретного эпизода с одинаковой степенью тяжести

### **Действия, предпринятые с исследуемым препаратом**

- **Доза не изменена:** нет изменений в исследуемом препарате
- **Прекращение приема препарата:** прием исследуемого препарата временно прекращен
- **Препарат отменен:** исследуемый препарат полностью отменен

### **Терапия**

- **Нет:** новое лечение не назначалось
- **Лекарственные препараты:** новое лечение, начатое непосредственно в результате НЯ
- **Прочее:** требуются другие меры

### **Результат**

- **Выздоровели/разрешились:** выздоровели или разрешились
- **Выздоровели/разрешились с остаточными явлениями:** выздоровели или разрешились с остаточными явлениями
- **Не выздоровели/не разрешились:** не выздоровели или не разрешились
- **Смертельный исход:** Смертельный исход в связи с НЯ
- **Неизвестно:** Неизвестно

### **Серьезность**

- Несерьезные
- Серьезные

### **Определение неожиданности**

[0834] НЯ, характер или степень тяжести которого не согласуется с информацией, представленной в разделе «Справочная информация по безопасности» текущей брошюры исследователя по трофинетиду.

### **Период времени и частота оценки явления и последующего наблюдения**

[0835] Нежелательные явления будут регистрироваться с момента получения информированного согласия в течение периода последующего наблюдения за безопасностью. Все НЯ должны быть разрешены или стабильны в конце периода наблюдения за безопасностью. Если лечение продолжается в конце периода последующего наблюдения за безопасностью, пациента следует направить на соответствующее лечение.

[0836] В случае, если пациент прекращает участие в исследовании и имеет продолжающееся НЯ на момент прекращения участия в исследовании или выбывает из исследования из-за НЯ, исследователь должен наблюдать за ним и лечить его до тех пор, пока НЯ не разрешится, не стабилизируется или не будет установлен новый хронический исходный уровень.

### **Сообщения о неблагоприятных явлениях**

[0837] Исследователь должен регистрировать все наблюдаемые НЯ и все НЯ, о которых сообщалось. Во время каждого визита исследователь должен задавать пациенту неспецифический вопрос (например, «Заметили ли вы какие-либо отличия с момента последнего визита?») оценить, возникали ли какие-либо НЯ с момента последнего сообщения или визита.

[0838] Обратите внимание, что любое применение препарата (и, в частности, любого недавно назначенного препарата) в ходе исследования может указывать на возникновение НЯ, которое может потребовать регистрации как на странице НЯ, так и на странице сопутствующих препаратов.

[0839] Все серьезные и несерьезные НЯ будут зарегистрированы на странице ЭИРК НЯ с использованием соответствующей медицинской терминологии. Степень тяжести и связь с исследуемым препаратом будут оцениваться исследователем. Когда это возможно,

клинические НЯ следует описывать по диагнозу, а не по симптомам (например, «насморк» или «сезонная аллергия» вместо «заложенный нос»).

**[0840]** Все НЯ, *связанные или не связанные с исследуемым препаратом*, должны быть целиком и полностью задокументированы в ЭИРК НЯ и в примечаниях пациента.

#### **Сообщения о серьезных неблагоприятных явлениях**

**[0841]** Сообщение о СНЯ спонсором или назначенным лицом регулирующим органам является нормативным требованием. Каждый регулирующий орган установил график сообщения о СНЯ на основе установленных критериев.

**[0842]** О серьезных НЯ необходимо сообщать в течение 24 часов с момента обнаружения спонсору или назначенному им лицу; используйте соответствующую форму для первоначального и/или последующего сообщения.

**[0843]** Как минимум, явления, определенные спонсором как требующие ускоренной отчетности как серьезные, неожиданные и связанные с исследуемым препаратом, должны быть доведены до сведения ответственного Экспертного совета организации/Комитета по этике (ЭСО/ЭК) в соответствии с применимыми правилами. Они будут предоставлены Спонсором после их оценки. Для государств-членов Европейского союза Спонсор или назначенное им лицо предоставит сообщения о подозреваемых непредвиденных серьезных нежелательных реакциях (SUSAR) непосредственно ЭК, как того требует местное законодательство. Во всех других странах исследователь обязан предоставлять эти ускоренные отчеты ответственному ЭСО/ЭК. Исследователь также несет ответственность за уведомление ответственного ЭСО/ЭК о любой новой и значимой информации по безопасности.

**[0844]** При возникновении СНЯ исследователи рассмотрят всю документацию, связанную с явлением, и заполнят бумажную форму СНЯ (для получения первоначальной и/или последующей информации) и факс или электронную почту (в течение 24 часов с момента обнаружения) на контактную информацию, указанную в форме СНЯ. Пациенты будут находиться под наблюдением в течение периода последующего наблюдения за безопасностью в течение 30 дней после приема последней дозы исследуемого препарата в отношении любых СНЯ и/или другой регистрируемой информации до тех пор, пока такие

явления не разрешатся или пока исследователь, совместно со спонсором, не сочтет их хроническими или стабильными. В случае возникновения любого СНЯ (кроме смерти) испытуемому будет предписано связаться с исследователем (или назначенным лицом) по номеру телефона, указанному в ФИС. Все пациенты, у которых возникло СНЯ, будут осмотрены исследователем или назначенным им лицом, как только это будет возможно после сообщения о СНЯ.

**[0845]** Серьезные НЯ, возникшие после периода последующего наблюдения в рамках исследования (т. е. через 30 дней после приема последней дозы исследуемого препарата), должны регистрироваться, если, по мнению исследователя, существует «разумная вероятность» того, что явление могло быть вызвано препаратом. О СНЯ также следует сообщать в ЭСО/ЕС в соответствии с местными правилами.

#### **Сообщения о беременности**

**[0846]** Любая пациентка, забеременевшая во время исследования (с НЯ или без них), должна быть исключена из исследования, а о беременности необходимо сообщить спонсору или назначенному им лицу в форме «Беременность» в течение 24 часов с момента обнаружения. Любая пациентка, забеременевшая во время исследования, будет находиться под наблюдением вплоть до исхода беременности.

**[0847]** О любых НЯ, которые являются следствием беременности и отвечают критериям серьезности, также следует сообщать через форму СНЯ.

#### **Сообщение о воздействии препарата на плод через отца**

**[0848]** Воздействие лекарственного препарата на плод определяется как воздействие лекарственного препарата на отца до или во время беременности его партнера. О любых случаях воздействия препарата на плод через отца необходимо сообщать Спонсору в течение 24 часов с момента обнаружения через форму «Беременность». О любых НЯ, которые являются следствием воздействия препарата на организм отца и соответствуют критериям серьезности, также следует сообщать спонсору в течение 24 часов с момента обнаружения через форму СНЯ. Поскольку ни один мужчина не был включен в это

исследование, воздействие препарата на отца могло бы возникнуть только в том случае, если мужчина, не являвшийся участником исследования, принимал исследуемый препарат.

### **Сообщение о передозировке**

**[0849]** Передозировка представляет собой преднамеренное или непреднамеренное введение препарата в дозе, превышающей максимальную рекомендуемую дозу согласно протоколу. Об этом необходимо сообщить спонсору или уполномоченному лицу в форме «Передозировка» в течение 24 часов с момента обнаружения. В дополнение к этому, все случаи передозировки должны регистрироваться как отклонения от протокола.

## **КЛИНИЧЕСКИЙ МОНИТОРИНГ**

**[0850]** Мониторинг клинического центра проводится для обеспечения защиты прав и благополучия субъектов-людей, точности, полноты и проверяемости данных исследования, а также соответствия проведения исследования утвержденному в настоящее время протоколу и поправкам, если применимо, НКП и применимым нормативным требованиям. Подробная информация о процессе мониторинга в исследовательском центре описана в отдельном документе плана клинического мониторинга.

## **СТАТИСТИЧЕСКИЕ МЕТОДЫ И АНАЛИЗ ДАННЫХ**

### **Статистические гипотезы**

**[0851]** Сопутствующими первичными конечными результатами являются изменение общего балла RSBQ и балла CGI-I на неделе 12 от исходного уровня до недели 12. Пусть  $\Delta$ RSBQ и  $\Delta$ CGI-I будут разницей между группами трофинетида и плацебо в среднем изменении от исходного уровня до недели 12 в общем балле RSBQ и в среднем балле CGI-I на неделе 12 соответственно.

RSBQ: нулевая гипотеза:  $\Delta$ RSBQ = 0, а альтернативная гипотеза:  $\Delta$ RSBQ  $\neq$  0.

CGI-I: нулевая гипотеза:  $\Delta$ CGI-I = 0, а альтернативная гипотеза:  $\Delta$ CGI-I  $\neq$  0.

### **Определение размера выборки**

**[0852]** Расчет размера выборки выполнялся для сопутствующих первичных критериев оценки в виде семейства двух критериев проверки гипотез с общим двусторонним уровнем значимости 0,05. Общий размер выборки из 174 поддающихся оценке пациентов в соотношении 1:1 к трофинетиду или плацебо, по оценкам, обеспечивал по меньшей мере 90% мощности для семейства тестов гипотез, исходя из следующих различий в лечении (CO), оцененных из данных исследования фазы 2: -4,4 (8) для среднего изменения от исходного уровня до недели 12 в общем балле RSBQ и -0,5 (0,7) для среднего балла CGI-I на неделе 12.

**[0853]** Размер выборки из 174 поддающихся оценке пациентов обеспечит мощность не менее 95% при двустороннем уровне значимости 0,05 для каждого отдельного критерия проверки гипотезы в пределах семейства. Трофинетид будет превосходить плацебо, если оба критерия проверки гипотезы в пределах семейства продемонстрируют статистическую значимость на уровне 0,05. Основываясь на данных исследования фазы 2, корреляция между общим баллом RSBQ и баллом CGI-I является низкой, поэтому показатели считаются независимыми. Таким образом, общая мощность для обнаружения разницы в лечении по обоим сопутствующим первичным конечным результатам будет составлять по меньшей мере 90% (0,952).

**[0854]** С поправкой на ожидаемую частоту досрочного прекращения лечения до 5%, приблизительно 184 пациента будут рандомизированы в соотношении 1:1 на трофинетид или плацебо.

### **Популяции пациентов для анализа**

**[0855]** Следующие популяции будут определены и использованы в анализе:

**[0856]** Популяция для анализа безопасности будет состоять из всех рандомизированных пациентов, которые получили хотя бы одну дозу исследуемого препарата. Популяция для анализа безопасности будет проанализирована в соответствии с фактически полученным лечением. Для анализа безопасности будет использоваться выборка для анализа безопасности.

**[0857]** Популяция полного анализа (FAS) будет состоять из всех рандомизированных пациентов, которые получили по крайней мере одну дозу исследуемого препарата и которые имеют как исходное значение, так и по крайней мере одно значение после исходного уровня для общего балла RSBQ или которые имеют по крайней мере одно значение после исходного уровня для балла CGI-I. FAS будет анализироваться в соответствии с назначенным лечением независимо от фактического полученного лечения. Популяция полного анализа будет использоваться для анализа эффективности.

**[0858]** Популяция для анализа по протоколу (PP) будет состоять из пациентов из популяции полного анализа, у которых не было серьезных нарушений протокола, которые могли бы повлиять на интерпретацию данных по эффективности. Популяция для анализа по протоколу будет определена до раскрытия маскировки исследования. Популяция для анализа по протоколу будет проанализирована в соответствии с фактически полученным лечением. Популяция для анализа по протоколу будет использоваться выборка для анализа чувствительности.

**[0859]** Популяция для ФК анализа будет состоять из пациентов в популяции для анализа безопасности с по меньшей мере одной измеримой концентрацией трофинетида в цельной крови.

## **Статистические анализы**

### ***Общий подход***

**[0860]** Если не указано иное, все статистические тесты будут двусторонними с использованием уровня значимости 5%, что приведет к 95% (двусторонним) доверительным интервалам. Трофинетид будет превосходить плацебо, если оба критерия гипотезы в отношении сопутствующих первичных конечных результатов окажутся статистически значимыми.

**[0861]** Результаты непрерывных измерений будут регистрироваться по количеству пациентов со значениями данных, средним значением, стандартной ошибкой среднего значения, медианой, стандартным отклонением, минимальным и максимальным значениями. Для каждого категориального исхода будет указано количество и процент пациентов в каждой категории.

[0862] Для контроля нескольких конечных результатов (сопутствующих первичных и вторичных) будет использоваться иерархический подход.

### **Первичные анализы**

[0863] Сопутствующие первичные конечные результаты эффективности будут проанализированы с использованием смешанной модели для повторных измерений (MMRM). Будет использоваться неструктурированная ковариационная матрица, а для корректировки степеней свободы знаменателя будет использоваться аппроксимация Кенварда-Роджера. Сравнение лечения будет основываться на разнице средних значений по методу наименьших квадратов на неделе 12. Для изменения общего балла RSBQ по сравнению с исходным уровнем модель MMRM будет включать эффекты для группы лечения, возрастной группы (5-10 лет, 11-15 лет и 16-20 лет), визита, общего балла RSBQ на исходном уровне и взаимодействия для группы лечения по визитам и общего балла RSBQ на исходном уровне по визитам.

[0864] Для оценки по шкале CGI-I модель MMRM будет включать эффекты для группы лечения, возрастной группы (5-10 лет, 11-15 лет и 16-20 лет), визит, степень тяжести RSBQ на исходном уровне ( $<35$  общий балл и  $\geq 35$  общий балл), исходный балл CGI-S и взаимодействия для группы лечения по визитам и исходный балл CGI-S по визитам.

[0865] Анализ чувствительности будет проводиться для оценки влияния отсутствующих данных, включая анализы, основанные на отсутствующем, а не случайном предположении.

### **Вторичный анализ**

[0866] Ключевой вторичный конечный результат будет проанализирован с использованием метода MMRM с эффектами для группы лечения, возрастной группы (5-10 лет, 11-15 лет и 16-20 лет), визита, исходной степени тяжести RSBQ ( $<35$  общий балл и  $\geq 35$  общий балл), исходного балла CSBS-DP-IT и взаимодействия для группы лечения по визитам и исходного балла CSBS-DP-IT по визитам. Будет использоваться неструктурированная ковариационная матрица, а для корректировки степеней свободы знаменателя будет использоваться аппроксимация Кенварда-Роджера. Сравнение лечения

будет основываться на разнице средних значений по методу наименьших квадратов на неделе 12.

**[0867]** Для других вторичных конечных результатов, которые оцениваются во время нескольких визитов после исходного уровня, изменение относительно исходного уровня будет анализироваться с использованием анализа MMRM, аналогичного описанному выше для сопутствующих первичных конечных результатов. Модель MMRM будет включать эффекты для группы лечения, возрастной группы (5-10 лет, 11-15 лет и 16-20 лет), визит, степень тяжести RSBQ на исходном уровне (<35 общий балл и  $\geq 35$  общий балл), балл исходного уровня и взаимодействия для группы лечения по визитам и балл исходного уровня по визитам.

**[0868]** Для других вторичных конечных результатов, которые оцениваются при одном визите после исходного уровня (т.е. только на 12-й неделе), изменение относительно исходного уровня будет анализироваться с использованием модели анализа ковариантности (ANCOVA) с эффектами для группы лечения, возрастной группы (5-10 лет, 11-15 лет и 16-20 лет), степени тяжести RSBQ на исходном уровне (<35 общий балл и  $\geq 35$  общий балл) и балла исходного уровня.

#### **Анализ безопасности**

**[0869]** Результаты оценки безопасности будут обобщены по группам лечения с использованием описательной статистики. Официальное статистическое тестирование не будет проводиться ни для одного из конечных результатов оценки безопасности. Нежелательные явления будут классифицированы в стандартную терминологию с использованием Медицинского словаря терминологии для регуляторной деятельности (MedDRA). Нежелательные явления, возникшие после начала лечения (НЯВПНЛ), НЯВПНЛ, приведшие к прекращению лечения, НЯВПНЛ, связанные с исследуемым препаратом, НЯВПНЛ по максимальной тяжести, НЯВПНЛ с летальным исходом, СНЯ и СНЯ, связанные с исследуемым препаратом, будут обобщены.

**[0870]** Описательная статистика для ЭКГ, основных показателей жизнедеятельности и массы тела, а также клинические лабораторные параметры, включая изменения относительно исходного уровня, будут сведены в таблицу по временным точкам. Кроме

того, будет проведен категориальный анализ частоты возникновения у пациентов с удлинёнными интервалами QTc и изменениями интервалов QTc в соответствии с рекомендациями Международного совета по гармонизации (МСГ).

#### **Фармакокинетический анализ**

- [0871]** Показатели фармакокинетики (ФК) и эффективности (ФД) будут собраны у всех пациентов во время визита исходного уровня (неделя 0) до введения дозы, во время визита исходного уровня (неделя 0) после введения дозы и после введения дозы на неделях 2, 6 и 12/ЕОТ.
- [0872]** Данные о концентрации трофинетида в цельной крови и возможных метаболитах будут перечислены и обобщены с использованием описательной статистики. Если позволяют данные, популяционные ФК и ФК/ФД анализы
- [0873]** будут проводиться для дальнейшей характеристики ФК профиля и зависимости ответа от воздействия трофинетида с использованием показателей безопасности и параметров эффективности. Данные о концентрации трофинетида в цельной крови будут оставаться слепыми до раскрытия клинической базы данных в конце исследования. Подробная информация о ФК и ФК/ФД анализе будет представлена в отдельном разделе «Клинические данные».

#### **Независимый комитет по мониторингу данных и безопасности**

- [0874]** Независимый комитет по мониторингу данных и безопасности (НКМДБ) будет регулярно анализировать информацию по безопасности на протяжении всего исследования. НКМДБ будет независимым от спонсора и будет уполномочен рекомендовать прекратить исследование по соображениям безопасности. НКМДБ может просматривать слепые, незамаскированные или частично незамаскированные данные, но спонсор и исследователи будут оставаться слепы к данным, предоставленным НКМДБ, до официального раскрытия базы данных по завершении исследования. Членский состав, виды деятельности, обязанности и частота совещаний будут описаны отдельно в уставе НКМДБ.

### **Меры по сведению к минимуму предвзятости**

**[0875]** Подходящие пациенты будут рандомизированы в одну из двух групп лечения (трофинетид или плацебо) в соотношении 1:1 с использованием системы интерактивных технологий ответа (IRT). Рандомизация будет выполнена по возрастным стратам (5-10 лет, 11-15 лет и 16-20 лет) и степени тяжести RSBQ на исходном уровне (общий балл <35 и общий балл ≥35). Назначения будут основываться на предварительно сгенерированном графике рандомизации с перманентным блоком. Слепление будет обеспечиваться путем ограничения доступа исследователей и персонала спонсора и/или назначенного лица к кодам лечения и обеспечения идентичной упаковки для лечения трофинетидом и плацебо.

### **Разрыв слепого кода исследования/кода пациента**

**[0876]** Для окончательного анализа коды лечения для всех пациентов будут переданы Спонсору после того, как все пациенты завершат исследование и клиническая база данных будет заблокирована. Для анализа безопасности НКМДБ коды лечения будут переданы независимому статистику/программисту для получения незамаскированных статистических результатов. Спонсор и исследователи останутся слепыми.

**[0877]** Раскрытие информации об индивидуальном назначении лечения во время исследования не рекомендуется. Исследователь может нарушить закрытость исследования в случае неотложной медицинской помощи, если это будет сочтено необходимым для ухода за пациентом. Исследователь должен попытаться, когда это возможно, связаться с медицинским наблюдателем перед раскрытием маскировки лечения пациента для обсуждения явления. Отсутствие контакта с медицинским экспертом не мешает исследователю раскрыть маскировку пациента. В экстренной ситуации исследователь может получить назначение пациента на лечение из системы IRT. Подробная информация о процессе, которому необходимо следовать, приведена в отдельном руководстве IRT. В случае, если система IRT используется для нарушения кода, Спонсор или назначенное лицо будут немедленно уведомлены посредством автоматического уведомления из системы IRT о том, что произошло раскрытие кодов. Уведомление только оповещает Спонсора или назначенное лицо о том, что раскрытие информации произошло, и не содержит никакой информации о назначении лечения пациенту без маскировки.

## ЭТИЧЕСКИЕ АСПЕКТЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

**[0878]** Исследование будет проводиться в соответствии с протоколом, Хельсинкской декларацией, Руководством МКГ по надлежащей клинической практике и другими применимыми нормативными требованиями (например, отчетность о серьезных нарушениях, срочные меры безопасности и Общим регламентом по защите данных ЕС).

**[0879]** Исследование будет проводиться в соответствии с правилами Закона США о переносимости и подотчетности в области медицинского страхования (HIPAA), правилами Управления по контролю качества пищевых продуктов и лекарственных средств США (US CFR 21, части 50, 54, 56 и 312) и руководством МКГ по управлению данными о клинической безопасности (E2A). В соответствии с Директивой 75/318/ЕЕС с поправками, внесенными Директивой 91/507/ЕЕС, окончательный отчет о клиническом исследовании будет подписан исследователем и/или координирующим исследователем, который будет назначен до написания отчета о клиническом исследовании. Исследователь или назначенное им лицо предоставит ЭСО/ЭК все необходимые материалы, включая копию протокола, информированное согласие и любую информацию о пациенте или рекламные материалы.

**[0880]** Исследование не будет начато до тех пор, пока ЭСО/ЭК не предоставит письменное одобрение протокола и информированного согласия, а также до тех пор, пока исследователь не получит утвержденные документы и копии, полученные спонсором. Все поправки будут направлены в ЭСО/ЭК для информации (незначительные поправки) или для представления (существенные поправки) до их осуществления. Исследователь предоставит ЭСО/ЭК и Спонсору соответствующие отчеты о ходе данного исследования, включая любые необходимые обновления по безопасности, в соответствии с применимыми государственными правилами и в соответствии с политикой, установленной Спонсором.

**[0881]** В соответствии с положениями свода федеральных нормативных актов США 21, часть 50, и поскольку это исследование связано с более чем минимальным риском, но представляет перспективу получения прямой пользы для всех включенных в исследование пациентов, согласие должно быть получено от законного представителя, обычно опекуна или, по крайней мере, одного родителя, в соответствии с местными требованиями ЭСО.

Несовершеннолетним будет предоставлена возможность дать согласие на участие, если и когда они будут сочтены способными сделать это в соответствии с требованиями ГИ и местными требованиями ЭСО. Правильно оформленное информированное согласие/одобрение должно быть получено от каждого участника исследования/субъекта исследования перед любыми процедурами скрининга. Законный представитель определяется как «Физическое лицо или судебный или иной орган, уполномоченный в соответствии с применимым законодательством давать согласие от имени потенциального субъекта при условии участия субъекта в процедурах, связанных с исследованием» (Свод федеральных правил США 21, часть 50).

**[0882]** Для несовершеннолетних пациентов письменное информированное согласие будет получено от законного представителя. Для пациентов, которые не являются несовершеннолетними, письменное информированное согласие будет получено от законного представителя или пациента, если исследователь сочтет это возможным. Когда согласие предоставляется законным представителем, согласие субъекта на участие должно быть документально оформлено, когда это возможно. Согласие - это согласие на участие в исследовании несовершеннолетнего или взрослого, не способного дать согласие. Если письменное согласие невозможно, устное согласие допускается и должно быть задокументировано. Если согласие субъекта невозможно, то исследовательский центр должен задокументировать обоснование невозможности предоставить письменное или задокументированное согласие субъекта.

**[0883]** Если во время исследования пациенту исполняется 18 лет и исследователь считает, что пациент может дать свое согласие, пациент должен подписать информированное согласие. Повторное согласование должно проводиться, если этого требует и в соответствии с политикой ЭСО или ЕС и применимым местным законодательством.

**[0884]** Лицо, осуществляющее уход за пациентом, также должно предоставить информированное согласие относительно его участия в исследовании до участия в любых процедурах исследования.

**[0885]** Информированное согласие должно, как минимум, включать элементы согласия, описанные в руководстве МКГ по НКП и в части 50.25 Свода федеральных правил США

21. Копия ФИС, запланированной к использованию, будет рассмотрена спонсором или назначенным лицом на предмет приемлемости и должна быть представлена исследователем или назначенным лицом вместе с протоколом в соответствующий ЭСО/ЭК для рассмотрения и утверждения до начала исследования в этом исследовательском центре. Формы согласия должны быть составлены на языке, полностью понятном для законного представителя потенциального субъекта. Исследователь должен предоставить Спонсору или назначенному лицу копию письма ЭСО/ЕС, утверждающего протокол и ФИС, до отправки материалов для исследуемого препарата и начала исследования.

**[0886]** Форма согласия должна быть пересмотрена, если во время исследования появится новая информация, которая может иметь отношение к пациенту. Любые изменения должны быть представлены в соответствующий ЭСО/ЭК для рассмотрения и утверждения до начала использования.

### Пример 3. ОТКРЫТОЕ РАСШИРЕННОЕ ИССЛЕДОВАНИЕ

**[0887]** Планируется провести 40-недельное, многоцентровое, открытое расширенное исследование (ОРИ). Субъекты, завершившие предыдущее двойное слепое исследование (пример 2), будут иметь право на участие в ОРИ. У законных представителей/пациентов **должно быть** получено согласие до проведения процедур во время визита на неделе 12/окончания лечения (ЕОТ) предшествующего исследования. Визит недели 12/ЕОТ предшествующего исследования будет служить визитом исходного уровня настоящего исследования. Данные, собранные во время визита недели 12/ЕОТ предшествующего исследования, служат исходными данными настоящего исследования. Исследование будет состоять из двух периодов:

- Период лечения: 40 недель (лечение трофинетидом является таким, как описано выше в примере 2)
- Период наблюдения: 30 дней

#### **Открытый период лечения (40 недель)**

**[0888]** Визит недели 12/ЕОТ предшествующего исследования служит визитом исходного уровня (визит 1) настоящего исследования. Первая доза исследуемого препарата

для данного исследования предназначена для введения в исследовательском центре после завершения всех оценок исходного уровня. Поскольку в большинстве случаев пациент будет принимать последнюю дозу исследуемого препарата из предшествующего исследования в первой половине дня визита исходного уровня для данного исследования, первая доза исследуемого препарата для этого исследования будет затем вводиться в виде вечерней дозы после завершения визита исходного уровня. Электрокардиограмма (ЭКГ) должна быть выполнена через 2-3 часа после первой дозы, и по завершении ЭКГ будет взят образец для анализа ФК. Прием исследуемого препарата должен быть прекращен в случае, если после включения в исследование продолжительность интервала QTcF составляет  $\geq 500$  мс или увеличивается на  $\geq 60$  мс по сравнению со средним интервалом QTcF на исходном уровне настоящего исследования (до введения дозы).

**[0889]** Если исследователь сочтет, что для пациента уже слишком поздно принимать первую дозу для данного исследования, а затем ждать 2-3 часа для ЭКГ и взятия образца ФК, пациент может вернуться в клинику на следующее утро, чтобы принять первую дозу, а затем ждать 2-3 часа для ЭКГ и взятия образца ФК. Дозировка - два раза в день, один раз утром и один раз вечером. Пациент не должен принимать пищу в течение 1 часа до введения дозы и в течение 1 часа после введения дозы. В дополнение к исследуемому препарату, выданному в исследовательском центре во время визита исходного уровня, дополнительный исследуемый препарат будет отправлен непосредственно пациенту или приходящей медсестре. Отгрузка, возврат и отчетность исследуемого препарата будут осуществляться в соответствии с планом распределения препарата. В каждом центре также будет составлен план распределения препарата среди пациентов. Подтверждение доставки в дом пациента будет сделано приходящей медсестрой во время визита на дом.

**[0890]** Пациенты вернутся в клинику для оценки на неделе 2, неделе 26 и неделе 40/досрочное прекращение (ET).

#### **Период наблюдения (30 дней)**

**[0891]** Пациенты получают последующий телефонный звонок для оценки безопасности через 30 дней после приема последней дозы исследуемого препарата.

### Эквиваленты

**[0892]** Изобретение может быть воплощено в других конкретных формах, не отступая от духа или его основных характеристик. Таким образом, вышеприведенные варианты осуществления изобретения следует рассматривать исключительно как иллюстративные, но не ограничивающие изобретение. Объем изобретения, таким образом, выражен прилагаемой формулой изобретения, а не приведенным выше описанием, и все изменения, по смыслу и степени эквивалентности попадающие в объем формулы изобретения, также будут находиться в рамках настоящего изобретения.

Пример 4. Выбор дозы трофинетида у пациентов детского возраста с синдромом Ретта

Цели:

**[0893]** Цели анализов заключались в следующем: (i) уточнение популяционной фармакокинетической (ФК) модели с использованием данных из 5 исследований фазы 1 и 4 исследований фазы 2; (ii) использование обновленной популяционной ФК модели для генерации индивидуальных показателей воздействия (включая площадь под кривой зависимости концентрации от времени от времени 0 до 12 часов [ $AUC_{0-12}$ ], максимальную наблюдаемую концентрацию препарата [ $C_{max}$ ] и среднюю концентрацию препарата в течение интервала дозирования в равновесном состоянии [ $C_{avg}$ ]) для пациентов с синдромом Ретта; (iii) разработка моделей экспозиции-ответа (E-R) для характеристики взаимосвязей между первичными конечными результатами эффективности (шкала оценки общего клинического впечатления об улучшении [ $CGI-I$ ] и опросник по поведению при синдроме Ретта [ $RSBQ$ ]) и экспозицией трофинетида на основании данных, собранных в исследованиях синдрома Ретта фазы 2; (iv) проведение стохастического моделирования с использованием уточненной популяционной ФК модели для прогнозирования экспозиций трофинетида после введения схем дозирования в таблице ниже (Сокращение 2 р/сут: два раза в сутки). Сравнение смоделированных диапазонов воздействия с целевым диапазоном воздействия, который, как было установлено, связан с эффективностью у пациентов детского и взрослого возраста с синдромом Ретта; и (v) использование популяционных ФК и E-R моделей для выполнения стохастического моделирования для прогнозирования профиля ответа у более молодых пациентов детского возраста (в возрасте от 2 до 5 лет).

Популяционные фармакокинетические исследования описаны в руководствах Министерства здравоохранения и социального обеспечения США, Управления по санитарному надзору за качеством пищевых продуктов и медикаментов для промышленности «Популяционная фармакокинетика» (июль 2019 г.) и «Взаимосвязи экспозиция-реакция - дизайн исследования, анализ данных и регуляторные приложения» (2003 г.). С этими документами можно ознакомиться по адресу: <https://www.fda.gov/drugs/guidance-compliance-regulatory-information/guidances-drugs>.

Например, площадь под полным профилем «концентрация-время» (AUC) представляет собой типичную фармакокинетическую переменную, используемую для представления средней концентрации лекарственного препарата за период времени. Это также переменная, которая может быть использована для сравнения воздействия препарата после многократных доз с воздействием однократной дозы. Часто полезно коррелировать долгосрочные эффекты препарата с равновесной AUC, поскольку эффекты обычно отражают ежедневное воздействие препарата после многократного приема. Пиковые концентрации препарата в плазме ( $C_{max}$ ) могут быть связаны с фармакодинамическим ответом, особенно нежелательные явления. AUC,  $C_{max}$  и другие фармакокинетические параметры лекарственного средства при клиническом применении, например, трофинетида, в плазме или других биологических жидкостях, могут быть определены с использованием стандартных способов, известных специалисту в области клинической фармакологии

<b>Масса тела (кг)</b>	<b>Доза</b>	<b>Общая суточная доза</b>
от 12 до 20	30 мл (6 г) 2 р/сут	60 мл (12 г)
> 20 до 35	40 мл (8 г) 2 р/сут	80 мл (16 г)
> 35 до 50	50 мл (10 г) 2 р/сут	100 мл (20 г)
> 50	60 мл (12 г) 2 р/сут	120 мл (24 г)

Описание данных:

[0894] Данные для разработки популяционной ФК модели трофинетида были получены в 5 исследованиях фазы 1 и 4 исследованиях фазы 2, включая пациентов с синдромом Ретта и другими заболеваниями. В общей сложности 3058 записей о концентрации трофинетида,

собранных у 290 пациентов, были доступны для потенциального использования в анализе. Для этого анализа была доступна комбинация полнопрофильных и скудных данных от 94 здоровых добровольцев, 93 пациентов с синдромом Ретта (взрослых и детей), 103 пациентов с другими заболеваниями.

**[0895]** Анализ экспозиции-ответа по шкале CGI-I проводился на основании данных пациентов с синдромом Ретта с имеющимися оценками экспозиции трофинетида, а также пациентов, получавших плацебо. Все пациенты, включенные в этот анализ, имели по крайней мере 1 балл CGI-I, измеренный после введения трофинетида или плацебо. Для этого анализа были объединены данные 52 взрослых пациентов с синдромом Ретта и 81 пациента детского возраста с синдромом Ретта.

**[0896]** Анализ экспозиции-ответа по шкале RSBQ проводился на основании данных пациентов с синдромом Ретта детского возраста с имеющимися оценками экспозиции трофинетида, а также пациентов, получавших плацебо. Все пациенты, включенные в этот анализ, имели по крайней мере 1 балл RSBQ, измеренный после введения трофинетида или плацебо. Набор данных анализа экспозиции-ответа RSBQ включал только 81 пациента детского возраста с синдромом Ретта.

#### Измерения экспозиции

**[0897]** NONMEM (инструмент моделирования нелинейных смешанных эффектов) использовался для генерации отдельных показателей ежедневного воздействия трофинетида ( $C_{max}$ ,  $AUC_{0-12}$  и  $C_{avg}$ ) путем интегрирования прогнозируемого профиля концентрация-время для каждого пациента на основе окончательной популяционной ФК модели и отдельных эмпирических оценок ФК параметров Байеса. Эти изменяющиеся во времени ежедневные показатели воздействия трофинетида использовались в последующих анализах эффективности E-R. Показатели экспозиции были установлены на ноль для пациентов, получавших плацебо, в анализах E-R.

#### Стратегия фармакодинамического отбора образцов:

**[0898]** Конечные результаты, используемые для моделирования эффективности E-R, включают баллы CGI-I из двух клинических исследований и баллы RSBQ из одного клинического исследования. Баллы CGI-I измеряли в дни 5, 14, 17 и 26, а баллы CGI-I измеряли в дни 21, 28, 42 и 54. Все пациенты получали плацебо в течение первых 14 дней,

поэтому день 14 рассматривался как «истинный исходный уровень» для лечения трофинетидом. Оценки RSBQ были собраны в дни 14, 28, 42 и 54.

Методология популяционного фармакокинетического анализа:

**[0899]** Ключевыми шагами для разработки популяционной ФК-модели трофинетида были: 1) анализ поисковых данных; 2) разработка базовой структурной модели путем применения, повторной оценки и уточнения популяционной ФК-модели с использованием объединенных данных 9 клинических исследований; 3) оценка ковариатных эффектов с использованием прямого отбора; 4) полная оценка многофакторной модели; 5) обратное устранение ковариат; 6) окончательное уточнение модели; и 7) оценка модели. Непрерывные ковариаты включали возраст, массу тела, индекс массы тела (ИМТ), расчетную скорость клубочковой фильтрации, общий билирубин, аланинаминотрансферазу и аспаратаминотрансферазу. Единственной оцениваемой категориальной ковариатой была комбинация пола и болезненного состояния (SEXDS), где: SEXDS = 0 для здоровых добровольцев мужского пола, SEXDS = 1 для здоровых добровольцев женского пола, SEXDS = 2 для пациентов с Rett (только женского пола), SEXDS = 3 для пациентов с другим заболеванием А (только мужского пола), SEXDS = 4 для пациентов мужского пола с другим заболеванием В и SEXDS = 5 для пациентов женского пола с другим заболеванием В. Анализ ковариат использовал стандартный метод прямого отбора и обратного элиминации для выявления статистически значимых ( $\alpha = 0,001$ ) прогностических показателей ФК variability, которые также объясняли достаточную долю межиндивидуальной variability (IV) для соответствующего ФК параметра, по которому они были протестированы (то есть снижение IV на  $\geq 5\%$ ). Окончательная ФК-модель была валидирована с использованием методологии визуальной прогностической проверки (pcVPC), основанной на моделировании и скорректированной на прогнозировании, для оценки соответствия между смоделированными данными, основанными на модели, и наблюдаемыми данными.

Методология анализа экспозиция-ответ

**[0900]** Общие процедуры, использованные для разработки моделей E-R для баллов CGI-I и RSBQ, включали: 1) создание индивидуальных оценок воздействия на основе популяционной ФК-модели; 2) анализ поисковых данных; 3) разработку базовой

структурной модели, включающей эффекты воздействия препарата; 4) оценку ковариатных эффектов; 5) окончательное уточнение модели; и 6) оценку модели. Ковариаты, оцениваемые при анализе конечных результатов эффективности, включали возраст, массу тела и ИМТ. Окончательные модели эффективности E-R были валидированы с использованием методологии визуальной прогностической проверки (VPC) на основе моделирования для оценки соответствия между смоделированными данными, основанными на модели, и наблюдаемыми данными.

#### Методология моделирования у детей

**[0901]** Виртуальная популяция из 4000 пациентов детского возраста (в возрасте от 2 до 5 лет) была получена с использованием парного возраста и массы тела из данных Национального обследования здоровья и питания. Концентрации трофинетида были смоделированы для педиатрической популяции после введения до 5 предложенных режимов дозирования. Это было сделано путем случайной выборки из расчетных распределений ФК параметров в конечной популяционной ФК модели. Виртуальные пациенты были разделены на полосы массы тела с различными дозами, вводимыми в каждой полосе. Прогнозируемые профили концентрация-время использовались для расчета индивидуальных оценок воздействия трофинетида (площадь под кривой концентрация-время [AUC],  $AUC_{0-12}$  и  $C_{max}$ ) в виртуальной популяции пациентов детского возраста. Были определены режимы дозирования у детей, которые обеспечивали диапазон экспозиций у виртуальных пациентов детского возраста, которые демонстрировали наибольшее перекрытие с целевым диапазоном экспозиции у пациентов в возрасте от 5 до 15 лет.

#### Результаты популяционного фармакокинетического анализа:

**[0902]** В общей сложности при разработке популяционной ФК-модели использовали 2759 концентраций трофинетида в плазме крови у 281 пациента. Набор данных анализа включал пациентов со средним (диапазон) возрастом 22 (от 5 до 64) лет и медианой (диапазон) массы тела 65,6 (от 15,1 до 139,6) кг, при этом 52,8% анализируемой популяции составляли мужчины и 47,2% женщины.

**[0903]** Окончательная популяционная ФК модель для трофинетида представляла собой 2-компонентную модель с абсорбцией первого порядка, линейной элиминацией и 2 отдельными экспоненциальными моделями ошибок для здоровых добровольцев и

пациентов. Модель включала отдельные термины биодоступности для перорального приема (относительная биодоступность [F1]) и дозирования через желудочный зонд (F1G). Межиндивидуальная изменчивость оценивалась для абсорбции первого порядка ( $k_a$ ), клиренса (CL), центрального объема распределения ( $V_c$ ), периферического объема распределения ( $V_p$ ) и межкомpartmentного клиренса (Q) с использованием моделей экспоненциальных ошибок.

**[0904]** В общей сложности в окончательную популяционную ФК-модель было включено 4 зависимости ковариат-параметров. Анализ ковариат не выявил каких-либо дополнительных статистически значимых ковариатных эффектов, которые могли бы описать по меньшей мере 5% ПIV в ФК параметре, на котором он тестировался. Таким образом, окончательная ФК модель включала массу тела в качестве значимого предиктора как CL (в качестве силовой функции), так и  $V_c$  (в качестве силовой функции), и SEXDS в качестве значимого предиктора как CL (в качестве пропорциональной функции), так и  $V_c$  (в качестве пропорциональной функции).

**[0905]** На этапе уточнения влияние переменной SEXDS как на CL, так и на  $V_c$  было дополнительно уточнено путем объединения соответствующих категорий и оценки влияния на точность оценок параметров для этих ковариатных отношений с каждым параметром. После уточнения зависимостей ковариат-параметров SEXDS как с CL, так и с  $V_c$ , окончательная популяционная ФК модель включала пропорциональное смещение CL у пациентов с одним заболеванием и пропорциональное смещение  $V_c$  как у пациентов с синдромом Ретта, так и у пациентов с другим заболеванием.

**[0906]** Окончательные оценки параметров ФК-модели и связанные с ними прецизионности (относительная стандартная погрешность, выраженная в процентах [%RSE]) представлены в таблице ниже. Все параметры с фиксированным эффектом оценивались с превосходной прецизионностью ( $\%RSE \leq 9,77\%$ ). Параметры ковариатного эффекта оценивали с разумной прецизионностью ( $\%RSE \leq 37,8\%$ ). Все параметры случайного эффекта также оценивались с хорошей прецизионностью ( $\leq 33,5\%$  и  $\leq 11,0\%$  для параметров ПIV и RV соответственно).

Параметр	Окончательная оценка параметров		Величина межиндивидуальной вариабельности	
	Среднее значение популяции	%RSE	Окончательная оценка	%RES
CL: Центральный клиренс (л/ч)	11,5	1,97	19,0 %CV	15,9
CL: показатель (WTKG/65) для CL	0,525	6,60		
CL: Пропорциональный сдвиг CL для заболевания A = 1	0,140	33,7		
V <sub>c</sub> : Центральный объем (L)	22,2	2,19	17,9 %CV	21,1
V <sub>c</sub> : Пропорциональный сдвиг в V <sub>c</sub> для синдрома Ретта = 1	-0,562	36,1		
V <sub>c</sub> : Пропорциональный сдвиг в V <sub>c</sub> для заболевания B = 1	-0,374	37,8		
V <sub>c</sub> : экспонента (WTKG/65) для V <sub>c</sub>	0,770	14,1		
Q: Клиренс распределения (л/ч)	1,02	8,09	81,9 %CV	20,0
V <sub>p</sub> : Периферийный объем (L)	53,0	9,77	28,6 %CV	33,5
k <sub>a</sub> : константа скорости поглощения первого порядка (1/ч)	0,195	3,96	57,8 %CV	24,8
F1: Пероральная биодоступность	0,770	3,63	Н/У	Н/П
F1G: Биодоступность желудочного зонда	0,847	6,52	Н/У	Н/П
Остаточная вариабельность HV	0,0305	11,0	17,5 %CV	Н/П
Остаточная вариабельность Пациент	0,131	8,10	36,2 %CV	Н/П
Минимальное значение целевой функции = 8393,715				

Сокращения: %CV - коэффициент вариации, выраженный в процентах; HV - здоровый доброволец; Н/П - не применимо; Н/У - Не установлено; %RSE - относительная стандартная ошибка, выраженная в процентах; WTKG - вес (кг).

[0907] Оценка модели рсVPC показала, что центральная тенденция во временной динамике концентрации трофинетида и величина вариабельности были достаточно хорошо описаны в окончательной популяционной ФК модели.

Результаты анализа зависимости экспозиция-ответ CGI-I

[0908] Набор данных анализа CGI-I E-R включал 472 балла CGI-I, измеренных у 133 пациентов с синдромом Ретта. Все пациенты в этой анализируемой популяции были женщинами, с медианным возрастом (диапазоном) 14 (от 5 до 44) лет. Медиана (диапазон) массы тела на исходном уровне составляла 30,4 (от 15,1 до 79,0) кг. Медианный балл CGI-I в анализируемой популяции составил 4, с минимальным баллом 2 и максимальным баллом 5.

**[0909]** Модель эффективности E-R для баллов CGI-I представляла собой пропорциональную модель шансов с 3 компонентами добавок по логит-шкале: исходный балл CGI-I, временной ход плацебо и эффект препарата. Временной ход плацебо представлял собой экспоненциальную модель временного хода, включая параметры, оценивающие скорость изменения, а линейная функция  $C_{\max}$  трофинетида описывала эффект препарата. Ни один из ковариатных эффектов, протестированных во время прямого отбора, не привел к одновременному статистически значимому улучшению целевой функции ( $\alpha = 0,01$ ) и снижению ПВ на 5%.

**[0910]** Окончательные оценки параметров модели CGI-I E-R и связанные с ними прецизионности (%RSE) представлены в таблице ниже. Помимо предельно высокого %RSE по угловому коэффициенту для AVGCMAX (%RSE = 44,83), остальные параметры с фиксированным эффектом оценивались с превосходной прецизионностью (%RSE  $\leq$  8,101%). Добавка ПВ оценивалась по логит-функции и была оценена с хорошей прецизионностью (%RSE = 25,42%).

Параметр	Окончательная оценка параметров		Величина межиндивидуальной вариабельности	
	Среднее значение популяции	%RSE	Окончательная оценка	%RES
LG1: точка пересечения для оценки CGI-I = 2 (logit)	-5,234	6,842	1,588 SD	25,42
LG2: точка пересечения для оценки CGI-I = 3 (logit)	3,319	7,813	Н/У	Н/П
LG3: точка пересечения для оценки CGI-I = 4 или 5 (Logit)	5,249	8,101	Н/У	Н/П
RATE: Показатель изменения ответа CGI-I из-за времени (Logit)	0,01420	ЗАКР ЕПЛ ЕНН ЫЕ	Н/У	Н/П
SLP: Угловой коэффициент для AVGCMAX (1/(мкг/мл))	0,01210	44,83	Н/У	Н/П
Минимальное значение целевой функции = 836,514				

Сокращения: AVGCMAX - средняя максимальная наблюдаемая концентрация трофинетида; CGI-I - шкала оценки общего клинического впечатления об улучшении; %CV - коэффициент вариации, выраженный в процентах; Н/П - не

применимо; N/Y - Не установлена; %RSE - относительная стандартная ошибка, выраженная в процентах; SD - стандартное отклонение.

**[0911]** Графики VPC продемонстрировали, что модель CGI-I E-R была разумной и по существу непредвзятой, без каких-либо существенных тенденций или признаков существенного несоответствия ни на одном из графиков.

**[0912]** Типичные значения из окончательной модели CGI-I использовались для генерации прогнозируемых вероятностей баллов CGI-I в диапазоне значений  $C_{\max}$  дня 42 от 0 до 600 мкг/мл, как показано на Фигуре 10. Согласно модели, для типичного пациента, получающего только плацебо, вероятность оценки по шкале CGI-I, равной 3 (минимальное улучшение) или менее, прогнозируется на уровне 47,5% после 42 дней лечения. В то время как вероятность оценки по шкале CGI-I на уровне 3 или менее к 42 дню лечения увеличивается до 84,5% у пациентов, получавших трофинетид со средним значением  $C_{\max}$  на 42 день 150 мкг/мл. Вероятность того, что балл CGI-I составит 2 (значительно улучшится) или менее к дню 42 лечения, прогнозируется на уровне 3,17% у пациентов, получавших плацебо, и 16,8% у пациентов, получавших трофинетид со средним значением  $C_{\max}$  в день 42 150 мкг/мл. Эти результаты показывают, что у пациента, получавшего трофинетид, который получил среднюю  $C_{\max}$  на 42-й день 150 мкг/мл, вероятность проявления «минимального улучшения» была приблизительно в 1,8 раза выше по сравнению с исходным уровнем и приблизительно в 5,3 раза больше «значительного улучшения» по сравнению с исходным уровнем после 42 дней лечения по сравнению с плацебо.

Результаты анализа экспозиция-ответ RSBQ:

**[0913]** Набор данных анализа RSBQ E-R включал 324 балла RSBQ, измеренные у 81 пациента детского возраста с синдромом Ретта. Все пациенты в этой анализируемой популяции были женского пола, а медианный возраст (диапазон) пациентов составлял 9 (от 5 до 16) лет. Медиана массы тела на исходном уровне составляла 23,3 кг в диапазоне от 15,1 до 62,1 кг. Медиана (диапазон) исходного балла RSBQ в анализируемой популяции составила 42 (от 13 до 69) балла. В группе плацебо медианное процентное изменение показателей RSBQ по сравнению с исходным уровнем составило -5,74% в течение 54 дней. При лечении трофинетидом в дозе 200 мг/кг два раза в сутки (2 р/сут) медианное

процентное изменение показателей RSBQ в течение 54 дней составило -14,4%, что указывает на большее улучшение по сравнению с плацебо.

**[0914]** Окончательной моделью E-R для ответа RSBQ была линейная модель времени, включая параметры, оценивающие исходный балл RSBQ и угловой коэффициент. Экспоненциальная функция описывала взаимосвязь между среднесуточным значением AUC<sub>0-12</sub> трофинетида и угловым коэффициентом. Ни один из ковариатных эффектов, протестированных во время прямого отбора, не привел к одновременному статистически значимому улучшению целевой функции ( $\alpha = 0,01$ ) и снижению ПВ на 5%.

**[0915]** Окончательные оценки параметров модели RSBQ E-R и связанные с ними прецизионности (%RSE) представлены в таблице ниже. Параметры с фиксированным эффектом оценивались с хорошей прецизионностью (%RSE  $\leq$  18,7%). Все параметры случайного эффекта также оценивались с хорошей прецизионностью (%RSE  $\leq$  30,6% и %RSE = 19,2% для параметров ПВ и RV соответственно).

Параметр	Окончательная оценка параметров		Величина межиндивидуальной вариабельности	
	Среднее значение популяции	%RSE	Окончательная оценка	%RES
BL: Балл RSBQ на исходном уровне	41,6	3,10	11,1 SD	15,3
SLP: Угловой коэффициент для эффекта времени	-0,0527	ЗАКР ЕПЛ ЕНН ЫЕ	0,155 SD	30,6
SLP: экспонента для AUC <sub>0-12</sub> на SLP	0,00204	18,7		
Аддитивная остаточная ошибка	14,5	19,2	3,80 SD	Н/П
Минимальное значение целевой функции = 1548,535				

Сокращения: AUC<sub>0-12</sub> - площадь под кривой «концентрация-время» от 0 до 12 часов; Н/П - не применимо; RSBQ - опросник по поведению при синдроме Ретта; %RSE - относительная стандартная ошибка, выраженная в процентах; SD - стандартное отклонение.

**[0916]** Графики VPC продемонстрировали, что модель RSBQ E-R была разумной и по существу непредвзятой, без каких-либо существенных тенденций или признаков существенного несоответствия ни на одном из графиков.

**[0917]** Типичные значения из окончательной модели RSBQ E-R использовались для получения прогнозируемых баллов RSBQ в диапазоне площади под кривой «концентрация-время» от времени 0 до 12 часов в равновесном состоянии ( $AUC_{0-12, ss}$ ) при значениях от 0 до 1300 мкг х ч/мл. Фигура 11 иллюстрирует прогнозируемое изменение баллов RSBQ по сравнению с  $AUC_{0-12}$  на 42 день лечения. Пунктирная линия представляет собой базовое изменение нуля, сплошные линии представляют собой диапазон наблюдаемых экспозиций в данных, используемых для информирования модели, а пунктирные линии представляют собой целевой стационарный диапазон экспозиции. Согласно модели, типичный субъект, получающий плацебо, будет испытывать улучшение балла RSBQ на -2,21 пункта по сравнению с исходным уровнем через 42 дня, тогда как субъект, получавший трофинетид в течение 42 дней, который получил значение  $AUC_{0-12, ss}$  800 мкг х ч/мл, как ожидается, будет иметь улучшение своего балла RSBQ по сравнению с исходным уровнем на -11,3 пункта. Эти результаты показали, что у пациента, получавшего трофинетид с  $AUC_{0-12, ss}$  800 мкг х ч/мл, ожидалось улучшение показателя RSBQ в 5,1 раза после 42 дней лечения по сравнению с плацебо.

#### Результаты моделирования

**[0918]** Моделирование проводилось с использованием конечной популяционной ФК модели, описанной выше, и была определена доза для каждой полосы веса, которая, согласно прогнозам, приведет к наибольшему перекрытию с целевым диапазоном воздействия: 5,18 г 2 р/сут для полосы веса тела от 9 до 12 кг, 5,86 г 2 р/сут для полосы веса тела от > 12 до 20 кг и 7,19 г 2 р/сут для полосы веса тела > 20 кг. Поскольку эти дозы не были бы практичными в клинических условиях, дозы были округлены до ближайшего грамма, и моделирование было проведено снова с использованием расчетных схем дозирования (5,0 г 2 р/сут для диапазона массы тела от 9 до 12 кг, 6,0 г 2 р/сут для диапазона массы тела > 12 до 20 кг и 7,0 г 2 р/сут для диапазона массы тела > 20 кг). Фигура 12 представляет собой блок-схему, обобщающую прогнозируемые значения  $AUC_{0-12}$  на день 14 для каждой полосы массы тела после расчетных режимов дозирования (Сокращения:  $AUC_{0-12}$ , площадь под кривой концентрация-время с момента времени 0 до 12 часов; 2 р/сут, два раза в сутки; n, количество субъектов; NHANES, Национальное обследование здоровья и питания).

**[0919]** Расчетные дозы 5,0 г 2 р/сут для полосы массы тела весом от 9 до 12 кг, 6,0 г 2 р/сут для полосы массы тела весом > 12 до 20 кг и 7,0 г 2 р/сут для полосы массы тела весом > 20 кг дали значения  $AUC_{0-12}$  на день 14, которые хорошо перекрывались с целевым диапазоном воздействия  $AUC_{0-12}$  на день 14 = 790-967 мкг × ч/мл.

Заключение:

**[0920]** Уточненная популяционная ФК модель была разработана с использованием результатов ФК 9 клинических исследований трофинетида. Эта модель подтверждает, что более высокая экспозиция трофинетида связана с более выраженным улучшением синдрома Ретта, измеренным по шкалам CGI-I и RSBQ, по сравнению с плацебо. Модель CGI-I предполагает, что пациенты, получавшие трофинетид, которые получают среднюю равновесную  $C_{max}$  150 мкг/мл, имеют примерно в 1,8 раза больше шансов продемонстрировать «минимальное улучшение» по сравнению с исходным уровнем и примерно в 5,3 раза больше шансов продемонстрировать «значительное улучшение» по сравнению с исходным уровнем после 42 дней лечения по сравнению с плацебо. Модель RSBQ показывает, что у пациентов, получавших трофинетид, у которых значение  $AUC_{0-12,ss}$  равно 800 мкг × ч/мл, ожидается улучшение показателя RSBQ в 5,1 раза по сравнению с исходным уровнем после 42 дней лечения по сравнению с плацебо.

#### ПРИМЕР 5

Трофинетид для лечения девочек в возрасте от двух до пяти лет с синдромом Ретта

Первичные цели

**[0921]** Исследовать безопасность и переносимость лечения пероральным трофинетидом у девочек в возрасте от двух до пяти лет с синдромом Ретта и охарактеризовать фармакокинетику перорального трофинетида у девочек в возрасте от двух до пяти лет с синдромом Ретта

Первичные конечные результаты

**[0922]** Конечными результатами оценки безопасности являются следующие: нежелательные явления, возникшие после начала лечения (НЯПНЛ); серьезные нежелательные явления (СНЯ); случаи прекращения участия в исследовании в связи с нежелательными явлениями; и/или потенциально клинически важные изменения в других оценках безопасности.

**[0923]** Конечные результаты фармакокинетики (ФК) следующие: концентрация трофинетида и/или трофинетида в цельной крови, ФК параметры с использованием популяционного ФК подхода

Исследовательские цели

**[0924]** Изучить эффективность лечения пероральным трофинетидом у девочек в возрасте от двух до пяти лет с синдромом Ретта и изучить пользу лечения пероральным трофинетидом для общего качества жизни девочек в возрасте от двух до пяти лет с синдромом Ретта

Ключевые поисковые конечные результаты

**[0925]** Поисковыми конечными результатами являются следующие: Клинический общий балл по шкале впечатлений - улучшение (CGI I) на неделе 12 и в конце лечения (EOT); Общий балл по шкале впечатлений лица, осуществляющего уход - улучшение (CaGI-I) на неделе 12 и EOT; Клинический глобальный балл по шкале тяжести (CGI S) от исходного уровня до недели 12 и EOT; Глобальный балл по шкале впечатлений лица, осуществляющего уход - степень тяжести (CaGI-S) от исходного уровня до недели 12 и EOT; и/или Общий рейтинг качества жизни по шкале влияния детской неврологической инвалидности (ICND) от исходного уровня до недель 12, 24, 38, 64, 90 и 116

Исследуемый препарат, доза и введение

**[0926]** Пациенты начнут лечение трофинетидом в дозе 2 г 2 р/сут Доза будет увеличена до 3 г 2 р/сут во время визита на неделе 2, до 4 г 2 р/сут во время визита на неделе 4 и до 5 г 2 р/сут во время визита на неделе 8. В каждом случае доза будет увеличена только в том случае, если исследователь определит, что пациент хорошо переносит лечение. Дозы можно вводить орально или с помощью гастростомической (G) трубки (дозы, вводимые через гастроеюнальные [GJ] трубки, должны вводиться через G-порт).

**[0927]** В любой момент исследования, если пациент не переносит введение назначенной дозы (например, если пациент испытывает диарею), исследователь может дать указание лицу, осуществляющему уход, снизить дозу исследуемого препарата до дозы, равной 1 г 2 р/сут. Кроме того, до четырех доз (в общей сложности, последовательных или непоследовательных) могут быть отменены в течение первых 6 недель. Исследователь увеличит дозу по мере переносимости и продолжит лечение с максимальной дозой,

которую пациент может перенести (до 5 г 2 р/сут). Эта окончательная назначенная доза, т. е. самая высокая переносимая доза, должна вводиться 2 р/сут, а утренняя и вечерняя дозы должны быть идентичными.

#### План исследования

- [0928]** Это многоцентровое открытое исследование трофинетида для лечения девочек в возрасте от 2 до 5 лет с синдромом Ретта. Девочки в возрасте от 2 до 4 лет должны весить  $\geq 9$  кг. Также могут быть включены девочки в возрасте 5 лет с массой тела  $\geq 9$  и  $< 12$  кг.
- [0929]** Исследование будет состоять из трех основных периодов:
- [0930]** Период скрининга: до 4 недель
- [0931]** Период лечения  
Период А: 12 недель  
Период В: приблизительно до 24 месяцев
- [0932]** Период наблюдения: 30 дней  
Период скрининга (до 4 недель)
- [0933]** В течение периода скрининга пациенты будут оцениваться на предмет пригодности к участию в исследовании. К участию в исследовании допускаются только те пациенты, которые отвечают всем критериям включения и отсутствия исключения.
- [0934]** Пациентов будут оценивать на предмет диагностики синдрома Ретта. Кроме того, должна быть подтвержденная документация по мутации МЕСР2.
- [0935]** Исследователи не должны отменять запрещенные препараты пациента с целью включения его в исследование. Препараты следует отменить только в том случае, если это будет сочтено клинически целесообразным и по согласованию с лечащим врачом.
- [0936]** Лица, осуществляющие уход, начнут вести полуструктурированный дневник лиц, осуществляющих уход, в период скрининга.  
Период лечения А (12 недель)
- [0937]** Период лечения А предназначен для оценки дозировки, переносимости и фармакокинетики трофинетида в этой популяции. Период лечения составляет приблизительно 12 недель. После завершения периода лечения А данные будут проанализированы.

**[0938]** Визит исходного уровня (Визит 2) может произойти после завершения процедур скрининга и не исключения пациента из исследования. Подходящие пациенты будут отчитываться в клиническом подразделении для оценки исходного уровня в день -1.

**[0939]** Дозировка - два раза в день, один раз утром и один раз вечером.

**[0940]** Первая доза исследуемого препарата будет введена после завершения всех оценок исходного уровня или, если исследователь сочтет, что уже слишком поздно, на следующий день. День приема первой дозы будет считаться днем 1 введения дозы. Трехкратная ЭКГ должна быть выполнена через 2-3 часа после первой дозы, а два образца для анализа ФК будут взяты с интервалом не менее 1 часа после завершения ЭКГ. Прием исследуемого препарата должен быть прекращен в случае, если продолжительность интервала QT с корректировкой Фридеричия (QTcF) после рандомизации составляет  $\geq 500$  мс или увеличивается на  $\geq 60$  мс по сравнению со средним интервалом QTcF на исходном уровне (до введения дозы).

**[0941]** После завершения всеми участниками периода лечения А (и, если применимо, 30-дневного периода последующего наблюдения) будет составлен промежуточный отчет о клиническом исследовании этих данных. Окончательный отчет о клиническом исследовании будет составлен после завершения всего исследования.

Период лечения В (до приблизительно 24 месяцев)

**[0942]** Период лечения В предназначен для оценки безопасности и эффективности длительного лечения трофинетидом.

**[0943]** Доза может быть уменьшена во время исследования, как описано в разделе «Исследуемый препарат, доза и введение» выше.

**[0944]** В течение периода лечения В пациенты будут проходить оценки через 24 недели и 38 недель после визита исходного уровня, а затем каждые 26 недель до завершения или прекращения исследования. Оценки могут проводиться в клинике или за ее пределами по усмотрению Главного исследователя и с предварительного согласия Спонсора или Медицинского наблюдателя.

Период наблюдения (30 дней)

**[0945]** Лицам, осуществляющим уход, будет сделан последующий телефонный звонок для оценки безопасности пациента приблизительно через 30 дней после приема последней

дозы исследуемого препарата, если пациент преждевременно прекратит участие в исследовании или не войдет в другое исследование трофинетида.

**[0946]** График оценок представлен в таблице S-1 (исходный уровень, скрининг и период лечения А) и таблице S-2 (период лечения В и последующее наблюдение за безопасностью).

Таблица S-1

Период проведения	Скрининг	Исходный уровень	Период лечения А			
			Неделя 2 <sup>a</sup>	Неделя 4	Неделя 8	Неделя 12
Визит		День -1				
Номер визита	1	2	3	4	5	6
Интервал для проведения визита (дни)	Н/П	Н/П	±3	±3	±3	+3
Тип визита <sup>g</sup>	Клиника или вне ее					
Информированное согласие	X					
Критерии включения/исключения пациента	X	X				
Медицинский анамнез и демографические характеристики	X					
Подтверждение задокументированного диагноза синдрома Ретта и мутации <i>MECP2</i>	X					
Синдром Ретта в анамнезе	X					
Шкала клинической тяжести синдрома Ретта	X					
Медицинский осмотр <sup>g</sup>	X	X	X	X	X	X
Основные показатели состояния организма <sup>b</sup>	X	X	X	X	X	X
Рост	X					X
Масса	X	X	X <sup>g</sup>	X <sup>g</sup>	X <sup>g</sup>	X <sup>g</sup>
Электрокардиограмма 12 повторений (ЭКГ) <sup>c</sup>	X <sup>c</sup>	X <sup>c</sup>	X	X	X	X <sup>c</sup>
Клинические лабораторные тесты	X	X	X	X	X	X

Период проведения	Скрининг	Исходный уровень	Период лечения А			
			Неделя 2 <sup>а</sup>	Неделя 4	Неделя 8	Неделя 12
Визит		День -1	3	4	5	6
Номер визита	1	2	3	4	5	6
Интервал для проведения визита (дни)	Н/П	Н/П	±3	±3	±3	+3
Тип визита <sup>g</sup>	Клиника или вне ее					
Анализ мочи	X	X	X			X
ТТГ, свободный Т3, свободный Т4	X					
Образцы крови для фармакокинетики <sup>d</sup>		X <sup>d</sup>	X <sup>e</sup>	X <sup>e</sup>	X <sup>e</sup>	X <sup>e</sup>
Шкала оценки общего клинического впечатления об улучшении (CGI-I)			X	X	X	X
Шкалы оценки общего клинического впечатления о серьезности (CGI-S)	X	X	X	X	X	X
Глобальное улучшение впечатлений лиц, осуществляющих уход (CaGI-I)			X	X	X	X
Глобальное впечатление лиц, осуществляющих уход - серьезность (CaGI-S)	X	X	X	X	X	X
Общий рейтинг качества жизни по шкале влияния детской неврологической инвалидности (ICND)		X				X
Выдача и просмотр дневника лица, осуществляющего уход за ребенком	X	X	X	X	X	X
Сопутствующие лекарственные препараты	X	X	X	X	X	X
Оценка нежелательных явлений	X	X	X	X	X	X
Разрешение на отпуск исследуемого препарата <sup>f</sup>		X-----X				

Период проведения	Скрининг	Исходный уровень	Период лечения А			
			Неделя 2 <sup>а</sup>	Неделя 4	Неделя 8	Неделя 12
Визит		День -1	3	4	5	6
Номер визита	1	2	3	4	5	6
Интервал для проведения визита (дни)	Н/П	Н/П	±3	±3	±3	+3
Тип визита <sup>g</sup>	Клиника или вне ее					
Возврат исследуемого препарата <sup>f</sup>			X-----X			
Учет исследуемого препарата <sup>f</sup>			X	X	X	X

Сокращения: ЕОТ=конец лечения; ЕТ=досрочное прекращение лечения; ТТГ=тиреотропный гормон

- <sup>a</sup> Сроки визитов после исходного уровня будут рассчитываться с первого дня приема препарата (день 1) (т. е. визит на неделе 2 будет происходить через 2 недели [±3 дня] после первого дня приема препарата).
- <sup>b</sup> Основные показатели состояния организма включают температуру тела, частоту дыхания в состоянии покоя, систолическое и диастолическое артериальное давление в положении сидя и частоту пульса. Артериальное давление в положении сидя следует измерять после того, как пациент пробыл в положении сидя  $\geq 3$  минут.
- <sup>c</sup> ЭКГ будут выполняться в трех экземплярах на визите 1 (скрининг), на визите 2 (исходный уровень), в день 1 через 2-3 часа после приема препарата и на неделе 12. Одна ЭКГ будет выполнена во время всех других назначенных визитов.
- <sup>d</sup> Перед приемом исследуемого препарата на исходном уровне (визит 2) необходимо взять образец крови для анализа ФК перед приемом препарата. После введения первой дозы исследуемого препарата, приблизительно через 1-3 часа после введения дозы будут взяты два образца для оценки ФК, и необходимо приложить все усилия для разделения двух образцов на 1 час.
- <sup>e</sup> Во время визита 3, визита 4, визита 5 и визита 6 или после досрочного прекращения лечения два образца для анализа ФК будут взяты с одним из следующих временных интервалов: 1-3 часа после введения дозы, 4-7 часов после введения дозы, 8-11 часов после введения дозы. В течение всего исследования следует приложить все усилия для сбора двух образцов для оценки ФК во время визитов 3, 4, 5 и 6 в течение каждого из указанных временных интервалов (1-3 часа после введения дозы, 4-7 часов после введения дозы и 8-11 часов после введения дозы). Две ФК пробы, отобранные в течение временного интервала, должны быть взяты с интервалом не менее одного часа.
- <sup>f</sup> Исследуемый препарат будет отправлен непосредственно пациенту. Подтверждение любой доставки пациенту будет сделано приходящей медсестрой. Отгрузка, возврат и отчетность исследуемого препарата будут осуществляться в соответствии с планом распределения препарата. Кроме того, исследуемый препарат будет выдан в исследовательском центре во время визита исходного уровня, когда визит будет проводиться в клинике, дополнительный

исследуемый препарат будет отправлен непосредственно пациенту.

- § Визиты в рамках исследования могут проводиться в клинике или за ее пределами по усмотрению Главного исследователя и с предварительного согласия спонсора или медицинского наблюдателя. Скрининговые визиты, визиты исходного уровня и визиты ЕОТ должны проводиться в клинике, когда это возможно. Когда визит в рамках исследования проводится за пределами исследовательского центра, медицинский осмотр не требуется. Вес следует измерять, когда это возможно, во время визитов за пределами центра.

Таблица S-2

Период проведения	Период лечения В					Период наблюдения
	Неделя 24	Неделя 38	Неделя 64	Неделя 90	Неделя 116/ ЕОТ/ЕТ	ЕОТ/ЕТ +30 дней
Визит						
Номер визита	7	8	9	10	11	8
Интервал для проведения визита (дни)	±7	±7	±7	±7	±7	+4
Тип визита <sup>a</sup>	Клиника или вне ее					Телефон или телемедицина
Медицинский осмотр <sup>a</sup>	X	X	X	X	X	
Основные показатели состояния организма <sup>b</sup>	X	X	X	X	X	
Рост					X	
Масса	X	X	X <sup>a</sup>	X <sup>a</sup>	X <sup>a</sup>	
Электрокардиограмма 12 повторений (ЭКГ)	X	X	X	X	X	
Клинические лабораторные тесты	X	X	X	X	X	
Анализ мочи	X	X	X	X	X	
ТТГ, свободный Т3, свободный Т4						
Клиническое глобальное улучшение впечатлений (CGI-I)	X	X	X	X	X	
Клиническое глобальное впечатление - серьезность (CGI-S)	X	X	X	X	X	
Глобальное улучшение впечатлений лиц, осуществляющих уход (CaGI-I)	X	X	X	X	X	

Период проведения	Период лечения В					Период наблюдения
	Неделя 24	Неделя 38	Неделя 64	Неделя 90	Неделя 116/ ЕОТ/ЕТ	ЕОТ/ЕТ +30 дней
<b>Визит</b>						
<b>Номер визита</b>	7	8	9	10	11	8
<b>Интервал для проведения визита (дни)</b>	±7	±7	±7	±7	±7	+4
<b>Тип визита<sup>a</sup></b>	<b>Клиника или вне ее</b>					<b>Телефон или телемедицина</b>
Глобальное впечатление лиц, осуществляющих уход - серьезность (CaGI-S)	X	X	X	X	X	
Общий рейтинг качества жизни по шкале влияния детской неврологической инвалидности (ICND)	X	X	X	X	X	
Выдача и просмотр дневника лица, осуществляющего уход за ребенком	X	X	X	X		
Сопутствующие лекарственные препараты	X	X	X	X	X	X
Оценка нежелательных явлений	X	X	X	X	X	X
Разрешение на отпуск исследуемого препарата <sup>c</sup>	X-----X					
Возврат исследуемого препарата <sup>c</sup>	X-----X					
Учет исследуемого препарата <sup>c</sup>	X	X	X	X	X	

Сокращения: ЕОТ=конец лечения; ЕТ=досрочное прекращение лечения; ТТГ=тиреотропный гормон

- <sup>a</sup> Визиты в рамках исследования могут проводиться в клинике или за ее пределами по усмотрению Главного исследователя и с предварительного согласия спонсора или медицинского наблюдателя. Скрининговые визиты, визиты исходного уровня и визиты ЕОТ должны проводиться в клинике, когда это возможно. Когда визит в рамках исследования проводится за пределами исследовательского центра, медицинский осмотр не требуется. Вес следует измерять, когда это возможно, во время визитов за пределами центра.
- <sup>b</sup> Основные показатели состояния организма включают температуру тела, частоту дыхания в состоянии покоя, систолическое и диастолическое артериальное давление в положении сидя и частоту пульса. Артериальное давление в положении сидя следует измерять после того,

как пациент пробыл в положении сидя  $\geq 3$  минут.

- <sup>c</sup> Исследуемый препарат будет отправлен непосредственно пациенту. Подтверждение любой доставки пациенту будет сделано приходящей медсестрой. Отгрузка, возврат и отчетность исследуемого препарата будут осуществляться в соответствии с планом распределения препарата. Кроме того, исследуемый препарат будет выдан в исследовательском центре во время визита исходного уровня, когда визит будет проводиться в клинике, дополнительный исследуемый препарат будет отправлен непосредственно пациенту.

Продолжительность исследования

**[0947]** Продолжительность участия для отдельных субъектов исследования составит приблизительно 29 месяцев, включая период скрининга продолжительностью до 4 недель, 12-недельный период лечения, приблизительно 24-месячный период лечения и период последующего наблюдения за безопасностью продолжительностью 30 дней.

**[0948]** Дата завершения исследования определяется как дата завершения заключительным пациентом во всех центрах своей окончательной оценки, определенной протоколом.

**[0949]** Основные критерии включения и исключения Для участия в данном исследовании пациенты должны соответствовать всем критериям включения и ни одному из критериев исключения.

Критерии включения:

**[0950]** 1. Информированное согласие перед проведением любых процедур исследования требуется в следующих случаях:

a. Письменное информированное согласие будет получено от законного представителя. Процесс получения информированного согласия будет проводиться в соответствии с политикой институционального наблюдательного совета (ЭСО) или комитета по этике (КЭ) и применимым местным законодательством.

b. Лицо, осуществляющее уход за пациентом, также должно предоставить письменное информированное согласие относительно его участия в исследовании до участия в любых процедурах исследования.

**[0951]** 2. Субъект женского пола

- a. От 2 до 4 лет и с массой тела  $\geq 9$  кг при скрининге или  
b. Возраст 5 лет и с массой тела  $\geq 9$  кг и  $< 12$  кг

**[0952]** 3. Может проглотить исследуемый препарат, предоставленный в виде

жидкого раствора, или принять его с помощью гастростомической трубки

**[0953]** 4. Лицо, осуществляющее уход за пациентом, является англоговорящим и обладает достаточными языковыми навыками для заполнения формы оценки лица, осуществляющего уход

Диагностика

**[0954]** 5. Имеет классический/типичный синдром Ретта (RTT) или возможный RTT в соответствии с диагностическими критериями синдрома Ретта (Приложение А)

**[0955]** 6. Имеет задокументированную болезнетворную мутацию в гене MECP2

**[0956]** 7. Имеет балл CGI-S  $\geq 4$  при скрининге на исходном уровне

**[0957]** Сопутствующая терапия

**[0958]** 8. Если пациент принимает или принимал противосудорожный препарат или любой другой психоактивный препарат (включая каннабиноиды):

**[0959]** а. схема лечения была стабильной в течение как минимум 4 недель до исходного уровня, и в настоящее время нет плана по изменению дозы, или

**[0960]** б. если препарат был отменен, прекращение произошло не менее чем за 2 недели или 5 периодов полувыведения (в зависимости от того, что больше) до исходного уровня

**[0961]** 9. Если пациент принимает или принимал какие-либо другие лекарственные препараты ежедневно в связи с хроническим заболеванием (за исключением антибиотиков, обезболивающих и слабительных средств):

а. схема лечения была стабильной в течение как минимум 4 недель до исходного уровня, и в настоящее время нет плана по изменению дозы, или

б. если препарат был отменен, прекращение произошло не менее чем за 2 недели или 5 периодов полувыведения (в зависимости от того, что больше) до исходного уровня

**[0962]** 10. Если пациент получает или получал нефармакологическое соматическое лечение (например, кетогенную диету или стимуляцию блуждающего нерва):

а. схема лечения была стабильной в течение как минимум 4 недель до исходного уровня, и в настоящее время нет плана по изменению дозы, или

б. если лечение было прекращено, прекращение произошло не менее чем за 2 недели до исходного уровня

**[0963]** 11. Если субъект получает или получал немедикаментозное лечение, такое как образовательная, поведенческая, физическая или речевая терапия:

а. схема лечения была стабильной в течение как минимум 4 недель до исходного уровня, и в настоящее время нет плана по изменению схемы лечения (Примечание: изменения в схеме лечения, которые обусловлены школьным расписанием или иным образом сезонно связаны, не являются исключяющими), или

б. если лечение было прекращено, прекращение произошло не менее чем за 2 недели до исходного уровня

Припадки

**[0964]** 12. Имеет стабильную картину судорожных припадков или не имел судорожных припадков в течение 8 недель после скрининга

Место проживания

**[0965]** 13. Субъект и лицо (лица), осуществляющее (осуществляющие) уход, должны проживать в месте, в которое может быть доставлен исследуемый препарат, и находиться в настоящее время по месту жительства не менее 3 месяцев до Скрининга

Критерии исключения:

**[0966]** Сопутствующая терапия

**[0967]** 1. Лечился гормоном роста в течение 12 недель до начала исходного уровня

**[0968]** 2. Лечился ИПФР-1 в течение 12 недель до начала исходного уровня

**[0969]** 3. Лечился инсулином в течение 12 недель до начала исходного уровня

**[0970]** Медицинские заболевания, отличные от синдрома Ретта

**[0971]** 4. Имеет в настоящее время клинически значимые сердечно-сосудистые, эндокринные (такие как гипо- или гипертиреоз, сахарный диабет 1 типа или неконтролируемый сахарный диабет 2 типа), почечные, печеночные, респираторные или желудочно-кишечные заболевания (такие как глютеновая болезнь или воспалительное заболевание кишечника) или имеет серьезные операции, запланированные во время исследования

**[0972]** 5. Имеет в анамнезе или текущую цереброваскулярную болезнь или черепно-мозговую травму

- [0973] 6. Имеет значительные, нескорректированные или нескорректированные нарушения слуха
- [0974] 7. Имеет в анамнезе или в настоящее время злокачественное новообразование
- [0975] Лабораторные исследования, основные показатели жизнедеятельности и электрокардиограмма
- [0976] 8. Имеет одно или несколько значений клинических лабораторных тестов, выходящих за пределы диапазона, указанного ниже при скрининге:
- а. гемоглобин ниже пределов нормы
  - б. значение аспаратаминотрансферазы (АТ) или аланинаминотрансферазы (АЛТ) более чем в 1,5 раза превышает верхнюю границу нормального диапазона (ВГН) для возраста и пола пациента
  - в. значение общего билирубина  $>25,7$  мкмоль/л (1,5 мг/дл)
  - г. Креатинин сыворотки  $\geq$ ВПН или расчетный клиренс креатинина  $<90$  мл/мин (CLcr) (с использованием пересмотренной оценки клиренса креатинина Шварца; Schwartz et al. 2009, <http://www-users.med.cornell.edu/~spon/picu/calc/crclsch2.htm>)
  - д. уровень калия в сыворотке ниже нормы; калий в сыворотке может быть повторен в течение периода скрининга с согласия медицинского наблюдателя
  - е. гемоглобин А1С (HbA1c)  $>7,0\%$
  - ж. значение тиреотропного гормона (ТТГ) за пределами нормы
- [0977] 9. Имеет клинически значимое отклоняющееся от нормы лабораторное значение при скрининге. Лабораторное обследование может быть повторено в течение Скринингового периода по согласованию с Медицинским наблюдателем.
- [0978] 10. Имеет клинически значимые отклонения основных показателей жизнедеятельности при скрининге или на исходном уровне
- [0979] 11. имеет любое из следующих условий:
- а. Интервал QTcF  $>450$  мс при скрининге или на исходном уровне
  - б. История фактора риска желудочковой тахикардии (например, сердечная недостаточность или семейный анамнез синдрома удлиненного интервала QT)

в. Клинически значимое удлинение интервала QT в анамнезе, которое, как считается, повышает риск клинически значимого удлинения интервала QT у пациента

г. Другие клинически значимые результаты на ЭКГ при скрининге или на исходном уровне

Другие критерии

**[0980]** 12. Имеет значительную чувствительность или аллергическую реакцию на трофинетид или его эксципиенты

**[0981]** 13. Участвовал в другом интервенционном клиническом исследовании в течение 30 дней до скрининга

**[0982]** 14. Считается исследователем или медицинским наблюдателем неподходящим для исследования по любой причине

**[0983]** Фармакокинетические и другие оценки будут проводиться в соответствии с процедурами, изложенными в Примере 2.

**[0984]** Полностью описав соединения, композиции и способы в данном документе, специалистам в данной области техники будет понятно, что они могут быть выполнены в широком и эквивалентном диапазоне условий, составов и других параметров без влияния на объем соединений, композиций и способов, предложенных в данном документе, или любого их варианта осуществления.

**[0985]** Все патенты, патентные заявки и публикации, цитируемые в настоящем документе, полностью включены в настоящий документ посредством ссылки в полном объеме.

## СПРАВОЧНЫЕ ЛИТЕРАТУРНЫЕ ДАННЫЕ

- [0986] Amir RE, Van den Veyver IB, Schultz R, et al. Influence of mutation type and X chromosome inactivation on Rett syndrome phenotypes. *Ann Neurol*. 2000;47:670-679.
- [0987] Anagnostou E, Jones N, Huerta M, et al. Measuring Social Communication Behaviors as a Treatment Endpoint in Individuals with Autism Spectrum Disorder. *Autism*. 2015;19(5):622-36.
- [0988] Barnes KV, Coughlin FR, O'Leary HM, et al. Anxiety-like behaviour in Rett syndrome: characteristics and assessment by anxiety scales. *J Neurodev Disord*. 2015;7(1):30.
- [0989] Bienvenu T, Philippe C, De Roux N, et al. The incidence of Rett syndrome in France. *Pediatr Neurol*. 2006;34(5):372-375.
- [0990] Buchovecky CM, Turley SD, Brown HM, et al. A suppressor screen in Mecp2 mutant mice implicates cholesterol metabolism in Rett syndrome. *Nat Genet*. 2013;45(9):1013-1020.
- [0991] Busner J, Targum SD. The clinical global impressions scale: applying a research tool in clinical practice. *Psychiatry*. 2007;Jul;4(7):28-37.
- [0992] Byiers BJ, Symons FJ. Issues in estimating developmental level and cognitive function in Rett syndrome. In: Hodapp RM ed. International Review of Research in Intellectual and Developmental Disabilities. Waltham, MA: Elsevier Inc.; 2012;43:147-185.
- [0993] Camfield C, Breau L, Camfield P. Assessing the impact of pediatric epilepsy and concomitant behavioral, cognitive, and physical/neurologic disability: Impact of Childhood Neurologic Disability Scale. *Dev Med Child Neurol*. 2003;45:152-159.
- [0994] Cass H, Reilly S, Owen L, et al. Findings from a multidisciplinary clinical case series of females with Rett syndrome. *Dev Med Child Neurol*. 2003;45:325-337.
- [0995] Cianfaglione R, Clarke A, Kerr M, et al. A national survey of Rett syndrome: behavioural characteristics. *J Neurodev Disord*. 2015;7(1):11.
- [0996] Cianfaglione R, Clarke A, Kerr M, Hastings RP, Oliver C, Felce D. Ageing in Rett syndrome. *J Intellect Disabil Res*. 2016;60(2):182-190.
- [0997] Clarkson T, LeBlanc J, DeGregorio G, et al. Adapting the Mullen Scales of Early Learning for a standardized measure of cognition in children with Rett syndrome. *Intellect Dev Disabil*. 2017;55(6):419-431.

- [0998] Djukic A, McDermott MV. Social preferences in Rett syndrome. *Pediatr Neurol.* 2012;46(4):240-242.
- [0999] Downs J, Bebbington A, Jacoby P, et al. Level of purposeful hand function as a marker of clinical severity in Rett syndrome. *Dev Med Child Neurol.* 2010;52(9):817-823.
- [1000] Downs J, Bebbington A, Kaufmann WE, Leonard H. Longitudinal hand function in Rett syndrome. *J Child Neurol.* 2011;26(3):334-340.
- [1001] Ehrhart F, Coort SL, Cirillo E, Smeets E, Evelo CT, Curfs L. New insights in Rett syndrome using pathway analysis for transcriptomics data. *Wien Med Wochenschr.* 2016;166:346-352.
- [1002] Epstein A, Leonard H, Davis E, et al. Conceptualizing a quality of life framework for girls with Rett syndrome using qualitative methods. *Am J Med Genet A.* 2016;170(3):645-653.
- [1003] Glaze DG, Neul JL, Kaufmann WE, et al. Double-blind, randomized, placebo-controlled study of trofinetide in pediatric Rett syndrome. *Neurology.* 2019 Mar 27. pii: 10.1212/WNL.00000000000007316. [Epub ahead of print].
- [1004] Glaze DG, Neul JL, Percy A, et al. A double-blind, randomized, placebo-controlled clinical study of trofinetide in the treatment of Rett syndrome. *Pediatr Neurol.* 2017;76:37-46.
- [1005] Glaze DG, Percy AK, Skinner S, et al. Epilepsy and the natural history of Rett syndrome. *Neurology.* 2010;74:909-912.
- [1006] Hite KC, Adams VH, Hansen JC. Recent advances in MeCP2 structure and function. *Biochem Cell Biol.* 2009;87(1):219-227.
- [1007] ICH Harmonized Tripartite Guideline: Clinical Safety Data Management: Definitions and Standards for Expedited Reporting E2A. International Conference on Harmonisation of Technical Requirements for Registration of Pharmaceuticals for Human Use. October 1994.
- [1008] Iemmi V, Knapp M, Brown FJ. Positive behavioural support for children and adolescents with intellectual disabilities whose behaviour challenges: an exploration of the economic case. *J Intellect Disabil.* 2015;20(3):281-295.
- [1009] Ip JPK, Mellios N, Sur M. Rett syndrome: insights into genetic, molecular and circuit mechanisms. *Nat Rev Neurosci.* 2018;19(6):368-382.
- [1010] Jusko WJ, Chiang ST. Distribution volume related to body weight and protein binding. *J Pharm Sci.* 1982;71(4):469-70.

- [1011] Kaufmann WE, Tierney E, Rohde CA, et al. Social impairments in Rett syndrome: characteristics and relationship to clinical severity. *J Intellect Disabil Res.* 2012;56(3):233-247.
- [1012] Kerr AM, Armstrong DD, Prescott RJ, Doyle D, Kearney DL. Rett syndrome: analysis of deaths in the British survey. *Eur Child Adolesc Psychiatry.* 1997;6 Suppl 1:71-74.
- [1013] Kersting G, Willmann S, Würthwein G, et al. Physiologically based pharmacokinetic modelling of high- and low-dose etoposide: from adults to children. *Cancer Chemother Pharmacol.* 2012 Feb;69(2):397-405.
- [1014] Khwaja O, Ho E, Barnes KV, et al. Safety, pharmacokinetics, and preliminary assessment of efficacy of mecasermin (recombinant human IGF-1) for the treatment of Rett syndrome. *Proc Natl Acad Sci U.S.A.* 2014;111(12):4596-4601.
- [1015] Kriaucionis S, Bird A. DNA methylation and Rett syndrome. *Hum Mol Genet.* 2003;12 Spec No 2:R221-227.
- [1016] Krishnaraj R, Ho G, Christodoulou J. RettBASE: Rett syndrome database update. *Hum Mutat.* 2017;38(8):922-931.
- [1017] Lane J, Salter A, Jones NE, et al. Assessment of Caregiver Inventory for Rett syndrome. *J Autism Dev Disord.* 2017;47(4). 1102-1112.
- [1018] Larsson G, Lindström B, Witt Engerström I. Rett syndrome from a family perspective: the Swedish Rett Center Survey. *Brain Dev.* 2005;27 Suppl 1:S14-19.
- [1019] Lee JY, Leonard H, Piek JP, Downs J. Early development and regression in Rett syndrome. *Clin Genet.* 2013;84(6):572-576.
- [1020] Monrós E, Armstrong J, Aibar E, Poo P, Canos I, Pineda M. Rett syndrome in Spain: mutation analysis and clinical correlations. *Brain & Development.* 2001;23:S251-S253.
- [1021] Motil KJ, Caeg E, Barrish JO, et al. Gastrointestinal and nutritional problems occur frequently throughout life in girls and women with Rett syndrome. *J Pediatr Gastroenterol Nutr.* 2012;55(3):292-298.
- [1022] Mount RH, Charman T, Hastings RP, Reilly S, Cass H. Features of autism in Rett syndrome and severe mental retardation. *J Autism Dev Disord.* 2003;33(4):435-442.
- [1023] Mount RH, Charman T, Hastings RP, Reilly S, Cass H. The Rett Syndrome Behaviour Questionnaire (RSBQ): Refining the behavioural phenotype of Rett syndrome. *J Child Psychol Psychiatry.* 2002;43(8):1099-1110.

- [1024] Mount RH, Hastings RP, Reilly S, Cass H, Charman T. Behavioural and emotional features in Rett syndrome. *Disabil Rehabil.* 2001;23(3-4):129-138.
- [1025] Neul JL, Benke TA, Marsh ED, et al. The array of clinical phenotypes of males with mutations in Methyl-CpG binding protein 2. *Am J Med Genet B Neuropsychiatr Genet.* 2019;180(1):55-67.
- [1026] Neul JL, Glaze D, Percy A, et al. Improving Treatment Trial Outcomes for Rett Syndrome: the development of Rett-specific anchors for the Clinical Global Impression Scale. *J Child Neurol.* 2015;30(13):1743-1748.
- [1027] Neul JL, Lane JB, Lee HS, et al. Developmental delay in Rett syndrome: data from the natural history study. *J Neurodevelop Dis.* 2014;(30):2-9.
- [1028] Neul JL, Kaufmann WE, Glaze DG, et al. Rett syndrome: revised diagnostic criteria and nomenclature. *Ann Neurol.* 2010;68(6):944-950.
- [1029] Neul JL, Fang P, Barrish J, et al. Specific mutations in methyl-CpG-binding protein 2 confer different severity in Rett syndrome. *Neurology.* 2008;70(16):1313-1321.
- [1030] Novak M, Guest C. Application of a multidimensional Caregiver Burden Inventory. *Gerontologist.* 1989;29(6):798-803.
- [1031] O'Leary HM, Kaufmann WE, Barnes KV, et al. Placebo controlled crossover efficacy assessment of mecamermin for the treatment of Rett syndrome. *Ann Clin Transl Neurol.* 2018;5(3):323-332.
- [1032] Oosterholt SP, Horrigan J, Jones N, Glass L, Della Pasqua O. Population pharmacokinetics of NNZ-2566 in healthy subjects. *J Pharm Sci.* 2017;15;109S:S98-107.
- [1033] Palacios-Ceña D, Famoso-Pérez P, Salom-Moreno J, et al. "Living an Obstacle Course": A Qualitative Study Examining the Experiences of Caregivers of Children with Rett Syndrome. *Int. J Environ Res Public Health.* 2018;16(1):41.
- [1034] Percy AK, Lane J, Annese F, Warren H, Skinner SA, Neul JL. When Rett syndrome is due to genes other than MECP2. *Transl Sci Rare Dis.* 2018;3(1):49-53.
- [1035] Percy AK, Lee HS, Neul JL, et al. Profiling scoliosis in Rett syndrome. *Pediatr Res.* 2010;67(4):435-439.
- [1036] Perry A, Sarlo-McGarvey, Haddad, C. Brief report: cognitive and adaptive functioning in 28 girls with Rett syndrome. *J Autism Dev Disord.* 1991;21(4):551-556.

- [1037] Piana C, Zhao W, Adkison K, et al. Covariate effects and population pharmacokinetics of lamivudine in HIV-infected children. *Br J Clin Pharmacol*. 2014;77(5):861-72.
- [1038] Robertson L, Hall SE, Jacoby P, Ellaway C, de Klerk N, Leonard H. The association between behaviour and genotype in Rett syndrome using the Australian Rett syndrome database. *Am J Med Genet*. 2006;141B(2):177-183.
- [1039] Rose SA, Djukic A, Jankowski JJ, Feldman JF, Fishman I, Valicenti-McDemott M. Rett syndrome: an eye-tracking study of attention and recognition memory. *Dev Med Child Neurol*. 2013;55(4):364-371.
- [1040] Samaco RC, Neul JL. Complexities of Rett syndrome and MeCP2. *J Neurosci*. 2011;31(22):7951-7959.
- [1041] Shovlin S, Tropea D. Transcriptome level analysis in Rett syndrome using human samples from different tissues. *Orphanet J Rare Dis*. 2018;13(1):113.
- [1042] Thompson RH, Iwata BA. A descriptive analysis of social consequences following problem behavior. *J Appl Behav Anal*. 2001;34(2):169-178.
- [1043] Tropea D, Giacomettim E, Wilson NR, et al. Partial reversal of Rett Syndrome-like symptoms in MeCP2 mutant mice. *PNAS*. 2009;106:2029-2034.
- [1044] Urbanowicz A, Downs J, Girdler SJ, Ciccone NA, Leonard H. An exploration of the use of eye gaze and gestures in females with Rett syndrome. *J Speech Lang Hear Res*. 2016;59(6):1373-1383.
- [1045] Urbanowicz A, Downs J, Girdler SJ, Ciccone NA, Leonard H. Aspects of speech language abilities are influenced by *MECP2* mutation type in girls with Rett syndrome. *Am J Med Genet*. 2015;167A(2):354-362.
- [1046] West PR, Amaral DG, Bais P, et al. Metabolomics as a tool for discovery of biomarkers of autism spectrum disorder in the blood plasma of children. *PLoS One*. 2014;9(11):e112445.
- [1047] Wetherby AM, Guthrie W, Woods J, et al. Parent-implemented social intervention for toddlers with autism: an RCT. *Pediatrics*. 2014;134(6):1084-1093.
- [1048] Wetherby AM, Allen L, Cleary J, Kublin K, Goldstein H. Validity and reliability of the communication and symbolic behavior scales developmental profile with very young children. *J Speech Lang Hear Res*. 2002;45(6):1202-1218.

- [1049] Woodyatt GC, Ozanne AE. A longitudinal study of cognitive skills and communication behaviours in children with Rett syndrome. *J Intellect Disabil Res.* 1993;37(Pt 4):419-435.
- [1050] Yasui DH, Xu H, Dunaway KW, Lasalle JM, Jin LW, Maezawa I. MeCP2 modulates gene expression pathways in astrocytes. *Mol Autism.* 2013;4(1):3.
- [1051] Young DJ, Bebbington A, Anderson A, et al. The diagnosis of autism in a female: could it be Rett syndrome? *Eur J Pediatr.* 2008;167(6):661-669.

## ФОРМУЛА ИЗОБРЕТЕНИЯ

1. Способ лечения синдрома Ретта у субъекта, нуждающегося в этом, включающий введение терапевтически эффективного количества трофинетида субъекту в суточном количестве:

- а) 4-10,0 г, если масса субъекта составляет от 8 до 11,9 кг;
- б) 10,1-14,0 г, если масса субъекта составляет от 12,0 до 20,0 кг;
- в) 14,1-18,0 г, если масса субъекта составляет от 20,1 до 35,0 кг;
- г) 18,1-22,0 г, если масса субъекта составляет от 35,1 до 50,0 кг; или
- д) 22,1-26 г, если масса субъекта составляет от 50,1 до 150 кг.

2. Способ по п. 1, отличающийся тем, что субъект имеет массу от 8 до 11,9 кг.

3. Способ по п. 2, отличающийся тем, что трофинетид вводят субъекту в суточном количестве 4 г, около 5 г, около 6 г, около 7 г, около 8 г, около 9 г или 10 г.

4. Способ по п. 1, отличающийся тем, что субъект имеет массу от 12,0 до 20,0 кг.

5. Способ по п. 4, отличающийся тем, что трофинетид вводят субъекту в суточном количестве 11 г, около 12 г, около 13 г или 14 г.

6. Способ по п. 1, отличающийся тем, что субъект имеет массу от 20,1 до 35,0 кг.

7. Способ по п. 6, отличающийся тем, что трофинетид вводят субъекту в суточном количестве 15 г, около 16 г, около 17 г или 18 г.

8. Способ по п. 1, отличающийся тем, что субъект имеет массу от 35,1 до 50,0 кг.

9. Способ по п. 8, отличающийся тем, что трофинетид вводят субъекту в суточном количестве 19 г, около 20 г, около 21 г или 22 г.

10. Способ по п. 1, отличающийся тем, что субъект имеет массу от 50,1 до 100,0 кг.

11. Способ по п. 10, отличающийся тем, что трофинетид вводят субъекту в суточном количестве 23 г, около 24 г, около 25 г или 26 г.

12. Способ по любому из пп. 1-11, отличающийся тем, что введение трофинетида приводит к  $AUC_{0-12, ss}$  от около 755 мкг•ч/мл до около 1300 мкг•ч/мл у субъекта.

13. Способ по любому из пп. 1-11, отличающийся тем, что при введении трофинетида получают  $AUC_{0-12, ss}$  по меньшей мере около 755 мкг•ч/мл, по меньшей мере около 780 мкг•ч/мл, по меньшей мере около 790 мкг•ч/мл, по меньшей мере около 800 мкг•ч/мл, по

меньшей мере около 820 мкг•ч/мл, по меньшей мере около 840 мкг•ч/мл, по меньшей мере около 860 мкг•ч/мл, по меньшей мере около 880 мкг•ч/мл, по меньшей мере около 900 мкг•ч/мл, по меньшей мере около 920 мкг•ч/мл, по меньшей мере около 940 мкг•ч/мл, по меньшей мере около 960 мкг•ч/мл, по меньшей мере около 980 мкг•ч/мл, по меньшей мере около 1000 мкг•ч/мл, по меньшей мере около 1020 мкг•ч/мл, по меньшей мере около 1040 мкг•ч/мл, по меньшей мере около 1060 мкг•ч/мл, по меньшей мере около 1080 мкг•ч/мл, по меньшей мере около 1100 мкг•ч/мл, по меньшей мере около 1120 мкг•ч/мл, по меньшей мере около 1140 мкг•ч/мл, по меньшей мере около 1160 мкг•ч/мл, по меньшей мере около 1180 мкг•ч/мл, по меньшей мере около 1200 мкг•ч/мл, по меньшей мере около 1220 мкг•ч/мл, по меньшей мере около 1240 мкг•ч/мл, по меньшей мере около 1260 мкг•ч/мл или по меньшей мере около 1280 мкг•ч/мл у субъекта.

14. Способ по любому из пп. 1-13, отличающийся тем, что введение трофинетида субъекту приводит к  $C_{\max, ss}$  от около 100 до около 200 мкг/мл у субъекта.

15. Способ по любому из пп. 1-13, отличающийся тем, что введение трофинетида субъекту приводит к  $C_{\max, ss}$  по меньшей мере около 100 мкг/мл, по меньшей мере около 110 мкг/мл, по меньшей мере около 120 мкг/мл, по меньшей мере около 130 мкг/мл, по меньшей мере около 140 мкг/мл, по меньшей мере около 150 мкг/мл, по меньшей мере около 160 мкг/мл, по меньшей мере около 170 мкг/мл, по меньшей мере около 180 мкг/мл, по меньшей мере около 190 мкг/мл или по меньшей мере около 200 мкг/мл у субъекта.

16. Способ по любому из пп. 1-15, отличающийся тем, что трофинетид вводят субъекту в виде разовой суточной дозы.

17. Способ по любому из пп. 1-15, отличающийся тем, что трофинетид вводят субъекту в виде многократных доз в сутки, сумма которых составляет суточное количество.

18. Способ по п. 17, отличающийся тем, что трофинетид вводят субъекту в виде двух доз в сутки, сумма которых составляет суточное количество.

19. Способ по любому из пп. 1-18, отличающийся тем, что трофинетид вводят в виде фармацевтической композиции, содержащей трофинетид и фармацевтически приемлемый носитель.

20. Способ по п. 19, отличающийся тем, что фармацевтически приемлемый носитель содержит воду.

21. Способ по пп. 19-20, отличающийся тем, что фармацевтическая композиция представляет собой раствор.

22. Способ по п. 21, отличающийся тем, что концентрация трофинетида в растворе составляет около 0,05 г/мл – 0,7 г/мл в растворе.

23. Способ по п. 22, отличающийся тем, что концентрация трофинетида в растворе составляет около 0,2 г/мл в растворе.

24. Способ по любому из пп. 1-23, отличающийся тем, что трофинетид вводят субъекту перорально.

25. Способ по любому из пп. 1-24, отличающийся тем, что субъект является человеком.

26. Способ по п. 25, отличающийся тем, что субъект представляет собой субъект женского пола.

27. Способ по любому из пп. 1-26, отличающийся тем, что возраст субъекта составляет от около 18 месяцев до около 20 лет.

28. Способ по любому из пп. 1-27, отличающийся тем, что субъект имеет мутацию МЕСР2.

29. Способ по любому из пп. 1-28, отличающийся тем, что синдром Ретта представляет собой атипичный синдром Ретта.

30. Способ по любому из пп. 1-28, отличающийся тем, что синдром Ретта представляет собой классический/типичный синдром Ретта.

31. Трофинетид для применения при лечении синдрома Ретта у субъекта, причем трофинетид следует вводить в суточном количестве:

- а) 4-10,0 г, если масса субъекта составляет от 8 до 11,9 кг;
- б) 10,1-14,0 г, если масса субъекта составляет от 12,0 до 20,0 кг;
- в) 14,1-18,0 г, если масса субъекта составляет от 20,1 до 35,0 кг;
- г) 18,1-22,0 г, если масса субъекта составляет от 35,1 до 50,0 кг; или
- д) 22,1-26 г, если масса субъекта составляет от 50,1 до 150 кг.

32. Трофинетид для применения по п. 31, где субъект имеет массу от 8 до 11,9 кг.

33. Трофинетид для применения по п. 32, отличающийся тем, что трофинетид следует вводить субъекту в суточном количестве 4 г, около 5 г, около 6 г, около 7 г, около 8 г, около 9 г или 10 г.

34. Трофинетид для применения по п. 31, где субъект имеет массу от 12,0 до 20,0 кг.

35. Трофинетид для применения по п. 34, отличающийся тем, что трофинетид следует вводить субъекту в суточном количестве 11 г, около 12 г, около 13 г или 14 г.

36. Трофинетид для применения по п. 31, где субъект имеет массу от 20,1 до 35,0 кг.

37. Трофинетид для применения по п. 36, где трофинетид следует вводить субъекту в суточном количестве 15 г, около 16 г, около 17 г или 18 г.

38. Трофинетид для применения по п. 31, где субъект имеет массу от 35,1 до 50,0 кг.

39. Трофинетид для применения по п. 38, отличающийся тем, что трофинетид следует вводить субъекту в суточном количестве 19 г, около 20 г, около 21 г или 22 г.

40. Трофинетид для применения по п. 31, где субъект имеет массу от 50,1 до 100,0 кг.

41. Трофинетид для применения по п. 40, где трофинетид следует вводить субъекту в суточном количестве 23 г, около 24 г, около 25 г или 26 г.

42. Трофинетид для применения по любому из пп. 31-41, отличающийся тем, что введение трофинетида приводит к  $AUC_{0-12, ss}$  от около 755 мкг•ч/мл до около 1300 мкг•ч/мл у субъекта.

43. Трофинетид для применения по любому из пп. 31-41, отличающийся тем, что при введении трофинетида получают  $AUC_{0-12, ss}$  по меньшей мере около 755 мкг•ч/мл, по меньшей мере около 780 мкг•ч/мл, по меньшей мере около 790 мкг•ч/мл, по меньшей мере около 800 мкг•ч/мл, по меньшей мере около 820 мкг•ч/мл, по меньшей мере около 840 мкг•ч/мл, по меньшей мере около 860 мкг•ч/мл, по меньшей мере около 880 мкг•ч/мл, по меньшей мере около 900 мкг•ч/мл, по меньшей мере около 920 мкг•ч/мл, по меньшей мере около 940 мкг•ч/мл, по меньшей мере около 960 мкг•ч/мл, по меньшей мере около 980 мкг•ч/мл, по меньшей мере около 1000 мкг•ч/мл, по меньшей мере около 1020 мкг•ч/мл, по меньшей мере около 1040 мкг•ч/мл, по меньшей мере около 1060 мкг•ч/мл, по меньшей мере около 1080 мкг•ч/мл, по меньшей мере около 1100 мкг•ч/мл, по меньшей мере около 1120 мкг•ч/мл, по меньшей мере около 1140 мкг•ч/мл, по меньшей мере около 1160 мкг•ч/мл, по меньшей мере около 1180

мкг•ч/мл, по меньшей мере около 1200 мкг•ч/мл, по меньшей мере около 1220 мкг•ч/мл, по меньшей мере около 1240 мкг•ч/мл, по меньшей мере около 1260 мкг•ч/мл или по меньшей мере около 1280 мкг•ч/мл у субъекта.

44. Трофинетид для применения по любому из пп. 31-43, отличающийся тем, что введение трофинетида субъекту приводит к  $C_{\max, ss}$  от около 100 до около 200 мкг/мл у субъекта.

45. Трофинетид для применения по любому из пп. 31-43, отличающийся тем, что введение трофинетида субъекту приводит к  $C_{\max, ss}$  по меньшей мере около 100 мкг/мл, по меньшей мере около 110 мкг/мл, по меньшей мере около 120 мкг/мл, по меньшей мере около 130 мкг/мл, по меньшей мере около 140 мкг/мл, по меньшей мере около 150 мкг/мл, по меньшей мере около 160 мкг/мл, по меньшей мере около 170 мкг/мл, по меньшей мере около 180 мкг/мл, по меньшей мере около 190 мкг/мл или по меньшей мере около 200 мкг/мл у субъекта.

46. Трофинетид для применения по любому из пп. 31-45, отличающийся тем, что трофинетид следует вводить субъекту в виде разовой суточной дозы.

47. Трофинетид для применения по любому из пп. 31-45, отличающийся тем, что трофинетид следует вводить субъекту в виде многократных доз в сутки, сумма которых составляет суточное количество.

48. Трофинетид для применения по п. 47, отличающийся тем, что трофинетид следует вводить субъекту в виде двух доз в сутки, сумма которых составляет суточное количество.

49. Трофинетид для применения по любому из пп. 31-48, отличающийся тем, что трофинетид следует вводить в виде фармацевтической композиции, содержащей трофинетид и фармацевтически приемлемый носитель.

50. Трофинетид для применения по п. 49, отличающийся тем, что фармацевтически приемлемый носитель содержит воду.

51. Трофинетид для применения по пп. 49-50, отличающийся тем, что фармацевтическая композиция представляет собой раствор.

52. Трофинетид для применения по п. 51, отличающийся тем, что концентрация трофинетида в растворе составляет около 0,05 г/мл – 0,7 г/мл в растворе.

53. Трофинетид для применения по п. 52, отличающийся тем, что концентрация трофинетида в растворе составляет около 0,2 г/мл в растворе.

54. Трофинетид для применения по любому из пп. 31-53, отличающийся тем, что трофинетид следует вводить субъекту перорально.

55. Трофинетид для применения по любому из пп. 31-54, отличающийся тем, что субъект представляет собой человека.

56. Трофинетид для применения по п. 55, отличающийся тем, что субъект представляет собой субъект женского пола.

57. Трофинетид для применения по любому из пп. 31-56, отличающийся тем, что возраст субъекта составляет от около 18 месяцев до около 20 лет.

58. Трофинетид для применения по любому из пп. 31-57, отличающийся тем, что субъект имеет мутацию МЕСР2.

59. Трофинетид для применения по любому из пп. 31-58, отличающийся тем, что синдром Ретта представляет собой атипичный синдром Ретта.

60. Трофинетид для применения по любому из пп. 31-58, отличающийся тем, что синдром Ретта представляет собой классический/типичный синдром Ретта.

61. Применение трофинетида для изготовления лекарственного средства для лечения синдрома Ретта у субъекта, отличающееся тем, что трофинетид следует вводить в суточном количестве:

- а) 4-10,0 г, если масса субъекта составляет от 8 до 11,9 кг;
- б) 10,1-14,0 г, если масса субъекта составляет от 12,0 до 20,0 кг;
- в) 14,1-18,0 г, если масса субъекта составляет от 20,1 до 35,0 кг;
- г) 18,1-22,0 г, если масса субъекта составляет от 35,1 до 50,0 кг; или
- д) 22,1-26 г, если масса субъекта составляет от 50,1 до 150 кг.

62. Применение по п. 61, отличающееся тем, что субъект весит от 8 до 11,9 кг.

63. Применение по п. 62, отличающееся тем, что трофинетид следует вводить субъекту в суточном количестве 4 г, около 5 г, около 6 г, около 7 г, около 8 г, около 9 г или 10 г.

64. Применение по п. 61, отличающееся тем, что субъект весит от 12,0 до 20,0 кг.

65. Применение по п. 64, отличающееся тем, что трофинетид следует вводить субъекту в суточном количестве 11 г, около 12 г, около 13 г или 14 г.

66. Применение по п. 61, отличающееся тем, что субъект весит от 20,1 до 35,0 кг.

67. Применение по п. 66, отличающееся тем, что трофинетид следует вводить субъекту в суточном количестве 15 г, около 16 г, около 17 г или 18 г.

68. Применение по п. 61, отличающееся тем, что субъект весит от 35,1 до 50,0 кг.

69. Применение по п. 68, отличающееся тем, что трофинетид следует вводить субъекту в суточном количестве 19 г, около 20 г, около 21 г или 22 г.

70. Применение по п. 61, отличающееся тем, что субъект имеет массу от 50,1 до 100 кг.

71. Применение по п. 70, отличающееся тем, что трофинетид следует вводить субъекту в суточном количестве 23, около 24, около 25 или 26 г.

72. Применение по любому из пп. 61-71, отличающееся тем, что введение трофинетида приводит к  $AUC_{0-12, ss}$  от около 755 мкг•ч/мл до около 1300 мкг•ч/мл у субъекта.

73. Применение по любому из пп. 61-71, отличающееся тем, что при введении трофинетида получают  $AUC_{0-12, ss}$  по меньшей мере около 755 мкг•ч/мл, по меньшей мере около 780 мкг•ч/мл, по меньшей мере около 790 мкг•ч/мл, по меньшей мере около 800 мкг•ч/мл, по меньшей мере около 820 мкг•ч/мл, по меньшей мере около 840 мкг•ч/мл, по меньшей мере около 860 мкг•ч/мл, по меньшей мере около 880 мкг•ч/мл, по меньшей мере около 900 мкг•ч/мл, по меньшей мере около 920 мкг•ч/мл, по меньшей мере около 940 мкг•ч/мл, по меньшей мере около 960 мкг•ч/мл, по меньшей мере около 980 мкг•ч/мл, по меньшей мере около 1000 мкг•ч/мл, по меньшей мере около 1020 мкг•ч/мл, по меньшей мере около 1040 мкг•ч/мл, по меньшей мере около 1060 мкг•ч/мл, по меньшей мере около 1080 мкг•ч/мл, по меньшей мере около 1100 мкг•ч/мл, по меньшей мере около 1120 мкг•ч/мл, по меньшей мере около 1140 мкг•ч/мл, по меньшей мере около 1160 мкг•ч/мл, по меньшей мере около 1180 мкг•ч/мл, по меньшей мере около 1200 мкг•ч/мл, по меньшей мере около 1220 мкг•ч/мл, по меньшей мере около 1240 мкг•ч/мл, по меньшей мере около 1260 мкг•ч/мл или по меньшей мере около 1280 мкг•ч/мл у субъекта.

74. Применение по любому из пп. 61-73, отличающееся тем, что введение трофинетида субъекту приводит к  $C_{max, ss}$  от около 100 до около 200 мкг/мл у субъекта.

75. Применение по любому из пп. 61-73, отличающееся тем, что введение трофинетида субъекту приводит к  $C_{max, ss}$  по меньшей мере около 100 мкг/мл, по меньшей мере около 110 мкг/мл, по меньшей мере около 120 мкг/мл, по меньшей мере около 130 мкг/мл, по

меньшей мере около 140 мкг/мл, по меньшей мере около 150 мкг/мл, по меньшей мере около 160 мкг/мл, по меньшей мере около 170 мкг/мл, по меньшей мере около 180 мкг/мл, по меньшей мере около 190 мкг/мл или по меньшей мере около 200 мкг/мл у субъекта.

76. Трофинетид для применения по любому из пп. 61-75, отличающийся тем, что трофинетид следует вводить субъекту в виде разовой суточной дозы.

77. Применение по любому из пп. 61-75, отличающееся тем, что трофинетид следует вводить субъекту в виде многократных доз в сутки, сумма которых составляет суточное количество.

78. Применение по п. 77, отличающееся тем, что трофинетид следует вводить субъекту в виде двух доз в сутки, сумма которых составляет суточное количество.

79. Применение по любому из пп. 61-78, отличающееся тем, что трофинетид следует вводить в виде фармацевтической композиции, содержащей трофинетид и фармацевтически приемлемый носитель.

80. Применение по п. 79, отличающееся тем, что фармацевтически приемлемый носитель содержит воду.

81. Применение по пп. 79-80, отличающееся тем, что фармацевтическая композиция представляет собой раствор.

82. Применение по п. 81, отличающееся тем, что концентрация трофинетида в растворе составляет около 0,05 г/мл – 0,7 г/мл в растворе.

83. Применение по п. 82, отличающееся тем, что концентрация трофинетида в растворе составляет около 0,2 г/мл в растворе.

84. Применение по любому из пп. 61-83, отличающееся тем, что трофинетид следует вводить субъекту перорально.

85. Применение по любому из пп. 61-84, отличающееся тем, что субъект является человеком.

86. Применение по п. 85, отличающееся тем, что субъект представляет собой субъект женского пола.

87. Применение по любому из пп. 61-86, отличающееся тем, что возраст субъекта составляет от около 18 месяцев до около 20 лет.

88. Применение по любому из пп. 61-87, отличающееся тем, что субъект имеет мутацию МЕСР2.

89. Применение по любому из пп. 61-88, отличающееся тем, что синдром Ретта представляет собой атипичный синдром Ретта.

90. Применение по любому из пп. 61-88, отличающееся тем, что синдром Ретта представляет собой классический/типичный синдром Ретта.

91. Способ лечения синдрома Ретта у субъекта, нуждающегося в этом, включающий введение субъекту суточного количества трофинетида, которое обеспечивает  $AUC_{0-12, ss}$  от около 755 мкг•ч/мл до около 1300 мкг•ч/мл у субъекта.

92. Способ по п. 91, включающий введение субъекту суточного количества трофинетида, которое обеспечивает  $AUC_{0-12, ss}$  от около 800 мкг•ч/мл до около 1000 мкг•ч/мл у субъекта.

93. Способ лечения синдрома Ретта у субъекта, нуждающегося в этом, включающий введение субъекту суточного количества трофинетида, которое обеспечивает  $AUC_{0-12, ss}$  по меньшей мере около 755 мкг•ч/мл, по меньшей мере около 780 мкг•ч/мл, по меньшей мере около 790 мкг•ч/мл, по меньшей мере около 800 мкг•ч/мл, по меньшей мере около 820 мкг•ч/мл, по меньшей мере около 840 мкг•ч/мл, по меньшей мере около 860 мкг•ч/мл, по меньшей мере около 880 мкг•ч/мл, по меньшей мере около 900 мкг•ч/мл, по меньшей мере около 920 мкг•ч/мл, по меньшей мере около 940 мкг•ч/мл, по меньшей мере около 960 мкг•ч/мл, по меньшей мере около 980 мкг•ч/мл, по меньшей мере около 1000 мкг•ч/мл, по меньшей мере около 1020 мкг•ч/мл, по меньшей мере около 1040 мкг•ч/мл, по меньшей мере около 1060 мкг•ч/мл, по меньшей мере около 1080 мкг•ч/мл, по меньшей мере около 1100 мкг•ч/мл, по меньшей мере около 1120 мкг•ч/мл, по меньшей мере около 1140 мкг•ч/мл, по меньшей мере около 1160 мкг•ч/мл, по меньшей мере около 1180 мкг•ч/мл, по меньшей мере около 1200 мкг•ч/мл, по меньшей мере около 1220 мкг•ч/мл, по меньшей мере около 1240 мкг•ч/мл, по меньшей мере около 1260 мкг•ч/мл или по меньшей мере около 1280 мкг•ч/мл у субъекта.

94. Способ по любому из пп. 91-93, отличающийся тем, что субъект имеет массу от около 12 кг до около 20 кг.

95. Способ по любому из пп. 91-94, отличающийся тем, что суточное количество трофинетида составляет около 12 г.

96. Способ по любому из пп. 91-93, отличающийся тем, что субъект имеет массу от около 20,1 кг до около 35 кг.

97. Способ по любому из пп. 91-93 или 96, отличающийся тем, что суточное количество трофинетида составляет около 16 г.

98. Способ по любому из пп. 91-93, отличающийся тем, что субъект имеет массу от около 35,1 кг до около 50 кг.

99. Способ по любому из пп. 91-93 или 88, отличающийся тем, что суточное количество трофинетида составляет около 20 г.

100. Способ по любому из пп. 91-93, отличающийся тем, что субъект имеет массу от около 50,1 кг до около 100 кг.

101. Способ по пп. 91-93 или 100, отличающийся тем, что суточное количество трофинетида составляет около 24 г.

102. Способ по любому из пп. 91-101, отличающийся тем, что трофинетид вводят субъекту в виде разовой суточной дозы.

103. Способ по любому из пп. 91-101, отличающийся тем, что трофинетид вводят субъекту в виде многократных доз в сутки, сумма которых составляет суточное количество.

104. Способ по п. 103, отличающийся тем, что трофинетид вводят субъекту в виде двух доз в сутки, сумма которых составляет суточное количество.

105. Способ по любому из пп. 91-104, отличающийся тем, что трофинетид вводят в виде фармацевтической композиции, содержащей трофинетид и фармацевтически приемлемый носитель.

106. Способ по п. 105, отличающийся тем, что фармацевтически приемлемый носитель содержит воду.

107. Способ по пп. 105-106, отличающийся тем, что фармацевтическая композиция представляет собой раствор.

108. Способ по п. 107, отличающийся тем, что концентрация трофинетида составляет около 0,05 г/мл – 0,7 г/мл в растворе.

109. Способ по п. 108, отличающийся тем, что концентрация трофинетида составляет около 0,2 г/мл в растворе.

110. Способ по любому из пп. 91-109, отличающийся тем, что трофинетид вводят субъекту перорально.

111. Способ по любому из пп. 91-110, отличающийся тем, что субъект является человеком.

112. Способ по п. 111, отличающийся тем, что субъект представляет собой субъект женского пола.

113. Способ по любому из пп. 1-112, отличающийся тем, что возраст субъекта составляет от около 18 месяцев до около 20 лет.

114. Способ по любому из пп. 91-113, отличающийся тем, что субъект имеет мутацию МЕСР2.

115. Способ по любому из пп. 91-114, отличающийся тем, что синдром Ретта предствляет собой атипичный синдром Ретта.

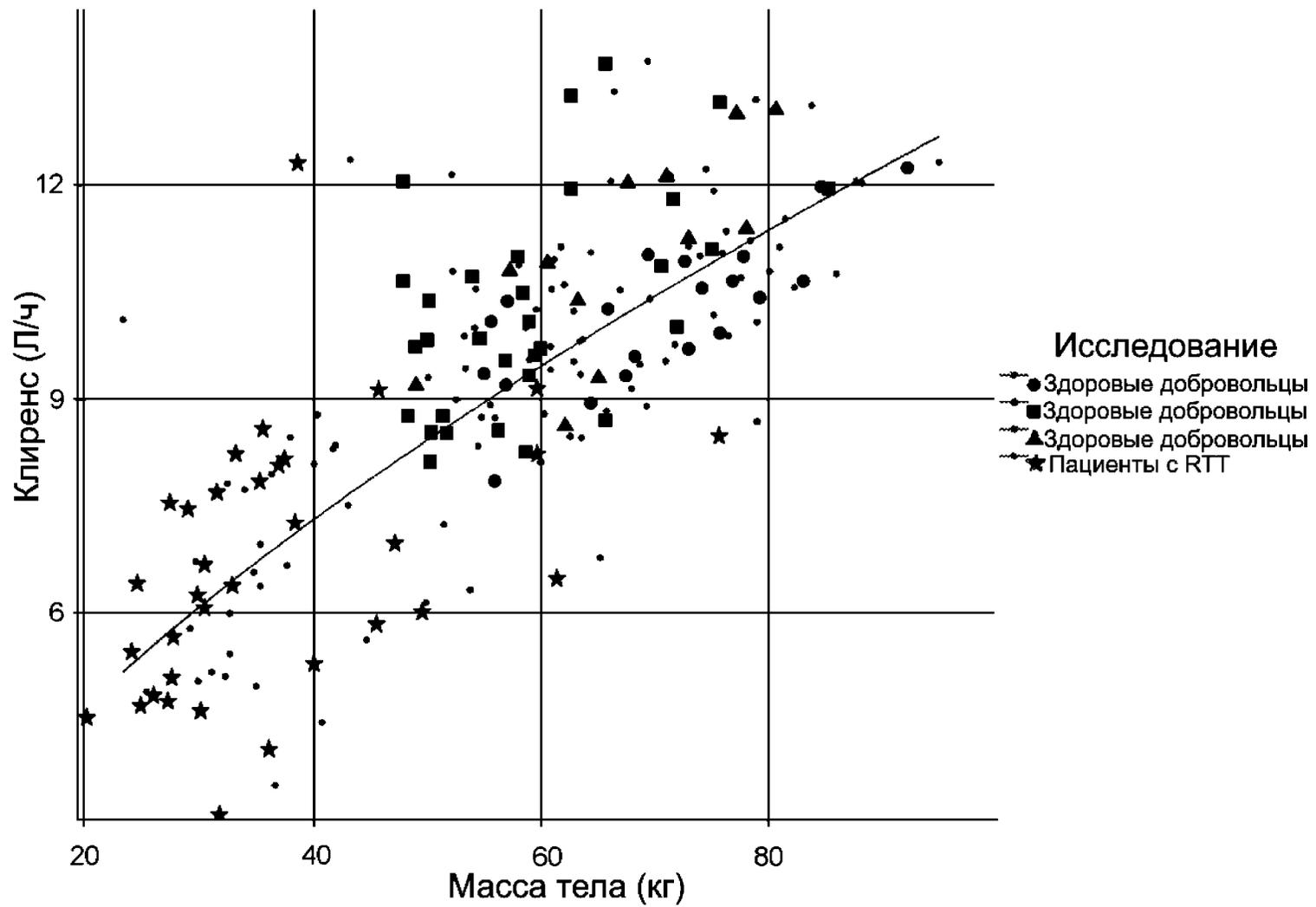
116. Способ по любому из пп. 91-114, отличающийся тем, что синдром Ретта представляет собой классический/типичный синдром Ретта.

117. Способ по любому из пп. 5 или 12-30, отличающийся тем, что трофинетид вводят субъекту в суточном количестве около 12 г.

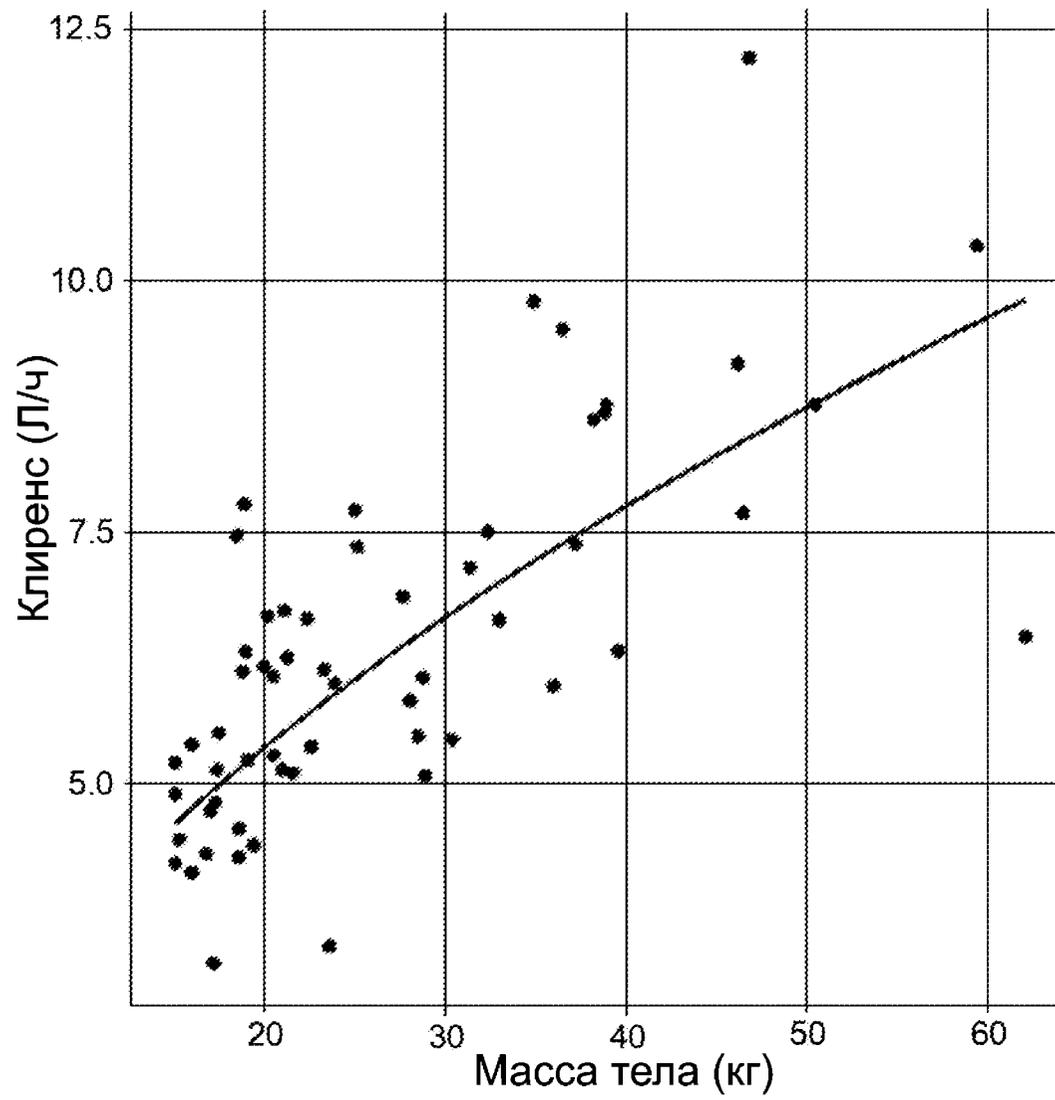
118. Способ по любому из пп. 7 или 12-30, отличающийся тем, что трофинетид вводят субъекту в суточном количестве около 16 г.

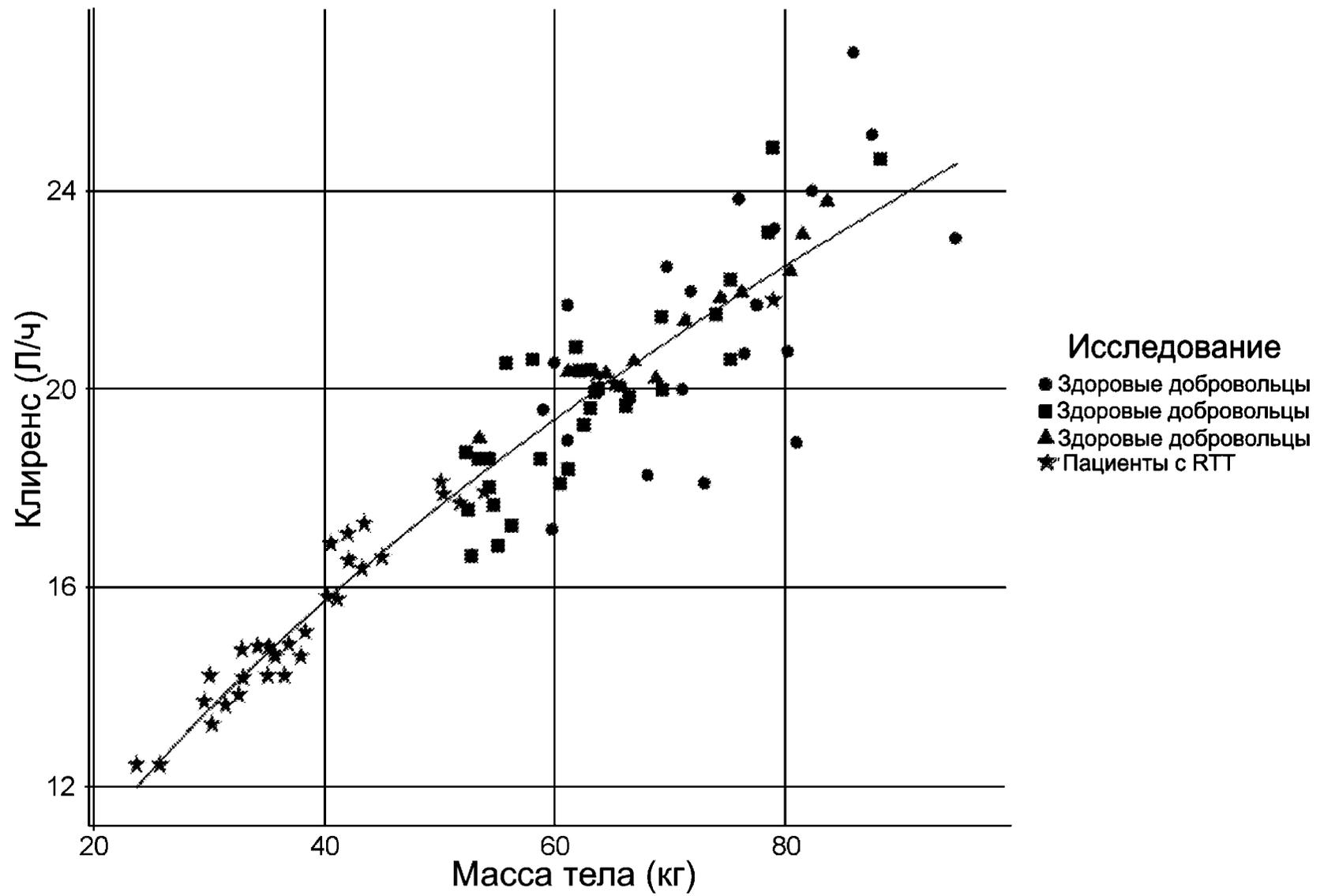
119. Способ по любому из пп. 9 или 12-30, отличающийся тем, что трофинетид вводят субъекту в суточном количестве около 20 г.

120. Способ по любому из пп. 11-30, отличающийся тем, что трофинетид вводят субъекту в суточном количестве около 24 г.

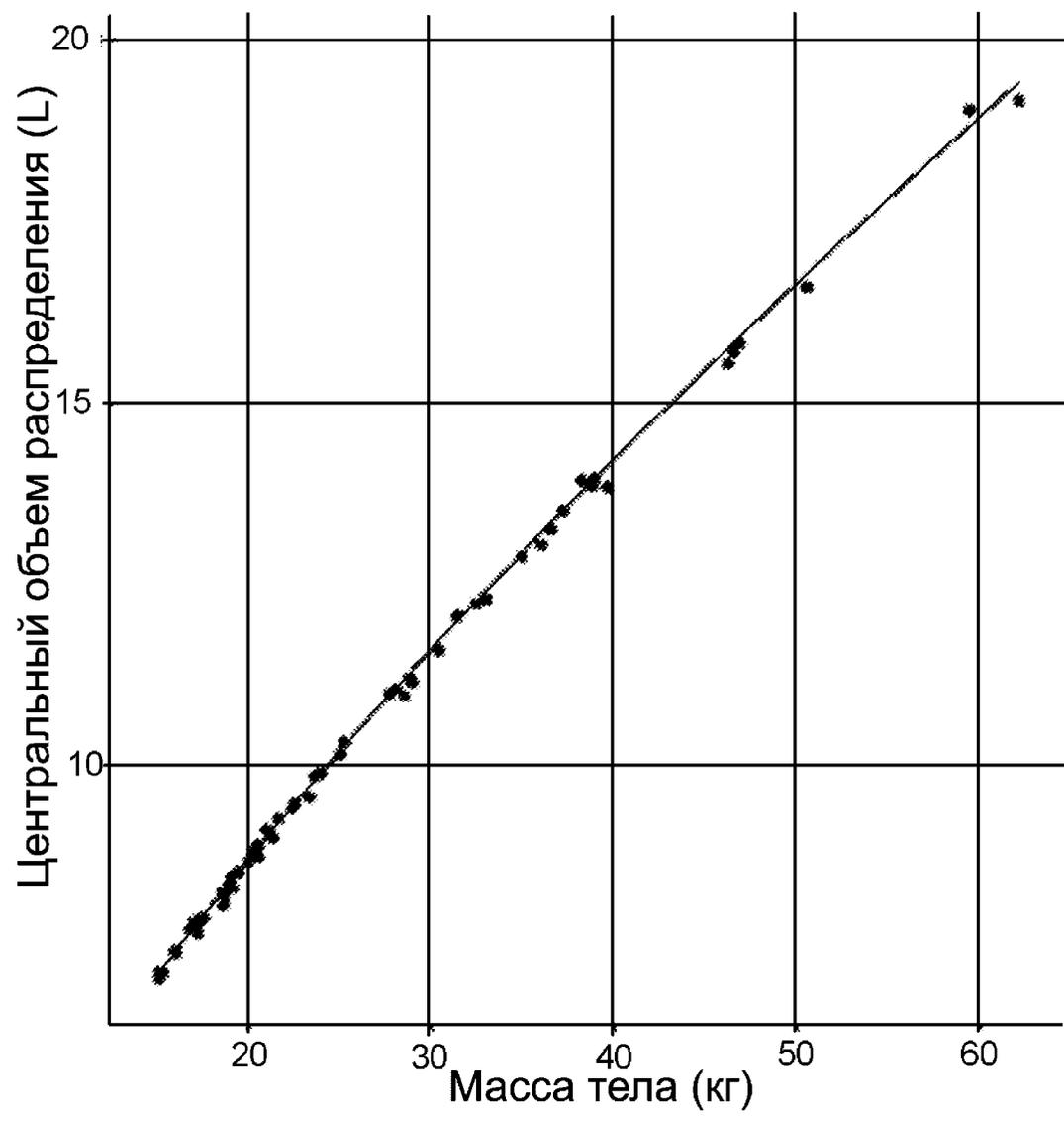


ФИГУРА 1

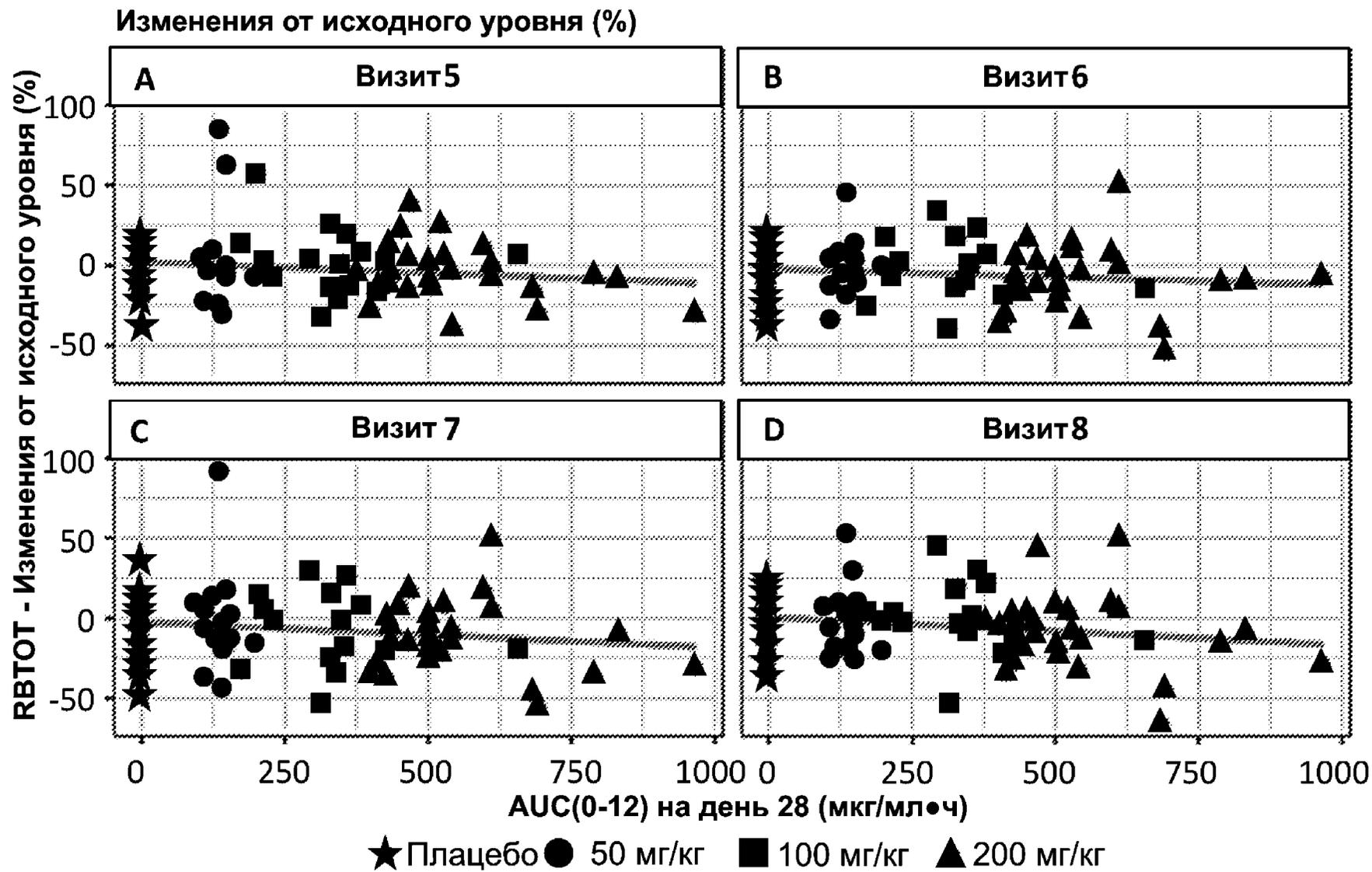




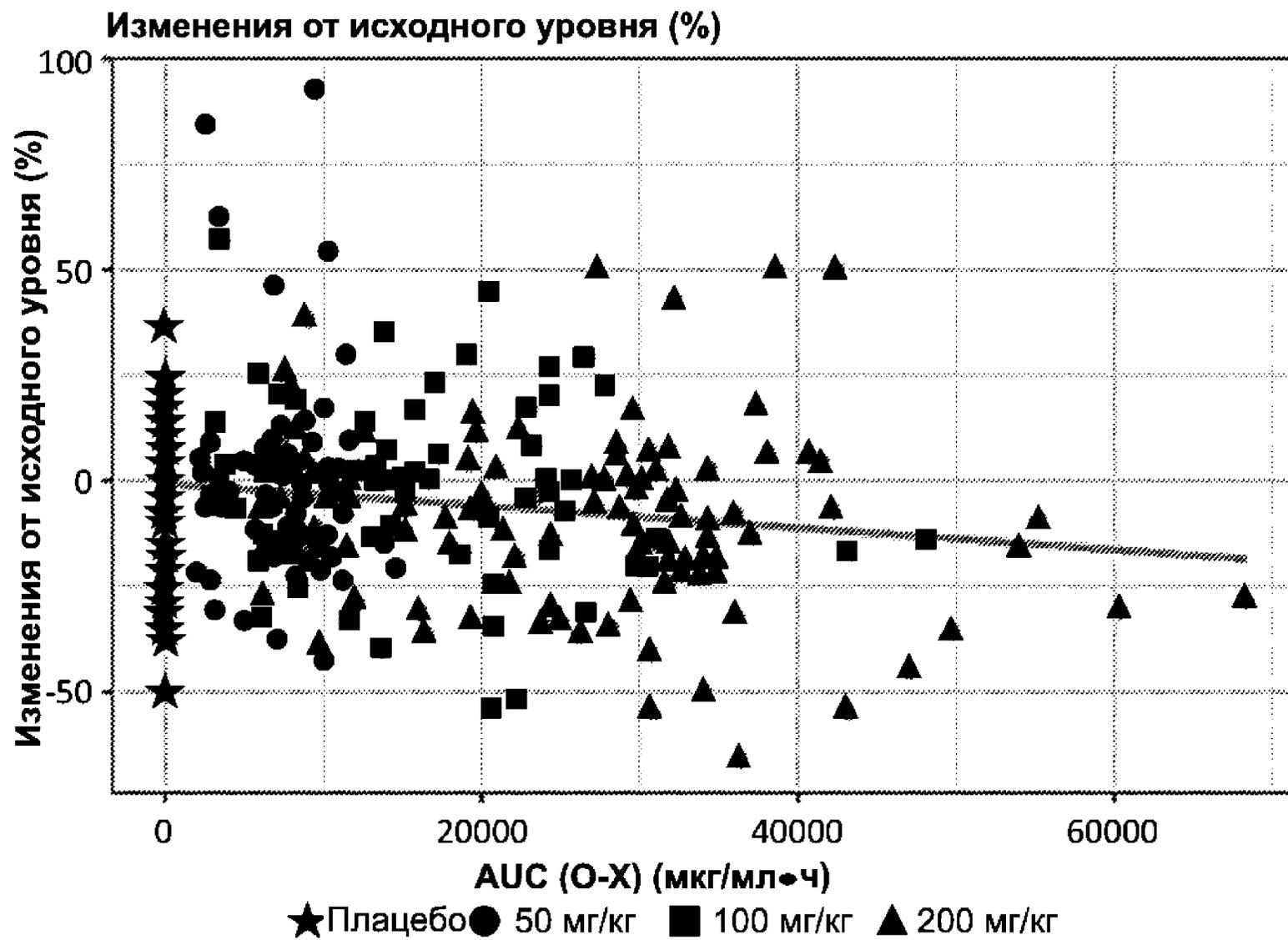
ФИГУРА 3



ФИГУРА 4

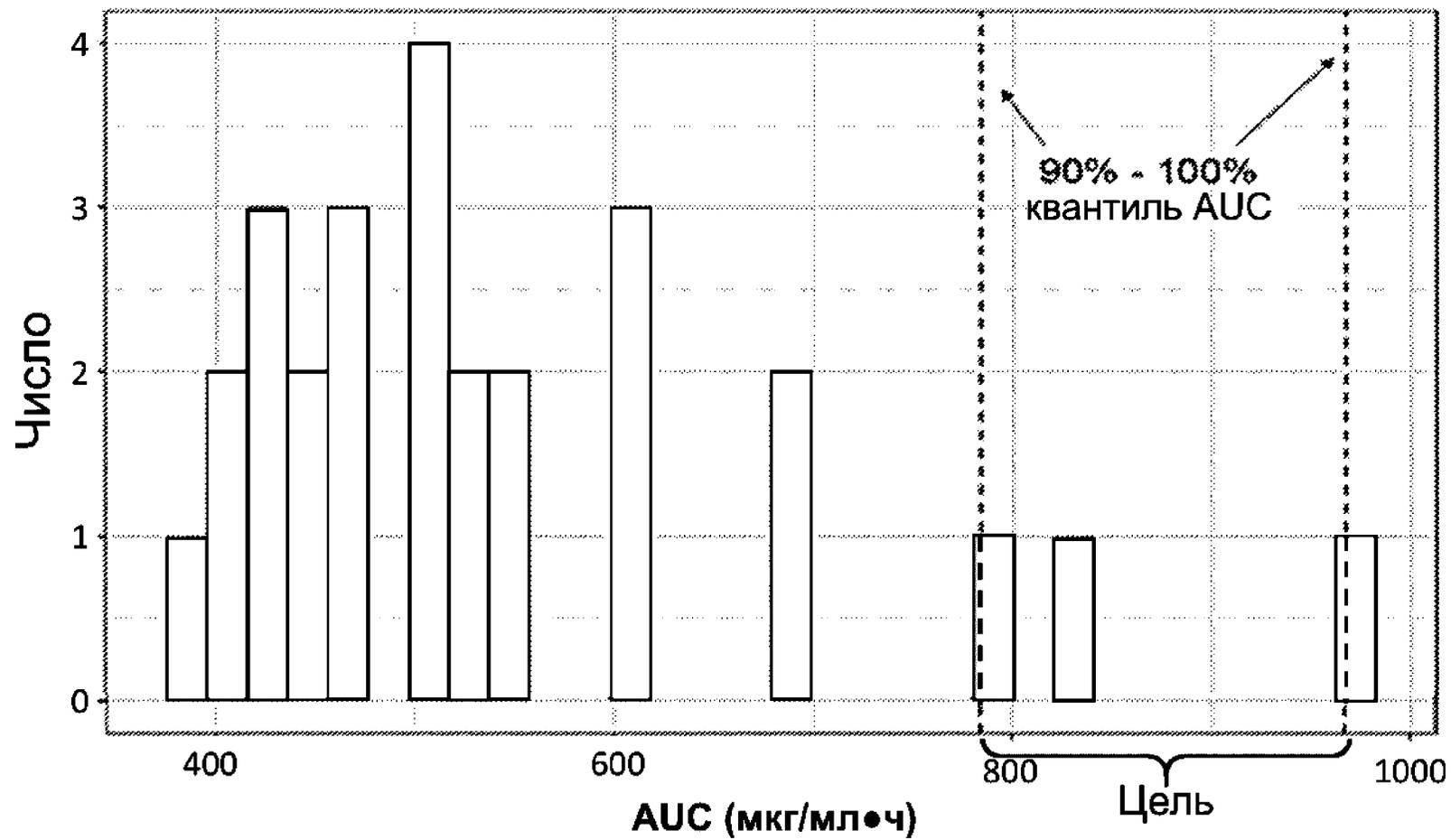


ФИГУРА 5А-Д

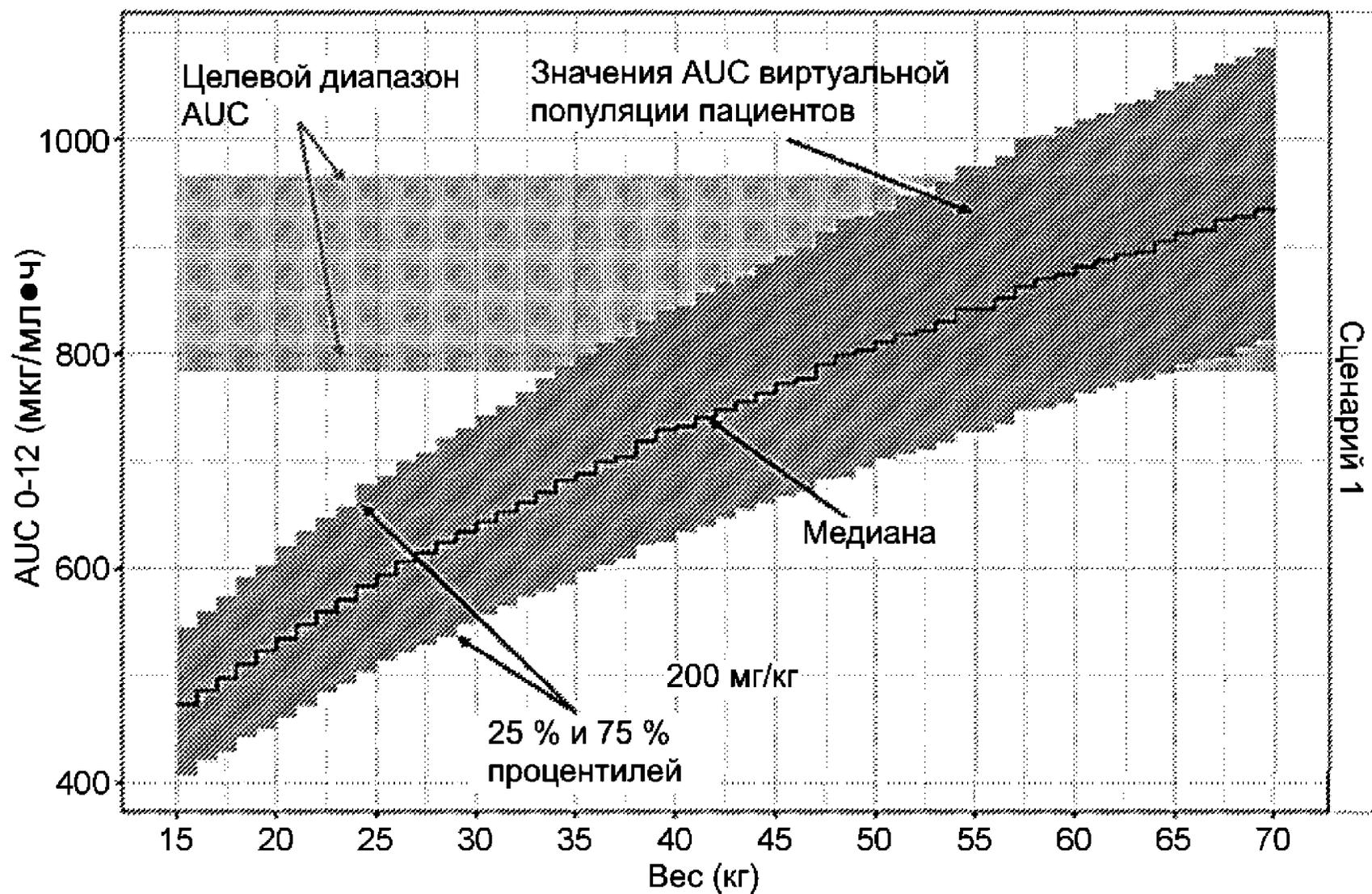


ФИГУРА 6

# Распределение результатов AUC Для дозы 200 мг/кг



ФИГУРА 7

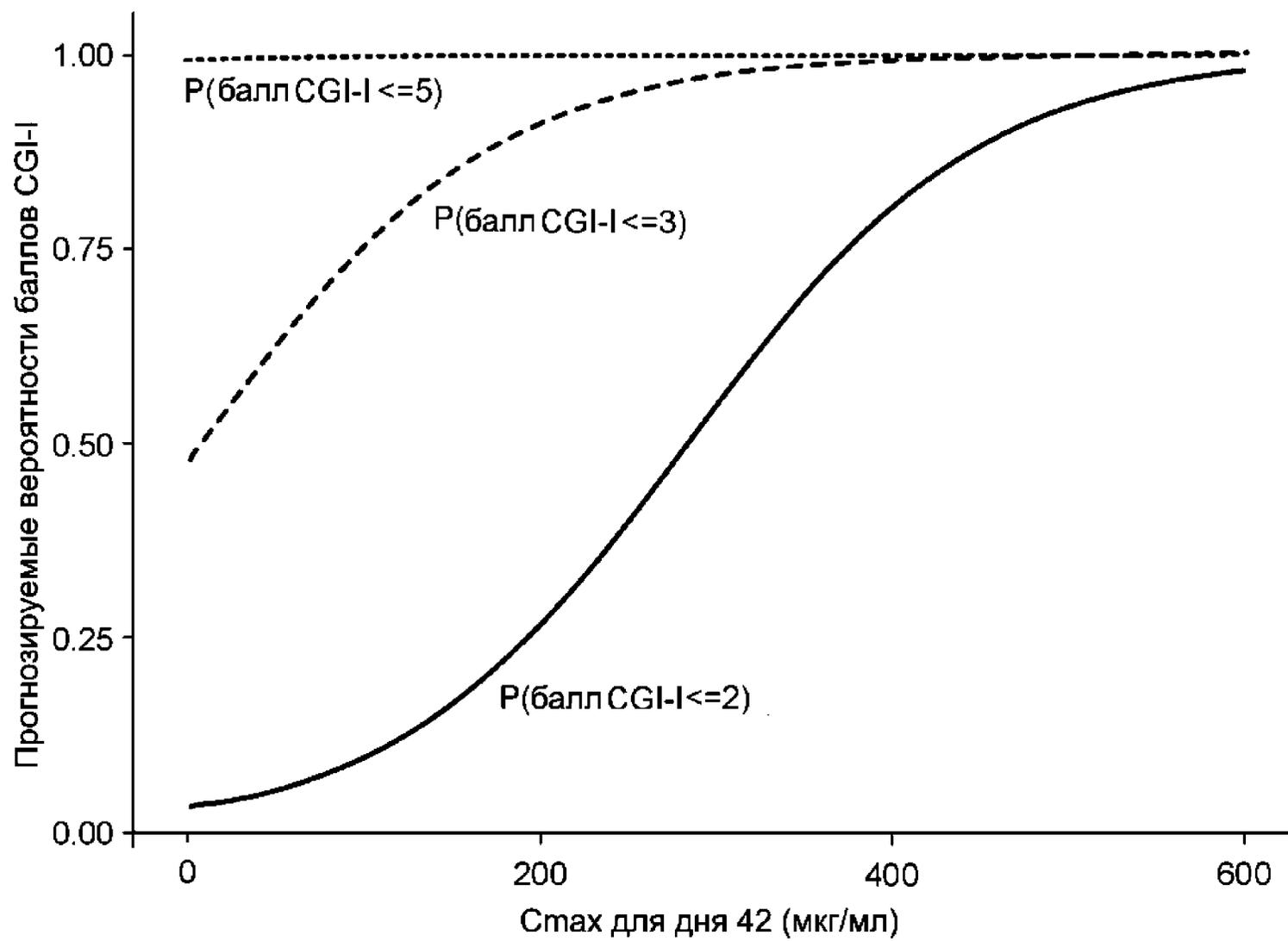


ФИГУРА 8

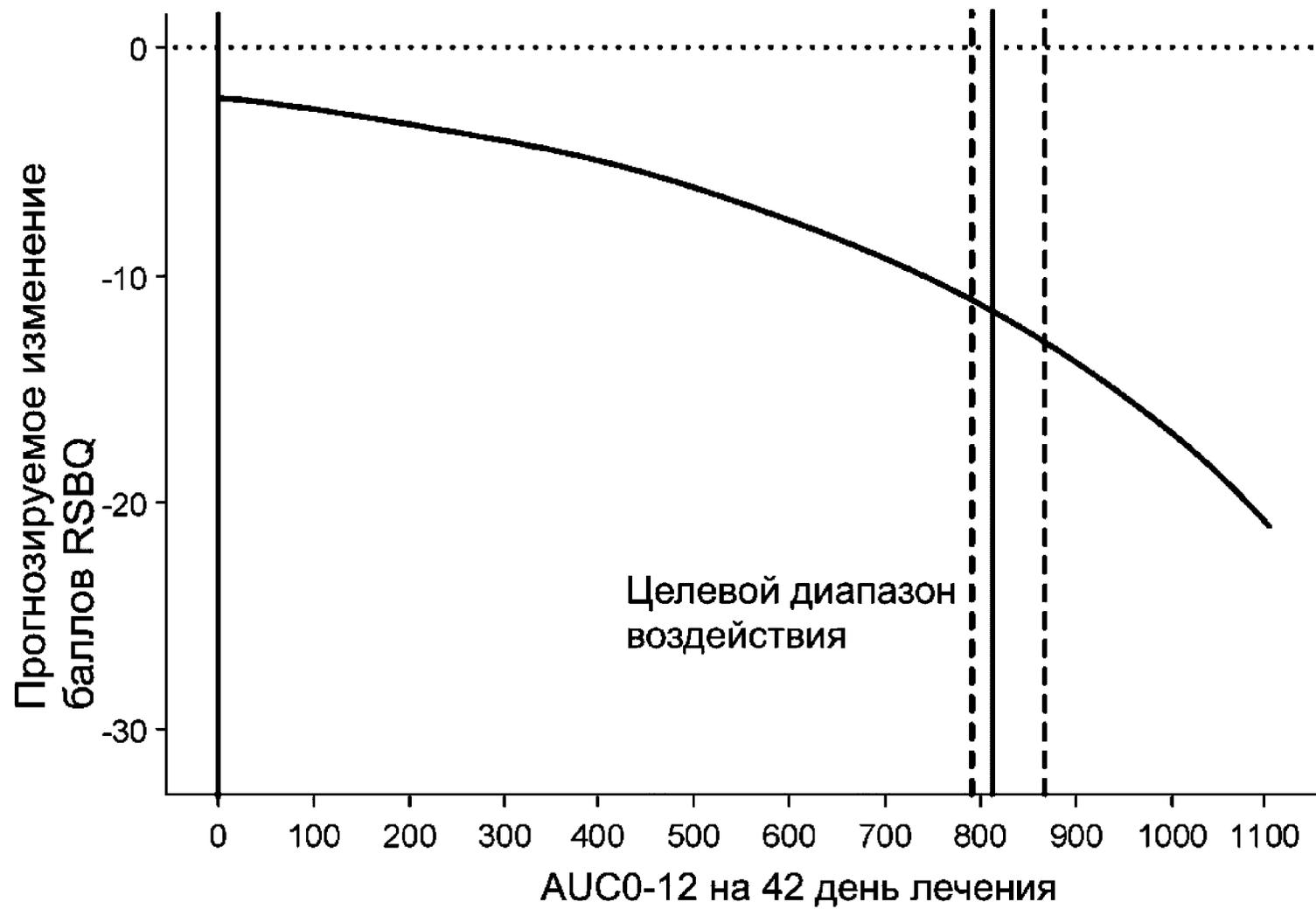
	Сроки проведения оценок					Оценены с помощью:	
	SC	BL	Период лечения, неделя			Лицо, осуществляющее уход	Клиницист
			SC	BL	12		
Сопутствующие первичные результаты оценки RSBQ	<input type="checkbox"/>						
CGH			<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>		<input type="checkbox"/>
Ключевой вторичный результат оценки CSBS-DP-IT		<input checked="" type="checkbox"/>					
Другие вторичные цели CGI-S	<input checked="" type="checkbox"/>		<input checked="" type="checkbox"/>				
ICND включая QoL		<input checked="" type="checkbox"/>			<input checked="" type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	
RTT-CBI		<input checked="" type="checkbox"/>			<input checked="" type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	
RTT-HF		<input checked="" type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>		<input checked="" type="checkbox"/>
RTT-AMB		<input checked="" type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>		<input checked="" type="checkbox"/>
RTT-COMC		<input checked="" type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>		<input checked="" type="checkbox"/>
RTT-VCOM		<input checked="" type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>		<input checked="" type="checkbox"/>

AMB, двигательные и макромоторные навыки; BL, исходный уровень; CBI, нагрузка на лицо, осуществляющее уход; CGH, общее клиническое впечатление об улучшении; CGI-S, Клиническое глобальное впечатление - серьезность; COMC, Клинический рейтинг способности сообщать о выборе; CSBS-DP-IT, Шкала коммуникации и символического поведения профиль развития™ Контрольный список для младенцев и детей младшего возраста; HF, функции кисти; ICND, шкала влияния детской неврологической инвалидности; QoL, общее качество жизни; RSBQ, опросник для оценки поведения пациентов с синдромом Ретта; SC, скрининг; VCOM, Клинический рейтинг вербальной коммуникации

ФИГУРА 9

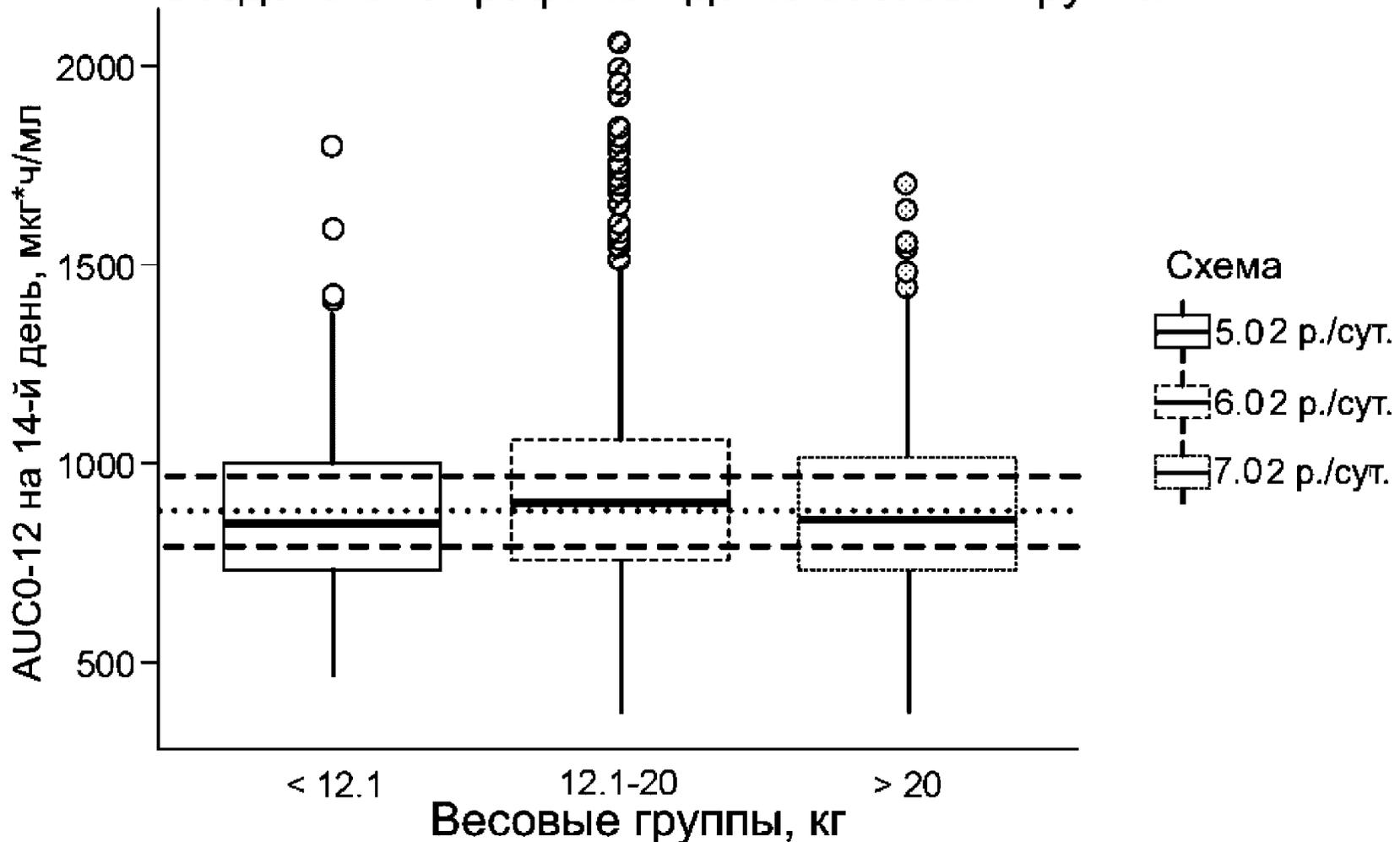


ФИГУРА 10



ФИГУРА 11

### Воздействие трофинетида по весовым группам



Все виртуальные субъекты (NHANES; n=4000) получали дозы согласно полосы массы тела

ФИГУРА 12