

(19)



**Евразийское
патентное
ведомство**

(11) **043233**(13) **B1**(12) **ОПИСАНИЕ ИЗОБРЕТЕНИЯ К ЕВРАЗИЙСКОМУ ПАТЕНТУ**

(45) Дата публикации и выдачи патента
2023.04.28

(21) Номер заявки
202091036

(22) Дата подачи заявки
2018.10.26

(51) Int. Cl. **C07K 16/18** (2006.01)
C07K 16/28 (2006.01)
C07K 16/40 (2006.01)
C07K 16/46 (2006.01)
A61P 7/00 (2006.01)

(54) ДОЗИРОВАНИЕ И ВВЕДЕНИЕ АНТИТЕЛ ПРОТИВ C5 ДЛЯ ЛЕЧЕНИЯ ПАЦИЕНТОВ С ПАРОКСИЗМАЛЬНОЙ НОЧНОЙ ГЕМОГЛОБИНУРИЕЙ (PNH) И АТИПИЧНЫМ ГЕМОЛИТИКО-УРЕМИЧЕСКИМ СИНДРОМОМ (aHUS)

(31) **62/577,244; 62/643,056; 62/643,608;**

62/662,503; 62/685,425; 62/685,505

(32) **2017.10.26; 2018.03.14; 2018.03.15;**
2018.04.25; 2018.06.15; 2018.06.15

(33) **US**

(43) **2020.08.10**

(86) **PCT/US2018/057760**

(87) **WO 2019/084438 2019.05.02**

(71)(73) Заявитель и патентовладелец:
**АЛЕКСИОН ФАРМАСЬЮТИКАЛЗ,
ИНК. (US)**

(72) Изобретатель:
**Пэйтон Лори, Роттингхаус Скотт Т.,
Прадхан Раджендра, Дамокош Эндрю,
Гао Сян (US)**

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

(56) **WO-A1-2017123636**
JONG-WOOK LEE ET AL.: "2428 Immediate, Complete, and Sustained Inhibition of C5 with ALXN1210 Reduces Complement-Mediated Hemolysis in Patients with Paroxysmal Nocturnal Hemoglobinuria (PNH): Interim Analysis of a Dose-Escalation Study", INTERNET CITATION, 4 December 2016 (2016-12-04), XP002768543, Retrieved from the Internet: URL:https://ash.confex.com/ash/2016/webprogram/Paper90053.html [retrieved on 2017-03-23], the whole document

ALEXANDER ROTH ET AL.: "Ravulizumab (ALXN1210) in patients with paroxysmal nocturnal hemoglobinuria: results of 2 phase 1b/2 studies", BLOOD ADV., vol. 2, no. 17, 11 September 2018 (2018-09-11), pages 2176-2185, XP055550301, the whole document

Lee Jong Wook ET AL.: "RESULTS FROM A PHASE 3, MULTICENTER, NONINFERIORITY STUDY OF RAVULIZUMAB (ALXN1210) VERSUS ECULIZUMAB IN ADULT PATIENTS WITH PAROXYSMAL NOCTURNAL HEMOGLOBINURIA (PNH) NAIVE TO COMPLEMENT INHIBITORS", 17 June 2018 (2018-06-17), XP055550310, Retrieved from the Internet: URL:https://learningcenter.ehaweb.org/eha/2018/stockholm/218885/jong.wook.lee.results.from.a.phase.3.multicenter.noninferiorty.study.of.html?f=media=1 [retrieved on 2019-01-31], the whole document

JONG WOOK LEE ET AL.: "Ravulizumab (ALXN1210) vs eculizumab in adult patients with PNH naive to complement inhibitors: the 301 study", BLOOD, 3 December 2018 (2018-12-03), XP055550304, ISSN: 0006-4971, DOI: 10.1182/blood-2018-09-876136, the whole document

EDWIN K.S. WONG ET AL.: "Anticomplement C5 therapy with eculizumab for the treatment of paroxysmal nocturnal hemoglobinuria and atypical hemolytic uremic syndrome", TRANSLATIONAL RESEARCH, vol. 165, no. 2, 17 June 2017 (2017-06-17), pages 306-320, XP055358380, NL ISSN: 1931-5244, DOI: 10.1016/j.trsl.2014.10.010, the whole document

(57) Изобретение относится к способам клинического лечения пароксизмальной ночной гемоглобинурии (PNH) и атипичного гемолитико-уремического синдрома (aHUS) с использованием антитела против C5 или его антигенсвязывающего фрагмента.

043233 B1

043233 B1

Перекрестная ссылка на родственные заявки

По заявке на настоящий патент испрашивается приоритет и преимущество предварительной заявки США No. 62/685505, поданной 15 июня 2018 г., предварительной заявки США No. 62/685425, поданной 15 июня 2018 г., предварительной заявки США No. 62/662503, поданной 25 апреля 2018 г., предварительной заявки США No. 62/643608, поданной 15 марта 2018 г., предварительной заявки США No. 62/643056, поданной 14 марта 2018 г., и Предварительной заявки США No. 62/577244, поданной 26 октября 2017 г. Полное содержание вышеупомянутых заявок приведено в настоящем описании в качестве ссылки.

Список последовательностей

Настоящее изобретение содержит список последовательностей, который подан в электронной форме в формате ASCII, и полное содержание которого, приведено в настоящем описании в качестве ссылки. Указанная копия в формате ASCII, созданная 25 октября 2018 г., названа AXJ-224PC_SL.txt и имеет размер 59066.

Уровень техники

Система комплемента действует в сочетании с другими иммунологическими системами организма для защиты против вторжения клеточных и вирусных патогенов. Существует по меньшей мере 25 белков комплемента, которые обнаружены как комплексный набор белков плазмы и мембранных кофакторов. Белки плазмы составляют приблизительно 10% глобулинов в сыворотке позвоночных. Компоненты комплемента осуществляют свои функции иммунной защиты посредством взаимодействия в сериях сложных, но точных событий ферментного расщепления и связывания с мембраной. Полученный каскад реакций комплемента приводит к получению продуктов с опсоническими, иммунорегуляторными и литическими функциями. Краткое обобщение видов биологической активности, ассоциированной с активацией комплемента представлено, например, в *The Merck Manual*, 16th Edition.

В то время как надлежащим образом функционирующая система комплемента обеспечивает надежную защиту против инфицирующих микроорганизмов, неадекватная регуляция или активация путей комплемента вовлечена в патогенез множества нарушений, включая пароксизмальную ночную гемоглобинурию (PNH) и атипичный гемолитико-уремический синдром (aHUS). PNH и aHUS, оба являются чрезвычайно редкими нарушениями, вызванными хронической неконтролируемой активацией комплемента. Возникшие в результате воспаление и повреждение клеток приводят к изнуряющим клиническим проявлениям этих заболеваний.

PNH представляет собой состояние, при котором неконтролируемая активность комплемента приводит к системным осложнениям, принципиально через внутрисосудистый гемолиз и активацию тромбоцитов (см. Socié G, et al., *French Society of Haematology. Lancet.* 1996;348(9027):573-577 и Brodsky, R., *Blood.* 2014;124(18):2804-2811). Персистирующий внутрисосудистый гемолиз могут запускать различные факторы стресса, такие как инфекция или физическое напряжение, и он приводит к сокращению гладких мышц (из-за свободного гемоглобина), хронической анемии и увеличенному риску тяжелой тромбоземболии. Тромбоземболия является наиболее распространенной причиной смертности у пациентов PNH, и легочная гипертензия и повреждение органов-мишеней: жизненно-важных органов, таких как печень, почки, мозг и кишечник, являются последствиями таких событий (Hillmen, P., et al, *Am. J. Hematol.* 2010;85(8):553-559). Из-за этих неблагоприятных патологических процессов, пациенты с PNH имеют пониженное качество жизни (QoL), которое может включать истощающую утомляемость, хроническую боль, плохой функциональный статус, затруднение дыхания, боли в области живота, эректильную дисфункцию, необходимость антикоагулянтной терапии, трансфузий крови и, в некоторых случаях, необходимость диализа (Weitz, IC., et al., *Thromb Res.* 2012;130(3):361-368).

Гемолитико-уремический синдром (HUS) характеризуется тромбоцитопенией, микроангиопатической гемолитической анемией и острой почечной недостаточностью. HUS классифицируют как один из двух типов: ассоциированный с диареей (D+ HUS; также обозначенный как ассоциированный с продуцирующей токсин шига *E. coli* (STEC)-HUS или типичный HUS) и не ассоциированный с диареей или атипичный HUS (aHUS). D+ HUS является наиболее распространенной формой, насчитывающей более 90% случаев, и вызван предшествующим заболеванием с участием продуцирующей шигаподобный токсин бактерии, например, *E. coli* O157:H7.

aHUS может являться генетическим, приобретенным или идиопатическим. Наследственные формы aHUS могут являться ассоциированными с мутациями в ряде компонентов комплемента, включая, например, фактор комплемента Н (CFH), мембранный кофакторный белок (MCP), фактор комплемента I (CFI), связывающий C4b белок (C4BP), фактор комплемента В (CFB) и компонент комплемента 3 (C3). См., например, Carpioli et al. (2006) *Blood* 108:1267-1279. Определенные мутации в гене, кодирующем CD55, хотя еще и не вовлечены в aHUS, ассоциированы с тяжестью aHUS. См., например, Esparza-Gordillo et al. (2005) *Hum Mol Genet* 14:703-712.

aHUS является редким и имеет частоту смертности вплоть до 25%. Множество пациентов с этим заболеванием могут сохранять постоянное неврологическое нарушение или повреждение почек, например, по меньшей мере 50% пациентов с aHUS подвержены прогрессированию до конечной стадии почечной недостаточности (ESRF). См., например, Kavanagh et al. (2006) *British Medical Bulletin* 77 и 78:5-

22. До недавнего времени, варианты лечения для пациентов с aHUS были ограничены и часто включали инфузию плазмы или плазмообмен. В некоторых случаях, пациентов с aHUS подвергают уни- или билатеральной нефрэктомии или трансплантации почки (см. Artz et al. (2003) *Transplantation* 76:821-826). Однако рецидив заболевания у подвергнутых лечению пациентов является распространенным.

Пациенты с PNH или aHUS подвержены существенному риску заболеваемости и смертности. Соответственно целью настоящего изобретения является предоставление улучшенных способов лечения пациентов с PNH или aHUS.

Сущность изобретения

Настоящее изобретение относится к композициям и способам для лечения PNH или aHUS у пациента-человека, включающим введение пациенту антитела против C5 или его антигенсвязывающего фрагмента, где антитело против C5 или его антигенсвязывающий фрагмент вводят (или предназначают для введения) в соответствии с конкретным клиническим режимом дозирования (т.е. при конкретном уровне дозы и в соответствии с конкретным расписанием дозирования).

Любое пригодное антитело против C5 или его антигенсвязывающий фрагмент можно использовать в способах, описанных в настоящем описании. Иллюстративное антитело против C5 представляет собой равулизумаб (также известный как Ultomiris™, ALXN1210 и антитело BNJ441), содержащий тяжелую и легкие цепи, имеющие последовательности, показанные в SEQ ID NO: 14 и 11 соответственно, или их антигенсвязывающие фрагменты и варианты. В других вариантах осуществления антитело содержит определяющие комплементарность области (CDR) или переменные области (VR) тяжелой и легкой цепи из равулизумаба. Соответственно, в одном варианте осуществления, антитело содержит домены CDR1, CDR2 и CDR3 переменной области тяжелой цепи (VH) из равулизумаба, имеющие последовательность, показанную в SEQ ID NO: 12, и домены CDR1, CDR2 и CDR3 переменной области легкой цепи (VL) из равулизумаба, имеющие последовательность, показанную в SEQ ID NO: 8. В другом варианте осуществления антитело содержит домены CDR1, CDR2 и CDR3 тяжелой цепи, имеющие последовательности, указанные в SEQ ID NO: 19, 18 и 3 соответственно, и последовательности CDR1, CDR2 и CDR3 легкой цепи, указанные в SEQ ID NO: 4, 5 и 6 соответственно. В другом варианте осуществления антитело содержит области VH и VL, имеющие аминокислотные последовательности, указанные в SEQ ID NO: 12 и SEQ ID NO: 8 соответственно. В другом варианте осуществления антитело содержит константную область тяжелой цепи, как указано в SEQ ID NO: 13.

В другом варианте осуществления антитело содержит вариант константной области Fc человека, который связывает неонатальный рецептор Fc человека (FcRn), где вариант CH3 константной области Fc человека содержит замены Met-429-Leu и Asn-435-Ser в остатках, соответствующих метионину 428 и аспарагину 434 нативной константной области Fc IgG человека, каждый согласно нумерации EU.

В другом варианте осуществления антитело содержит домены CDR1, CDR2 и CDR3 тяжелой цепи, имеющие последовательности, указанные в SEQ ID NO: 19, 18 и 3 соответственно, и последовательности CDR1, CDR2 и CDR3 легкой цепи, указанные в SEQ ID NO: 4, 5 и 6 соответственно, и вариант константной области Fc человека, который связывает неонатальный рецептор Fc человека (FcRn), где вариант CH3 константной области Fc человека содержит замены Met-429-Leu и Asn-435-Ser в остатках, соответствующих метионину 428 и аспарагину 434 нативной константной области Fc IgG человека, каждый согласно нумерации EU.

В другом варианте осуществления антитело связывает C5 человека при pH 7,4 и 25°C с константой аффинной диссоциации (K_D) лежащей в диапазоне $0,1 \text{ nM} \leq K_D \leq 1 \text{ nM}$. В другом варианте осуществления антитело связывает C5 человека при pH 6,0 и 25°C с $K_D \geq 10 \text{ nM}$. В другом варианте осуществления [$(K_D$ антитела или его антигенсвязывающего фрагмента для C5 человека при pH 6,0 и при 25°C)/(K_D антитела или его антигенсвязывающего фрагмента для C5 человека при pH 7,4 и при 25°C)] антитела составляет более 25.

Другое иллюстративное антитело против C5 представляет собой антитело 7086, описанное в патентах США No. 8241628 и 8883158. В одном варианте осуществления, антитело содержит CDR или переменные области тяжелой и легкой цепи из антитела 7086 (см. патенты США No. 8241628 и 8883158). В другом варианте осуществления антитело или его антигенсвязывающий фрагмент содержит домены CDR1, CDR2 и CDR3 тяжелой цепи, имеющие последовательности, указанные в SEQ ID NO: 21, 22 и 23 соответственно, и домены CDR1, CDR2 и CDR3 легкой цепи, имеющие последовательности, указанные в SEQ ID NO: 24, 25 и 26 соответственно. В другом варианте осуществления антитело или его антигенсвязывающий фрагмент содержит область VH из антитела 7086, имеющую последовательность, указанную в SEQ ID NO: 27, и область VL из антитела 7086, имеющую последовательность, указанную в SEQ ID NO: 28.

Другое иллюстративное антитело против C5 представляет собой антитело 8110, также описанное в патентах США No. 8241628 и 8883158. В одном варианте осуществления, антитело содержит CDR или переменные области тяжелой и легкой цепи из антитела 8110. В другом варианте осуществления антитело или его антигенсвязывающий фрагмент содержит домены CDR1, CDR2 и CDR3 тяжелой цепи, имеющие последовательности, указанные в SEQ ID NO: 29, 30 и 31 соответственно, и домены CDR1,

CDR2 и CDR3 легкой цепи, имеющие последовательности, указанные в SEQ ID NO: 32, 33 и 34 соответственно. В другом варианте осуществления антитело содержит область VH из антитела 8110, имеющую последовательность, указанную в SEQ ID NO: 35, и область VL из антитела 8110, имеющую последовательность, указанную в SEQ ID NO: 36.

Другое иллюстративное антитело против C5 представляет собой антитело 305LO5, описанное в US2016/0176954A1. В одном варианте осуществления, антитело содержит CDR или переменные области тяжелой и легкой цепи из антитела 305LO5. В другом варианте осуществления антитело или его антигенсвязывающий фрагмент содержит домены CDR1, CDR2 и CDR3 тяжелой цепи, имеющие последовательности, указанные в SEQ ID NO: 37, 38 и 39 соответственно, и домены CDR1, CDR2 и CDR3 легкой цепи, имеющие последовательности, указанные в SEQ ID NO: 40, 41 и 42 соответственно. В другом варианте осуществления антитело содержит область VH из антитела 305LO5, имеющую последовательность, указанную в SEQ ID NO: 43, и область VL из антитела 305LO5, имеющую последовательность, указанную в SEQ ID NO: 44.

Другое иллюстративное антитело против C5 представляет собой антитело SKY59, описанное в Fukuzawa T., et al., Rep. 2017 Apr 24;7(1):1080). В одном варианте осуществления, антитело содержит CDR или переменные области тяжелой и легкой цепи из антитела SKY59. В другом варианте осуществления антитело или его антигенсвязывающий фрагмент содержит тяжелую цепь, содержащую SEQ ID NO: 45, и легкую цепь, содержащую SEQ ID NO: 46.

Другое иллюстративное антитело против C5 представляет собой антитело REGN3918 (также известное как H4N12166PP), описанное в US 20170355757. В одном варианте осуществления, антитело содержит переменную область тяжелой цепи, содержащую SEQ ID NO: 47, и переменную область легкой цепи, содержащую SEQ ID NO: 48. В другом варианте осуществления антитело содержит тяжелую цепь, содержащую SEQ ID NO: 49, и легкую цепь, содержащую SEQ ID NO: 50.

В другом варианте осуществления антитело конкурирует за связывание и/или связывается с тем же самым эпитопом на C5, что и вышеупомянутые антитела (например, экулизумаб, равулизумаб, антитело 7086, антитело 8110, антитело 305LO5, антитело SKY59 или антитело REGN3918). В другом варианте осуществления антитело имеет по меньшей мере приблизительно 90% идентичность аминокислотной последовательности переменной области с вышеупомянутыми антителами (например, по меньшей мере приблизительно 90, 91, 92, 93, 94, 95, 96, 97, 98 или 99% идентичность переменной области).

В одном варианте осуществления, доза антитела против C5 или его антигенсвязывающего фрагмента основана на массе пациента. Например, в одном варианте осуществления, 2400 мг или 3000 мг антитела против C5 или его антигенсвязывающего фрагмента вводят пациенту массой ≥ 40 - < 60 кг. В другом варианте осуществления 2700 или 3300 мг антитела против C5 или его антигенсвязывающего фрагмента вводят пациенту массой ≥ 60 - < 100 кг. В другом варианте осуществления 3000 или 3600 мг антитела против C5 или его антигенсвязывающего фрагмента вводят пациенту массой ≥ 100 кг. В конкретных вариантах осуществления, режимы дозирования корректируют для обеспечения оптимального желательного ответа (например, эффективного ответа).

В другом варианте осуществления антитело против C5 или его антигенсвязывающий фрагмент вводят на протяжении одного или более циклов введения. В одном варианте осуществления, цикл введения составляет 26 недель. В одном варианте осуществления, антитело против C5 или его антигенсвязывающий фрагмент вводят один раз на сутки 1 цикла введения, один раз на сутки 15 цикла введения и каждые восемь недель после этого. В одном варианте осуществления, антитело против C5 или его антигенсвязывающий фрагмент вводят каждые восемь недель после цикла введения в течение периода расширения вплоть до двух лет (например, в дозе 3000, 3300 или 3600 мг).

В другом варианте осуществления антитело против C5 или его антигенсвязывающий фрагмент вводят на протяжении одного или более циклов введения. В одном варианте осуществления, цикл введения составляет 26 недель. В другом варианте осуществления лечение включает по меньшей мере 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10 или 11 циклов. В другом варианте осуществления лечение продолжают в течение продолжительности жизни пациента-человека.

В другом варианте осуществления настоящее изобретение относится к способу лечения пациента-человека с PNH или aHUS, включающему введение пациенту во время цикла введения эффективного количества антитела против C5 или его антигенсвязывающего фрагмента, содержащего последовательности CDR1, CDR2 и CDR3 тяжелой цепи, указанные в SEQ ID NO: 19, 18 и 3 соответственно, и последовательности CDR1, CDR2 и CDR3 легкой цепи, указанные в SEQ ID NO: 4, 5 и 6 соответственно, где антитело против C5 или его антигенсвязывающий фрагмент вводят:

(a) один раз на сутки 1 цикла введения в дозе: 2400 мг для пациента массой ≥ 40 - < 60 кг, 2700 мг для пациента массой ≥ 60 - < 100 кг или 3000 мг для пациента массой ≥ 100 кг; и

(b) на сутки 15 цикла введения и каждые восемь недель после этого в дозе 3000 мг для пациента массой ≥ 40 - < 60 кг, 3300 мг для пациента массой ≥ 60 - < 100 кг или 3600 мг для пациента массой ≥ 100 кг.

В другом варианте осуществления настоящее изобретение относится к способу лечения пациента-человека с PNH или aHUS, включающему введение пациенту во время цикла введения эффективного

количества антитела против C5 или его антигенсвязывающего фрагмента, содержащего последовательности CDR1, CDR2 и CDR3 тяжелой цепи, указанные в SEQ ID NO: 19, 18 и 3 соответственно, последовательности CDR1, CDR2 и CDR3 легкой цепи, указанные в SEQ ID NO: 4, 5 и 6 соответственно, и вариант константной области Fc человека, который связывает неонатальный рецептор Fc человека (FcRn), где вариант CH3 константной области Fc человека содержит замены Met-429-Leu и Asn-435-Ser в остатках, соответствующих метионину 428 и аспарагину 434 нативной константной области Fc IgG человека, каждый согласно нумерации EU, где антитело против C5 или его антигенсвязывающий фрагмент вводят:

(а) один раз на сутки 1 цикла введения в дозе: 2400 мг для пациента массой ≥ 40 - < 60 кг, 2700 мг для пациента массой ≥ 60 - < 100 кг или 3000 мг для пациента массой ≥ 100 кг; и

(б) на сутки 15 цикла введения и каждые восемь недель после этого в дозе 3000 мг для пациента массой ≥ 40 - < 60 кг, 3300 мг для пациента массой ≥ 60 - < 100 кг или 3600 мг для пациента массой ≥ 100 кг.

В другом варианте осуществления антитело против C5 или его антигенсвязывающий фрагмент вводят пациенту массой ≥ 40 - < 60 кг:

(а) один раз на сутки 1 цикла введения в дозе 2400 мг; и

(б) на сутки 15 цикла введения и каждые восемь недель после этого в дозе 3000 мг.

В другом варианте осуществления антитело против C5 или его антигенсвязывающий фрагмент вводят пациенту массой ≥ 60 - < 100 кг:

(а) один раз на сутки 1 цикла введения в дозе 2700 мг; и

(б) на сутки 15 цикла введения и каждые восемь недель после этого в дозе 3300 мг.

В другом варианте осуществления антитело против C5 или его антигенсвязывающий фрагмент вводят пациенту массой ≥ 100 кг:

(а) один раз на сутки 1 цикла введения в дозе 3000 мг; и

(б) на сутки 15 цикла введения и каждые восемь недель после этого в дозе 3600 мг.

В некоторых вариантах осуществления, пациента ранее не подвергали лечению с использованием ингибитора комплемента (например, пациент представляет собой пациента, наивного по отношению к лечению с использованием ингибитора комплемента).

В других вариантах осуществления пациента ранее подвергали лечению с использованием одного антитела против C5 или его антигенсвязывающего фрагмента, и переводят на другое антитело против C5 на протяжении курса лечения. Например, в конкретных вариантах осуществления, различные антитела против C5 вводят на протяжении курса лечения. В одном варианте осуществления, различные антитела против C5 вводят во время различных периодов лечения и расширения. Например, в одном варианте осуществления, пациента подвергают лечению с использованием экулизумаба во время периода лечения (например, в течение 26 недель), с последующим лечением с использованием другого антитела против C5 (например, равулизумаба, антитела 7086, антитела 8110, антитела 305LO5, антитела SKY59 или антитела REGN3918), например, во время периода расширения. В другом варианте осуществления экулизумаб вводят пациенту в дозе 600 мг на сутки 1, 8, 15 и 22 цикла введения во время фазы индукции, с последующей поддерживающей дозой 900 мг экулизумаба на сутки 19 цикла введения и каждые две недели после этого (например, в течение всего 26 недель), с последующим лечением с использованием равулизумаба в течение периода расширения вплоть до двух лет. В другом варианте осуществления пациента подвергают лечению с использованием равулизумаба (например, в течение 26 недель), с последующим лечением с использованием другого антитела против C5 (например, экулизумаба, антитела 7086, антитела 8110, антитела 305LO5, антитела SKY59 или антитела REGN3918), например, во время периода расширения.

Иллюстративные альтернативные антитела против C5 включают, но без ограничения, (i) ALXN1210, (ii) антитело или его антигенсвязывающий фрагмент, содержащие домены CDR1, CDR2 и CDR3 тяжелой цепи, содержащие SEQ ID NO: 21, 22 и 23 соответственно, и домены CDR1, CDR2 и CDR3 легкой цепи, содержащие SEQ ID NO: 24, 25 и 26 соответственно, (iii) антитело или его антигенсвязывающий фрагмент, содержащие переменную область тяжелой цепи, содержащую SEQ ID NO: 27, и переменную область легкой цепи, содержащую SEQ ID NO: 28, (iv) антитело или его антигенсвязывающий фрагмент, содержащие домены CDR1, CDR2 и CDR3 тяжелой цепи, содержащие SEQ ID NO: 29, 30 и 31 соответственно, и домены CDR1, CDR2 и CDR3 легкой цепи, содержащие SEQ ID NO: 32, 33 и 34 соответственно, (v) антитело или его антигенсвязывающий фрагмент, содержащие переменную область тяжелой цепи, содержащую SEQ ID NO: 35, и переменную область легкой цепи, содержащую SEQ ID NO: 36, (vi) антитело или его антигенсвязывающий фрагмент, содержащие домены CDR1, CDR2 и CDR3 тяжелой цепи, содержащие SEQ ID NO: 37, 38 и 39 соответственно, и домены CDR1, CDR2 и CDR3 легкой цепи, содержащие SEQ ID NO: 40, 41 и 42 соответственно, (vii) антитело или его антигенсвязывающий фрагмент, содержащие переменную область тяжелой цепи, содержащую SEQ ID NO: 43, и переменную область легкой цепи, содержащую SEQ ID NO: 44, (viii) антитело или его антигенсвязывающий фрагмент, содержащие тяжелую цепь, содержащую SEQ ID NO: 45, и легкую цепь, содержащую SEQ ID NO: 46, (ix) антитело или его антигенсвязывающий фрагмент, содержащие переменную область тяжелой цепи, содержащую SEQ ID NO: 47, и переменную область легкой цепи, содержащую

SEQ ID NO: 48, и (x) антитело или его антигенсвязывающий фрагмент, содержащие тяжелую цепь, содержащую SEQ ID NO: 49, и легкую цепь, содержащую SEQ ID NO: 50.

В некоторых вариантах осуществления, пациента ранее подвергали лечению в течение по меньшей мере 1 месяца, по меньшей мере 2 месяцев, по меньшей мере 3 месяцев, по меньшей мере 4 месяцев, по меньшей мере 5 месяцев, по меньшей мере 6 месяцев, по меньшей мере 7 месяцев, по меньшей мере 8 месяцев, по меньшей мере 9 месяцев, по меньшей мере 10 месяцев, по меньшей мере 11 месяцев, по меньшей мере 12 месяцев, по меньшей мере 18 месяцев или по меньшей мере 24 месяцев с использованием антитела против C5 или его антигенсвязывающего фрагмента, (например, экулизумаба) перед переводом на другое антитело против C5 или его антигенсвязывающий фрагмент (например, равулизумаб). В конкретном варианте осуществления, пациента ранее подвергали лечению в течение по меньшей мере 6 месяцев с использованием экулизумаба.

В другом варианте осуществления, где пациента (например, пациента с PNH или aHUS) подвергают лечению с использованием первого антитела против C5 и затем переводят на лечение с использованием второго отличного антитела против C5, особенно когда второе отличное антитело против C5 связывается с эпитопом на C5, отличным от эпитопа для первого антитела против C5, расписание введения принимает во внимание время полувыведения первого антитела против C5. Например, чтобы убедиться, что первое антитело против C5 выведено (например, "вымито") из организма пациента до введения второго (отличного) антитела против C5 (например, чтобы избежать проблем, ассоциированных с агрегацией, формированием иммунного комплекса и т.д.), время полувыведения первого антитела против C5 принимают во внимание. В одном варианте осуществления, второе (отличное) антитело против C5 не вводят, пока не истечет продолжительность времени, соответствующего 2, 2,5, 3, 3,5, 4, 4,5, 5, 5,5, 6, 6,5, 7 или 7,5-кратному времени полувыведения первого антитела против C5, после последнего введения первого антитела против C5.

В другом варианте осуществления пациента ранее подвергали лечению с использованием экулизумаба и затем переводят на лечение с использованием второго (отличного) антитела против C5 (например, равулизумаба, антитела 7086, антитела 8110, антитела 305LO5, антитела SKY59 или антитела REGN3918). В одном варианте осуществления, где экулизумаб представляет собой первое вводимое антитело, второе (отличное) антитело против C5 не вводят, например, пока не пройдет по меньшей мере 36, 45, 54, 63, 72, 81, 90, 99, 108, 117 или 126 суток после последнего введения экулизумаба.

В другом варианте осуществления пациента ранее подвергали лечению с использованием равулизумаба и затем переводят на лечение с использованием отличного антитела против C5 (например, экулизумаба, антитела 7086, антитела 8110, антитела 305LO5, антитела SKY59 или антитела REGN3918). В одном варианте осуществления, где равулизумаб представляет собой первое вводимое антитело, второе (отличное) антитело против C5 не вводят, например, пока не пройдет по меньшей мере 100, 125, 150, 175, 200, 225, 250, 275, 300, 325, 375 или 400 суток после последнего введения равулизумаба.

Дополнительно или альтернативно, используют способы для выведения или усиления выведения первого антитела против C5 перед переводом на лечение с использованием второго (отличного) антитела против C5. Иллюстративные способы включают, но без ограничения, плазмаферез или трансфузии крови. В другом варианте осуществления антитело против первого антитела против C5 (например, антитело против экулизумаба, антитело против равулизумаба, антитело против антитела 7086, антитело против антитела 8110, антитело против антитела 305LO5, антитело против антитела SKY59 или антитело против антитела REGN3918) вводят для выведения или усиления выведения первого антитела против C5 перед введением второго (отличного) антитела против C5.

В другом варианте осуществления антитело против C5 или его антигенсвязывающий фрагмент (например, ALXN1210) вводят пациенту, где цикл введения начинается через по меньшей мере приблизительно две недели, по меньшей мере приблизительно три недели, по меньшей мере приблизительно четыре недели, по меньшей мере приблизительно шесть недель, по меньшей мере приблизительно семь недель или по меньшей мере приблизительно восемь недель после последней введенной пациенту дозы экулизумаба. В другом варианте осуществления антитело против C5 или его антигенсвязывающий фрагмент (например, ALXN1210) вводят пациенту, где цикл введения начинается по меньшей мере через две недели после последней введенной пациенту дозы экулизумаба.

В некоторых вариантах осуществления, пациентов, подвергаемых лечению в соответствии со способами, описанными в настоящем описании, вакцинируют против менингококковых инфекций в пределах 3 лет до или во время начала лечения. В одном варианте осуществления, пациентов, подвергаемых лечению менее, чем через 2 недели после введения противоменингококковой вакцины, подвергают лечению также подходящими профилактическими антибиотиками до 2 недель после вакцинации. В другом варианте осуществления пациентов, подвергаемых лечению в соответствии со способами, описанными в настоящем описании, вакцинируют против менингококковых серотипов A, C, Y, W135 и/или B.

В другом аспекте, описанные режимы лечения являются достаточными для поддержания определенной минимальной концентрации в сыворотке антитела против C5 или его антигенсвязывающего фрагмента. Например, в одном варианте осуществления, лечение поддерживает минимальную концентрацию в сыворотке антитела против C5 или его антигенсвязывающего фрагмента 50, 55, 60, 65, 70, 75,

80, 85, 90, 95, 100, 105, 110, 115, 120, 125, 130, 135, 140, 145, 150, 155, 160, 165, 170, 175, 180, 185, 190, 200, 205, 210, 215, 220, 225, 230, 240, 245, 250, 255, 260, 265, 270, 280, 290, 300, 305, 310, 315, 320, 325, 330, 335, 340, 345, 350, 355, 360, 365, 370, 375, 380, 385, 390, 395 или 400 мкг/мл, или более. В одном варианте осуществления, лечение поддерживает минимальную концентрацию в сыворотке антитела против C5 или его антигенсвязывающего фрагмента 100 мкг/мл или более. В другом варианте осуществления лечение поддерживает минимальную концентрацию в сыворотке антитела против C5 или его антигенсвязывающего фрагмента 150 мкг/мл или более. В другом варианте осуществления лечение поддерживает минимальную концентрацию в сыворотке антитела против C5 или его антигенсвязывающего фрагмента 200 мкг/мл или более. В другом варианте осуществления лечение поддерживает минимальную концентрацию в сыворотке антитела против C5 или его антигенсвязывающего фрагмента 250 мкг/мл или более. В другом варианте осуществления лечение поддерживает минимальную концентрацию в сыворотке антитела против C5 или его антигенсвязывающего фрагмента 300 мкг/мл или более. В другом варианте осуществления лечение поддерживает минимальную концентрацию в сыворотке антитела против C5 или его антигенсвязывающего фрагмента между 100 и 200 мкг/мл. В другом варианте осуществления лечение поддерживает минимальную концентрацию в сыворотке антитела против C5 или его антигенсвязывающего фрагмента приблизительно 175 мкг/мл.

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

В другом варианте осуществления для получения эффективного ответа, антитело против C5 вводят пациенту в количестве и с частотой для поддержания минимальной концентрации свободного C5. Например, в одном варианте осуществления, антитело против C5 вводят пациенту в количестве и с частотой для поддержания концентрации свободного C5 0,2 мкг/мл, 0,3 мкг/мл, 0,4 мкг/мл, 0,5 мкг/мл или ниже. В другом варианте осуществления антитело против C5 вводят пациенту в количестве и с частотой для поддержания концентрации свободного C5 от 0,309 до 0,5 мкг/мл или ниже. В другом варианте осуществления лечение, описанное в настоящем описании, уменьшает концентрацию свободного C5 более чем на 99% на протяжении периода лечения. В другом варианте осуществления лечение уменьшает концентрацию свободного C5 более чем на 99,5% на протяжении периода лечения.

Антитела против C5 или их антигенсвязывающие фрагменты, можно вводить пациенту любыми способами. В одном варианте осуществления, антитела составляют для внутривенного введения.

Эффективность способов лечения, представленных в настоящем описании, можно оценивать с использованием любых подходящих способов. В одном варианте осуществления, для пациента с PNH, лечение оказывает по меньшей мере один терапевтический эффект выбранный из группы, состоящей из уменьшения или прекращения утомляемости, боли в области живота, диспноэ, дисфагии, боли в груди и эректильной дисфункции. В другом варианте осуществления для пациента с aHUS, лечение оказывает по меньшей мере один терапевтический эффект, выбранный из группы, состоящей из уменьшения или прекращения тяжелой гипертензии, протеинурии, уремии, летаргии/утомляемости, раздражительности, тромбоцитопении, микроангиопатической гемолитической анемии и нарушения функции почек (например, острой почечной недостаточности).

В других вариантах осуществления лечение приводит к ингибированию терминального комплекса комплемента.

В других вариантах осуществления лечение обеспечивает сдвиг по направлению к нормальным уровням связанного с гемолизом гематологического биомаркера, выбранного из группы, состоящей из свободного гемоглобина, гаптоглобина, количества ретикулоцитов, клона PNH эритроцитов (RBC) и D-димера. В другом варианте осуществления лечение приводит к увеличению стабилизации гемоглобина, по сравнению с исходной точкой для пациента до лечения.

В других вариантах осуществления лечение обеспечивает сдвиг по направлению к нормальным уровням ассоциированного с хроническим заболеванием биомаркера, выбранного из группы, состоящей из оцененной скорости клубочковой фильтрации (eGFR) и соотношения альбумин:креатинин в разовой порции мочи, и натрийуретического пептида головного мозга (BNP) в плазме.

В других вариантах осуществления лечение приводит к уменьшению необходимости трансфузий крови. В другом варианте осуществления лечение приводит к более 70% увеличению исключения трансфузий.

В других вариантах осуществления лечение приводит к уменьшению резкого гемолиза, по сравнению с лечением с использованием экулизумаба. В другом варианте осуществления лечение приводит к

исключению резкого гемолиза во время периода лечения. В другом варианте осуществления лечение приводит к уменьшению резкого гемолиза, по сравнению с исходным уровнем резкого гемолиза до лечения.

В других вариантах осуществления лечение приводит к уменьшению основных неблагоприятных сосудистых событий (MAVE).

В других вариантах осуществления лечение приводит к изменению, по сравнению с исходной точкой, качества жизни, как оценено посредством шкалы функциональной оценки терапии хронического заболевания (FACIT) - утомляемости, версии 4, и шкалы основного опросника-30 качества жизни Европейской организации по исследованиям и лечению злокачественных опухолей. В другом варианте осуществления лечение приводит к изменению, по сравнению с исходной точкой, качества жизни, оцененного посредством шкалы функциональной оценки терапии хронического заболевания (FACIT) утомляемости, версии 4, и шкалы основного опросника-30 качества жизни Европейской организации по исследованиям и лечению злокачественных опухолей, по меньшей мере на 7 пунктов, по сравнению с исходным баллом для пациентов без лечения.

В другом варианте осуществления лечение приводит к отсутствию изменения качества жизни (QoL), как оценено посредством шкалы функциональной оценки терапии хронического заболевания (FACIT) - утомляемости, версии 4, от исходной точки до суток 183. В другом варианте осуществления лечение приводит к увеличению качества жизни (QoL), оцененного посредством шкалы функциональной оценки терапии хронического заболевания (FACIT) - утомляемости, версии 4, от исходной точки до суток 183. В другом варианте осуществления лечение приводит к исключению трансфузий от исходной точки до суток 183. В другом варианте осуществления лечение приводит к исключению уменьшения на ≥ 2 г/дл уровня гемоглобина, по сравнению с исходным, в отсутствие трансфузии, от исходной точки до суток 183.

В других вариантах осуществления уровни лактатдегидрогеназы (LDH) используют для оценки способности к ответу на терапию (например, уменьшение гемолиза, как оценено по уровням лактатдегидрогеназы (LDH), является показателем улучшения по меньшей мере одного признака PNH). Например, в одном варианте осуществления, виды лечения, описанные в настоящем описании, приводят к нормализации уровней LDH. В другом варианте осуществления пациенты, подвергнутые лечению в соответствии с описанными способами, испытывают уменьшение уровней LDH до почти нормальных уровней или до уровней, в пределах 10% или в пределах 20%, превышающих уровень, рассматриваемый как нормальный уровень (например, в пределах 105-333 МЕ/л (международных единиц на литр)). В другом варианте осуществления уровни LDH у пациента являются нормализованными на протяжении поддерживающего периода лечения. В другом варианте осуществления уровни LDH у подвергнутого лечению пациента являются нормализованными в течение по меньшей мере 95% времени на протяжении поддерживающего периода лечения. В другом варианте осуществления уровни LDH у подвергнутого лечению пациента являются нормализованными в течение по меньшей мере 90%, 85% или 80% времени на протяжении поддерживающего периода лечения. В одном варианте осуществления, уровни LDH у пациента в $\geq 1,5$ раза превышают верхний предел нормы ($LDH \geq 1,5 \times ULN$) до начала лечения. В другом варианте осуществления лечение приводит к нормализации уровней LDH по меньшей мере на сутки 24 лечения. В одном варианте осуществления, пациенты, подвергнутые лечению в соответствии с описанными способами, испытывают уменьшение уровней LDH до уровней в пределах нормальных уровней или до уровней, в пределах 10, 20, 30, 40 или в пределах 50% ниже уровня, рассматриваемого как верхний предел нормального уровня (например, в пределах 105-333 МЕ/л (международных единиц на литр)). В одном варианте осуществления, уровни LDH у пациента в $\geq 1,5$ раза превышают верхний предел нормы ($LDH \geq 1,5 \times ULN$) до начала лечения. В одном варианте осуществления, лечение приводит к уровням LDH, меньшим, чем $2 \times$ верхний предел нормы (ULN).

В другом аспекте настоящее изобретение относится к антителу против C5 или его антигенсвязывающему фрагменту, содержащему домены CDR1, CDR2 и CDR3 варибельной области тяжелой цепи, имеющей последовательность, указанную в SEQ ID NO: 12, и домены CDR1, CDR2 и CDR3 варибельной области легкой цепи, имеющей последовательность, указанную в SEQ ID NO: 8, для введения пациенту, имеющему PNH или aHUS:

(a) один раз на сутки 1 цикла введения в дозе: 2400 мг для пациента массой ≥ 40 - < 60 кг, 2700 мг для пациента массой ≥ 60 - < 100 кг или 3000 мг для пациента массой ≥ 100 кг; и

(b) на сутки 15 цикла введения и каждые восемь недель после этого в дозе 3000 мг для пациента массой ≥ 40 - < 60 кг, 3300 мг для пациента массой ≥ 60 - < 100 кг или 3600 мг для пациента массой ≥ 100 кг.

В одном варианте осуществления, определяют, что антитело является безопасным, переносимым и достаточно неиммуногенным после множества IV доз для использования для пациентов с PNH и aHUS.

Кроме того, настоящее изобретение относится к наборам, включающим фармацевтическую композицию, содержащую антитело против C5 или его антигенсвязывающий фрагмент, такое как антитело равулизумаб, и фармацевтически приемлемый носитель, в терапевтически эффективном количестве, адаптированном для использования в способах, описанных в настоящем описании. В одном варианте

осуществления, набор содержит:

(а) дозу антитела против C5 или его антигенсвязывающего фрагмента, содержащего домены CDR1, CDR2 и CDR3 варибельной области тяжелой цепи, имеющей последовательность, указанную в SEQ ID NO: 12, и домены CDR1, CDR2 и CDR3 варибельной области легкой цепи, имеющей последовательность, указанную в SEQ ID NO: 8; и

(b) инструкции для использования антитела против C5 или его антигенсвязывающего фрагмента в способах, описанных в настоящем описании.

В одном варианте осуществления, 2400 мг или 3000 мг антитела против C5 или его антигенсвязывающего фрагмента вводят пациенту массой ≥ 40 - < 60 кг. В другом варианте осуществления 2700 мг или 3300 мг антитела против C5 или его антигенсвязывающего фрагмента вводят пациенту массой ≥ 60 - < 100 кг. В другом варианте осуществления 3000 мг или 3600 мг антитела против C5 или его антигенсвязывающего фрагмента вводят пациенту массой ≥ 100 кг.

В другом аспекте, настоящее изобретение относится к способам лечения пациента-человека, имеющего ассоциированное с комплементом нарушение. В одном варианте осуществления, способ включает лечение пациента-человека, имеющего ассоциированное с комплементом нарушение, которого подвергали лечению с использованием экулизумаба, где способ включает прекращение лечения с использованием экулизумаба и перевод пациента на лечение с использованием отличного ингибитора комплемента. В другом варианте осуществления способ включает лечение пациента-человека, имеющего ассоциированное с комплементом нарушение, которого подвергали лечению с использованием равулизумаба, где способ включает прекращение лечения с использованием равулизумаба и перевод пациента на лечение с использованием отличного ингибитора комплемента. В одном варианте осуществления отличный ингибитор комплемента выбран из группы, состоящей из: малой молекулы, полипептида, аналога полипептида, пептидомиметика, миРНК или аптамера. В другом варианте осуществления отличный ингибитор комплемента ингибирует один или более из компонентов комплемента C1, C2, C3, C4, C5, C6, C7, C8, C9, фактора D, фактора В, пропердина, MBL, MASP-1, MASP-2 или их биологически активных фрагментов. В другом варианте осуществления отличный ингибитор комплемента представляет собой отличное антитело против C5 (например, равулизумаб, антитело 7086, антитело 8110, антитело 305LO5, антитело SKY59 или антитело REGN3918).

Иллюстративные ассоциированные с комплементом состояния, которые можно лечить в соответствии со способами, описанными в настоящем описании, включают, но без ограничения, ревматоидный артрит, синдром антифосфолипидных антител, волчаночный нефрит, ишемически-реперфузионное повреждение, атипичный гемолитико-уремический синдром (aHUS), типичный гемолитико-уремический синдром, пароксизмальную ночную гемоглобинурию (PNH), болезнь плотного осадка, оптиконевромиелит, мультифокальную моторную нейропатию, рассеянный склероз, дегенерацию желтого пятна, синдром HELLP, спонтанную потерю плода, тромботическую тромбоцитопеническую пурпуру, слабоиммунный васкулит, буллезный эпидермоз, рецидивирующую потерю плода, травматическое повреждение головного мозга, миокардит, цереброваскулярное нарушение, нарушение периферических кровеносных сосудов, реноваскулярное нарушение, нарушение мезентериальных/энтеральных сосудов, васкулит, пурпуру Шенлейна-Геноха, нефрит, ассоциированный с системной красной волчанкой васкулит, ассоциированный с ревматоидным артритом васкулит, ассоциированный с иммунными комплексами васкулит, болезнь Такаясу, дилатационную кардиомиопатию, диабетическую ангиопатию, болезнь Кавасаки, венозную газовую эмболию, рестеноз после стентирования, ротационную атерэктомия, чрескожную транслюминальную коронарную ангиопластику, миастению, болезнь холодовой агглютинации, дерматомиозит, пароксизмальную холодovou гемоглобинурию, синдром антифосфолипидных антител, болезнь Грэйвса, атеросклероз, болезнь Альцгеймера, системный воспалительный ответ, сепсис, септический шок, повреждение спинного мозга, гломерулонефрит, отторжение трансплантата, тиреоидит Хашимото, диабет типа I, псориаз, пемфигус, аутоиммунную гемолитическую анемию, идиопатическую тромбоцитопеническую пурпуру, синдром Гудпасчера, болезнь Дегоса и катастрофический синдром антифосфолипидных антител. В одном варианте осуществления, ассоциированное с комплементом состояние представляет собой PNH. В другом варианте осуществления ассоциированное с комплементом состояние представляет собой aHUS.

Краткое описание чертежей

Фиг. 1 представляет собой схематическое изображение дизайна клинических исследований ALXN1210-PNH-301 фазы III для пациентов с PNH, наивных по отношению к лечению с использованием ингибитора комплемента.

Фиг. 2 представляет собой схему, показывающую распределение пациентов в ALXN1210-PNH-301 фазы III.

Фиг. 3 представляет собой схему, показывающую исходные характеристики и демографические данные пациентов в клинических исследованиях ALXN1210-PNH-301 фазы III.

Фиг. 4 представляет собой графическую схему, показывающую ключевые результаты эффективности для двух совместных первичных конечных точек.

Фиг. 5 является графическим представлением ключевых вторичных конечных точек, показывающим, что все конечные точки показывают преимущество равулизумаба (ALXN1210) и превосходят пределы не меньшей эффективности, показанные красными треугольниками на графике.

Фиг. 6 является табличным представлением ключевых результатов как для первичных, так и для вторичных конечных точек.

На фиг. 7 показаны результаты множества анализов чувствительности результатов эффективности.

Фиг. 8 представляет собой графическую схему, показывающую возможность для подгруппы получить преимущество от равулизумаба (ALXN1210), по сравнению с экулизумабом.

Фиг. 9 является графическим представлением уровней LDH с течением времени для пациентов, подвергнутых лечению с использованием либо равулизумаба (ALXN1210), либо экулизумаба.

Фиг. 10 является графическим представлением времени до достижения нормализации LDH (LDH-N) для пациентов, подвергнутых лечению с использованием либо равулизумаба (ALXN1210), либо экулизумаба.

Фиг. 11 является графическим представлением процента пациентов, достигших нормализованного уровня LDH с использованием равулизумаба (ALXN1210) или экулизумаба в различных временных точках от суток 8 до суток 183.

Фиг. 12 является графическим представлением процента пациентов с улучшением на 10 пунктов от исходного балла, при осмотре (полная популяция для анализа), по подшкале общего состояния здоровья основного опросника-30 качества жизни Европейской организации по исследованиям и лечению злокачественных опухолей.

Фиг. 13 является графическим представлением процента пациентов с улучшением на 10 пунктов от исходного балла, при осмотре (полная популяция для анализа), по подшкале функционального статуса основного опросника-30 качества жизни Европейской организации по исследованиям и лечению злокачественных опухолей.

Фиг. 14 является графическим представлением процента пациентов с улучшением на 10 пунктов от исходного балла, при осмотре (полная популяция для анализа), по подшкале утомляемости основного опросника-30 качества жизни Европейской организации по исследованиям и лечению злокачественных опухолей.

Фиг. 15 является табличным представлением ключевых результатов безопасности в клинических исследованиях ALXN1210-PNH-301 фазы III.

Фиг. 16 является табличным представлением наиболее распространенных вызванных лечением неблагоприятных событий (TEAE) в клинических исследованиях ALXN1210-PNH-301 фазы III.

Фиг. 17 является табличным представлением вызванных лечением серьезных неблагоприятных событий (TESAE) в клинических исследованиях ALXN1210-PNH-301 фазы III.

Фиг. 18 является табличным представлением представляющих особый интерес вызванных лечением неблагоприятных событий (TEAE) в клинических исследованиях ALXN1210-PNH-301 фазы III.

Фиг. 19 является табличным представлением результатов соблюдения пациентами режима введения лекарственного средства в клинических исследованиях ALXN1210-PNH-301 фазы III.

Фиг. 20 является графическим представлением фармакокинетики (PK) равулизумаба (ALXN1210) и экулизумаба, показывающим концентрацию в сыворотке каждого лекарственного средства с течением времени (линейная шкала).

Фиг. 21 является графическим представлением фармакокинетики (PK) равулизумаба (ALXN1210) и экулизумаба, показывающим концентрацию в сыворотке каждого лекарственного средства с течением времени (полулогарифмическая шкала).

Фиг. 22 является графическим представлением фармакодинамики (PD) равулизумаба (ALXN1210) и экулизумаба, показывающим среднюю концентрацию C₅ в присутствии каждого лекарственного средства с течением времени.

Фиг. 23 является графическим представлением фармакодинамики (PD) равулизумаба (ALXN1210) и экулизумаба, показывающим средний (\pm 95% CI) процент изменения от исходной для общей концентрации сывороточного C₅ в присутствии каждого лекарственного средства с течением времени.

Фиг. 24 представляет собой схематическое изображение дизайна для клинического протокола ALXN1210 aHUS 311.

Фиг. 25 представляет собой схематическое изображение дизайна клинического исследования ALXN1210-PNH-302 фазы III у пациентов с PNH, которых подвергали лечению с использованием экулизумаба в течение по меньшей мере последних шести (6) месяцев, где ингибитор комплемента, отличный от экулизумаба, вводят пациентам.

Фиг. 26 представляет собой схему, показывающую расписание дозирования для пациентов в клиническом исследовании ALXN1210-PNH-302 фазы III, включая фактические сутки инфузии.

Фиг. 27 представляет собой схему, показывающую распределение пациентов, зарегистрированных в клиническом исследовании ALXN1210-PNH-302 фазы III.

Фиг. 28 представляет собой схему, показывающую исходные характеристики и демографические данные пациентов, зарегистрированных в клиническом исследовании ALXN1210-PNH-302 фазы III.

Фиг. 29 представляет собой схему, показывающую исходные характеристики заболевания пациентов, зарегистрированных в клиническом исследовании ALXN1210-PNH-302 фазы III.

Фиг. 30 представляет собой графическую схему, показывающую ключевые результаты эффективности для первичных и вторичных конечных точек из клинического исследования ALXN1210-PNH-302 фазы III.

Фиг. 31 является табличным представлением ключевых результатов эффективности как для первичных, так и для вторичных конечных точек из клинического исследования ALXN1210-PNH-302 фазы III.

На фиг. 32 показаны результаты множества анализов чувствительности результатов эффективности для первичной конечной точки из клинического исследования ALXN1210-PNH-302 фазы III.

Фиг. 33 является графическим представлением, показывающим результаты эффективности для подгрупп для первичной конечной точки из клинического исследования ALXN1210-PNH-302 фазы III.

Фиг. 34 является графическим представлением средних уровней LDH с течением времени для пациентов, зарегистрированных в клиническом исследовании ALXN1210-PNH-302 фазы III.

Фиг. 35 является графическим представлением процента пациентов, достигших нормализованного уровня LDH в ходе клинических исследований ALXN1210-PNH-302 фазы III.

Фиг. 36 является графическим представлением среднего изменения, по сравнению с исходным, качества жизни с течением времени для пациентов, зарегистрированных в клиническом исследовании ALXN1210-PNH-302 фазы III, как оценено с использованием шкалы функциональной оценки терапии хронического заболевания (FACIT) - утомляемости.

Фиг. 37 является графическим представлением среднего значения качества жизни с течением времени для пациентов, зарегистрированных в клиническом исследовании ALXN1210-PNH-302 фазы III, как оценено с использованием шкалы функциональной оценки терапии хронического заболевания (FACIT) - утомляемости.

Фиг. 38 является табличным представлением ключевых результатов безопасности из клинического исследования ALXN1210-PNH-302 фазы III.

Фиг. 39 является табличным представлением вызванных лечением серьезных неблагоприятных событий (TESAE) из клинического исследования ALXN1210-PNH-302 фазы III.

Фиг. 40 является табличным представлением наиболее распространенных вызванных лечением неблагоприятных событий (TEAE) из клинического исследования ALXN1210-PNH-302 фазы III.

Фиг. 41 является табличным представлением инфекций верхних дыхательных путей (URTI) из клинического исследования ALXN1210-PNH-302 фазы III, как определено посредством стандартного опросника MedDRA (SMQ).

Фиг. 42 является табличным представлением представляющих особый интерес вызванных лечением неблагоприятных событий (TEAESI) из клинического исследования ALXN1210-PNH-302 фазы III.

Фиг. 43 является табличным представлением результатов соблюдения пациентами режима введения лекарственного средства из клинического исследования ALXN1210-PNH-302 фазы III.

Фиг. 44 является графическим представлением фармакокинетики (PK) ALXN1210 и экулизумаба, показывающим концентрацию в сыворотке каждого лекарственного средства с течением времени.

Фиг. 45 является графическим представлением фармакодинамики (PD) ALXN1210 и экулизумаба, показывающим среднюю концентрацию C5 в присутствии каждого лекарственного средства с течением времени.

Фиг. 46 является графическим представлением для ALXN1210 и экулизумаба, показывающим среднее (\pm 95% CI) изменение, по сравнению с исходным, для общей концентрации сывороточного C5 в присутствии каждого лекарственного средства с течением времени.

Подробное описание

I. Антитела против C5.

Антитела против C5, описанные в настоящем описании, связывают компонент комплемента C5 (например, C5 человека) и ингибируют расщепление C5 на фрагменты C5a и C5b. Как описано выше, такие антитела имеют также, например, улучшенные фармакокинетические свойства, по сравнению с другими антителами против C5 (например, экулизумабом), используемыми для терапевтических целей.

Термин "антитело" описывает полипептиды, содержащие по меньшей мере один происходящий из антитела антигенсвязывающий участок (например, область VH/VL или Fv, или CDR). Антитела включают известные формы антител. Например, антитело может представлять собой человеческое антитело, гуманизированное антитело, биспецифическое антитело или химерное антитело. Антитело также может представлять собой Fab, Fab₂, ScFv, SMIP, Affibody®, нанотело или доменное антитело. Антитело может также принадлежать к любому из следующих изотипов: IgG1, IgG2, IgG3, IgG4, IgM, IgA1, IgA2, IgAsec, IgD и IgE. Антитело может представлять собой природное антитело или может представлять собой антитело, которое было изменено (например, посредством мутации, делеции, замены, конъюгации с не относящейся к антителу группой). Например, антитело может включать один или более вариантов аминокислот (по сравнению с природным антителом), которые изменяют свойство (например, функциональное

свойство) антитела. Например, в данной области известно множество таких изменений, влияющих, например, на время полувыведения, эффекторную функцию и/или иммунные ответы пациента на антитело. Термин антитело включает также искусственные или сконструированные полипептидные конструкции, содержащие по меньшей мере один происходящий из антитела антигенсвязывающий участок.

Антитела против C5 (или происходящие из них домены VH/VL), пригодные для использования по изобретению, можно получать с использованием способов, хорошо известных в данной области. Альтернативно, можно использовать известные в данной области антитела против C5. Можно использовать также антитела, конкурирующие с любым из этих известных в данной области антител за связывание с C5.

Экулизумаб (также известный как Soliris®) представляет собой антитело против C5, содержащее домены CDR1, CDR2 и CDR3 тяжелой цепи, имеющие последовательности, указанные в SEQ ID NO: 1, 2 и 3 соответственно, и домены CDR1, CDR2 и CDR3 легкой цепи, имеющие последовательности, указанные в SEQ ID NO: 4, 5 и 6 соответственно.

Экулизумаб содержит переменную область тяжелой цепи, имеющую аминокислотную последовательность, указанную в SEQ ID NO: 7, и переменную область легкой цепи, имеющую аминокислотную последовательность, указанную в SEQ ID NO: 8. Переменные области экулизумаба описаны в PCT/US1995/005688 и патенте США No.:6355245, полное объяснение содержания которого приведено в настоящем описании в качестве ссылки. Экулизумаб содержит тяжелую цепь, содержащую аминокислотную последовательность, указанную в SEQ ID NO: 10 и легкую цепь, имеющую аминокислотную последовательность, указанную в SEQ ID NO: 11. Полноразмерные тяжелые и легкие цепи экулизумаба описаны в PCT/US2007/006606, полное объяснение содержания которого приведено в настоящем описании в качестве ссылки.

Иллюстративным антителом против C5 является равулизумаб, содержащий тяжелую и легкую цепи, имеющие последовательности, показанные в SEQ ID NO: 14 и 11 соответственно, или их антигенсвязывающие фрагменты и варианты. Равулизумаб (также известный как Ultomiris™, BNJ441 и ALXN1210) описан в PCT/US2015/019225 и патенте США No.: 9079949, объяснение или содержание которых приведено в настоящем описании в качестве ссылки. Термины равулизумаб, BNJ441 и ALXN1210 могут быть использованы взаимозаменяемо на протяжении этого описания, но все относятся к одному и тому же антителу. Равулизумаб избирательно связывает белок C5 комплемента человека, ингибируя его расщепление до C5a и C5b в ходе активации комплемента. Это ингибирование предотвращает высвобождение медиатора воспаления C5a и формирование цитолитического порообразующего мембраноатакующего комплекса C5b-9, в то же время сохраняя проксимальные или ранние компоненты активации комплемента (например, C3 и C3b), необходимые для опсонизации микроорганизмов и выведения иммунных комплексов.

В других вариантах осуществления антитело содержит CDR или переменные области тяжелой и легкой цепи из равулизумаба. Например, в одном варианте осуществления, антитело содержит домены CDR1, CDR2 и CDR3 области VH из равулизумаба, имеющей последовательность, указанную в SEQ ID NO: 12, и домены CDR1, CDR2 и CDR3 области VL из равулизумаба, имеющей последовательность, указанную в SEQ ID NO: 8. В другом варианте осуществления антитело содержит домены CDR1, CDR2 и CDR3 тяжелой цепи, имеющие последовательности, указанные в SEQ ID NO: 19, 18 и 3 соответственно, и домены CDR1, CDR2 и CDR3 легкой цепи, имеющие последовательности, указанные в SEQ ID NO: 4, 5 и 6 соответственно. В другом варианте осуществления антитело содержит области VH и VL, имеющие аминокислотные последовательности, указанные в SEQ ID NO: 12 и SEQ ID NO: 8 соответственно.

Другим иллюстративным антителом против C5 является антитело BNJ421 содержащее тяжелую и легкую цепи, имеющие последовательности, показанные в SEQ ID NO: 20 и 11 соответственно, или их антигенсвязывающие фрагменты и варианты. BNJ421 (также известный как ALXN1211) описан в PCT/US2015/019225 и патенте США No.9079949, объяснение или содержание которых приведено в настоящем описании в качестве ссылки.

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

Точные границы CDR определены по-разному, в соответствии с различными способами. В некоторых вариантах осуществления, положения CDR или каркасных областей внутри переменного домена легкой или тяжелой цепи могут являться такими, как определено в Kabat et al. [(1991) "Sequences of Proteins of Immunological Interest". NIH Publication No. 91-3242, U.S. Department of Health and Human Services, Bethesda, MD]. В таких случаях, CDR могут быть обозначены как "CDR по Kabat" (например,

"LCDR2 по Kabat" или "HCDR1 по Kabat"). В некоторых вариантах осуществления, положения CDR варибельной области легкой или тяжелой цепи могут являться такими, как определено в Chothia et al. (1989) Nature 342:877-883. Соответственно, эти области могут быть обозначены как "CDR по Chothia" (например, "LCDR2 по Chothia" или "HCDR3 по Chothia"). В некоторых вариантах осуществления, положения CDR варибельных областей легкой и тяжелой цепи могут являться такими, как определено по комбинированному определению Kabat-Chothia. В таких вариантах осуществления, эти области могут быть обозначены как "CDR по комбинированному определению Kabat-Chothia". В Thomas et al. [(1996) Mol Immunol 33(17/18):1389-1401] приведены примеры идентификации границ CDR, в соответствии с определениями по Kabat и Chothia.

В другом варианте осуществления антитело содержит области VH и VL, имеющие аминокислотные последовательности, указанные в SEQ ID NO: 12 и SEQ ID NO: 8 соответственно. В другом варианте осуществления антитело содержит константную область тяжелой цепи, как указано в SEQ ID NO: 13. В другом варианте осуществления антитело содержит полипептид тяжелой цепи, как указано в SEQ ID NO: 14, и полипептид легкой цепи, как указано в SEQ ID NO: 11. В другом варианте осуществления антитело содержит вариант константной области Fc человека, который связывает неонатальный рецептор Fc человека (FcRn), где вариант CH3 константной области Fc человека содержит замены Met-429-Leu и Asn-435-Ser в остатках, соответствующих метионину 428 и аспарагину 434 нативной константной области Fc IgG человека, каждый согласно нумерации EU.

В другом варианте осуществления антитело содержит домены CDR1, CDR2 и CDR3 тяжелой цепи, имеющие последовательности, указанные в SEQ ID NO: 19, 18 и 3 соответственно, и последовательности CDR1, CDR2 и CDR3 легкой цепи, указанные в SEQ ID NO: 4, 5 и 6 соответственно, и вариант константной области Fc человека, который связывает неонатальный рецептор Fc человека (FcRn), где вариант CH3 константной области Fc человека содержит замены Met-429-Leu и Asn-435-Ser в остатках, соответствующих метионину 428 и аспарагину 434 нативной константной области Fc IgG человека, каждый согласно нумерации EU.

В других вариантах осуществления антитело против C5, описанное в настоящем описании, содержит CDR1 тяжелой цепи, содержащую или состоящую из следующей аминокислотной последовательности: GНIFSNYWIQ (SEQ ID NO: 19). В другом варианте осуществления антитело против C5, описанное в настоящем описании, содержит CDR2 тяжелой цепи, содержащую или состоящую из следующей аминокислотной последовательности: EILPGSGНTEYTFKD (SEQ ID NO: 18).

В другом варианте осуществления антитело связывает C5 человека при pH 7,4 и 25°C с константой аффинной диссоциации (K_D) лежащей в диапазоне $0,1 \text{ нМ} \leq K_D \leq 1 \text{ нМ}$. В другом варианте осуществления антитело связывает C5 человека при pH 6,0 и 25°C с $K_D \geq 10 \text{ нМ}$. В другом варианте осуществления [$(K_D$ антитела или его антигенсвязывающего фрагмента для C5 человека при pH 6,0 и при 25°C)/(K_D антитела или его антигенсвязывающего фрагмента для C5 человека при pH 7,4 и при 25°C)] антитела составляет более 25.

Другим иллюстративным антителом против C5 является антитело 7086, описанное в патентах США No. 8241628 и 8883158. В одном варианте осуществления, антитело содержит CDR или варибельные области тяжелой и легкой цепи из антитела 7086 (см. патенты США No. 8241628 и 8883158). В другом варианте осуществления антитело или его антигенсвязывающий фрагмент содержит домены CDR1, CDR2 и CDR3 тяжелой цепи, имеющие последовательности, указанные в SEQ ID NO: 21, 22 и 23 соответственно, и домены CDR1, CDR2 и CDR3 легкой цепи, имеющие последовательности, указанные в SEQ ID NO: 24, 25 и 26 соответственно. В другом варианте осуществления антитело или его антигенсвязывающий фрагмент содержит область VH из антитела 7086, имеющую последовательность, указанную в SEQ ID NO: 27, и область VL из антитела 7086, имеющую последовательность, указанную в SEQ ID NO: 28.

Другим иллюстративным антителом против C5 является также антитело 8110, описанное в патентах США No. 8241628 и 8883158. В одном варианте осуществления, антитело содержит CDR или варибельные области тяжелой и легкой цепи из антитела 8110. В другом варианте осуществления антитело или его антигенсвязывающий фрагмент содержит домены CDR1, CDR2 и CDR3 тяжелой цепи, имеющие последовательности, указанные в SEQ ID NO: 29, 30 и 31 соответственно, и домены CDR1, CDR2 и CDR3 легкой цепи, имеющие последовательности, указанные в SEQ ID NO: 32, 33 и 34 соответственно. В другом варианте осуществления антитело содержит область VH из антитела 8110, имеющую последовательность, указанную в SEQ ID NO: 35, и область VL из антитела 8110, имеющую последовательность, указанную в SEQ ID NO: 36.

Другим иллюстративным антителом против C5 является антитело 305LO5, описанное в US 2016/0176954 A1. В одном варианте осуществления, антитело содержит CDR или варибельные области тяжелой и легкой цепи из антитела 305LO5. В другом варианте осуществления антитело или его антигенсвязывающий фрагмент содержит домены CDR1, CDR2 и CDR3 тяжелой цепи, имеющие последовательности, указанные в SEQ ID NO: 37, 38 и 39 соответственно, и домены CDR1, CDR2 и CDR3 легкой цепи, имеющие последовательности, указанные в SEQ ID NO: 40, 41 и 42 соответственно. В другом ва-

рианте осуществления антитело содержит область VH из антитела 305LO5, имеющую последовательность, указанную в SEQ ID NO: 43, и область VL из антитела 305LO5, имеющую последовательность, указанную в SEQ ID NO: 44.

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

Другим иллюстративным антителом против C5 является антитело REGN3918 (также известное как H4N12166PP), описанное в US 20170355757. В одном варианте осуществления, антитело содержит переменную область тяжелой цепи, содержащую SEQ ID NO: 47, и переменную область легкой цепи, содержащую SEQ ID NO: 48. В другом варианте осуществления антитело содержит тяжелую цепь, содержащую SEQ ID NO: 49, и легкую цепь, содержащую SEQ ID NO: 50.

В другом варианте осуществления антитело конкурирует за связывание и/или связывается с тем же самым эпитопом на C5, что и вышеупомянутые антитела (например, экулизумаб, равулизумаб, антитело 7086, антитело 8110, антитело 305LO5, антитело SKY59 или антитело REGN3918). В другом варианте осуществления антитело имеет по меньшей мере приблизительно 90% идентичность аминокислотной последовательности переменной области с вышеупомянутыми антителами (например, по меньшей мере приблизительно 90, 91, 92, 93, 94, 95, 96, 97, 98 или 99% идентичность переменной области).

Антитело против C5, описанное в настоящем описании, может, в некоторых вариантах осуществления, содержать вариант константной области Fc человека, который связывает неонатальный рецептор Fc человека (FcRn) с большей аффинностью, чем нативная константная область Fc человека, из которой происходит вариант константной области Fc человека. Например, константная область Fc может содержать одну или более (например, две, три, четыре, пять, шесть, семь или восемь, или более) аминокислотных замен, относительно нативной константной области Fc человека, из которой происходит вариант константной области Fc человека. Замены могут увеличивать аффинность связывания антитела IgG, содержащего вариант константной области Fc, с FcRn при pH 6,0, в то же время сохраняя зависимость взаимодействия от pH. Способы тестирования того, действительно ли одна или более замен в константной области Fc антитела увеличивают аффинность константной области Fc для FcRn при pH 6,0 (в то же время сохраняя зависимость взаимодействия от pH), известны в данной области и проиллюстрированы в рабочих примерах. См., например, PCT/US2015/019225 и патент США No. 9079949, полное содержание каждого из которых приведено в настоящем описании в качестве ссылки.

Замены, которые увеличивают аффинность связывания константной области Fc антитела для FcRn, известны в данной области и включают, например, (1) тройную замену M252Y/S254T/T256E, описанную в Dall'Acqua et al. (2006) J Biol Chem 281: 23514-23524; (2) замены M428L или T250Q/M428L, описанные в Hinton et al. (2004) J Biol Chem 279:6213-6216 и Hinton et al. (2006) J Immunol 176:346-356; и (3) замены N434A или T307/E380A/N434A, описанные в Petkova et al. (2006) Int Immunol 18(12):1759-69. Дополнительные пары замен: P257I/Q311I, P257I/N434H и D376V/N434H описаны, например, в Datta-Mannan et al. (2007) J Biol Chem 282(3): 1709-1717, полное содержание которого приведено в настоящем описании в качестве ссылки.

В некоторых вариантах осуществления, вариант константной области имеет замену аминокислотного остатка 255 по EU для валина. В некоторых вариантах осуществления, вариант константной области имеет замену аминокислотного остатка 309 по EU для аспарагина. В некоторых вариантах осуществления, вариант константной области имеет замену аминокислотного остатка 312 по EU для изолейцина. В некоторых вариантах осуществления, вариант константной области имеет замену аминокислотного остатка 386 по EU.

В некоторых вариантах осуществления, вариант константной области Fc содержит не более 30 (например, не более 29, 28, 27, 26, 25, 24, 23, 22, 21, 20, 19, 18, 17, 16, 15, 14, 13, 12, 11, 10, 9, 8, 7, 6, 5, 4, 3 или 2) аминокислотных замен, вставок или делеций, относительно нативной константной области, из которой он происходит. В некоторых вариантах осуществления, вариант константной области Fc содержит одну или более аминокислотных замен, выбранных из группы, состоящей из: M252Y, S254T, T256E, N434S, M428L, V259I, T250I и V308F. В некоторых вариантах осуществления, вариант константной области Fc человека содержит метионин в положении 428 и аспарагин в положении 434, каждый согласно нумерации EU. В некоторых вариантах осуществления, вариант константной области Fc содержит двойную замену 428L/434S, как описано, например, в патенте США No. 8088376.

В некоторых вариантах осуществления точная локализация этих мутаций может быть сдвинута относительно положения в нативной константной области Fc человека из-за конструирования антитела. Например, двойная замена 428L/434S, при использовании в химерном Fc IgG2/4 может соответствовать 429L и 435S, как в вариантах M429L и N435S, обнаруженных в BNJ441 (равулизумабе) и описанных в патенте США номер 9079949, полное содержание которого приведено в настоящем описании в качестве ссылки.

В некоторых вариантах осуществления, вариант константной области содержит замену в положе-

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

Пригодные антитела против C5 для использования в способах, описанных в настоящем описании, в некоторых вариантах осуществления, содержат полипептид тяжелой цепи, содержащий аминокислотную последовательность, показанную в SEQ ID NO: 14, и/или полипептид легкой цепи, содержащий аминокислотную последовательность, показанную в SEQ ID NO: 11. Альтернативно, антитела против C5 для использования в способах, описанных в настоящем описании, в некоторых вариантах осуществления, содержат полипептид тяжелой цепи, содержащий аминокислотную последовательность, показанную в SEQ ID NO: 20, и/или полипептид легкой цепи, содержащий аминокислотную последовательность, показанную в SEQ ID NO: 11.

В одном варианте осуществления, антитело связывает C5 при pH 7,4 и 25°C (и, в ином случае, в физиологических условиях) с константой аффинной диссоциации (K_D), составляющей по меньшей мере 0,1 (например, по меньшей мере 0,15, 0,175, 0,2, 0,25, 0,275, 0,3, 0,325, 0,35, 0,375, 0,4, 0,425, 0,45, 0,475, 0,5, 0,525, 0,55, 0,575, 0,6, 0,625, 0,65, 0,675, 0,7, 0,725, 0,75, 0,775, 0,8, 0,825, 0,85, 0,875, 0,9, 0,925, 0,95 или 0,975) нМ. В некоторых вариантах осуществления, K_D антитела против C5 или его антигенсвязывающего фрагмента составляет не более 1 (например, не более 0,9, 0,8, 0,7, 0,6, 0,5, 0,4, 0,3 или 0,2) нМ.

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

Способы определения того, связывает ли антитело белковый антиген, и/или определения аффинности антитела для белкового антигена известны в данной области. Например, связывание антитела с белковым антигеном можно детектировать и/или оценивать количественно с использованием множества способов, таких как, но без ограничения, Вестерн-блоттинг, дот-блоттинг, способ поверхностного плазмонного резонанса (SPR) (например, с использованием системы BIAcore; Pharmacia Biosensor AB, Uppsala, Sweden и Piscataway, N.J.) или твердофазный иммуноферментный анализ (ELISA). См., например, Benny K. C. Lo (2004) "Antibody Engineering: Methods and Protocols", Humana Press (ISBN: 1588290921); Johne et al. (1993) J Immunol Meth 160:191-198; Jonsson et al. (1993) Ann Biol Clin 51:19-26; и Jonsson et al. (1991) Biotechniques 11:620-627. Кроме того, способы измерения аффинности (например, констант диссоциации и связывания) указаны в рабочих примерах.

В рамках изобретения, термин " k_a " относится к константе скорости для связывания антитела с антигеном. Термин " k_d " относится к константе скорости для диссоциации антитела из комплекса антитело/антиген. И термин " K_D " относится к равновесной константе диссоциации для взаимодействия антитело-антиген. Равновесную константу диссоциации выводят из соотношения кинетических констант скорости, $K_D = k_d/k_a$. Такие определения предпочтительно проводят при 25 или 37°C (см. рабочие примеры). Например, кинетику связывания антитела с C5 человека можно определять при pH 8,0, 7,4, 7,0, 6,5 и 6,0 посредством поверхностного плазмонного резонанса (SPR) в устройстве BIAcore 3000 с использованием способа связывания против Fc для иммобилизации антитела.

В одном варианте осуществления, антитело против C5 или его антигенсвязывающий фрагмент блокирует образование или активность активных фрагментов C5a и/или C5b белка C5 (например, белка C5 человека). Посредством этого блокирующего эффекта, антитела ингибируют, например, провоспалительные эффекты C5a и образование мембраноатакующего комплекса (MAC) C5b-9 на поверхности клетки.

Способы определения того, действительно ли конкретное антитело, описанное в настоящем описании, ингибирует расщепление C5, известны в данной области. Ингибирование компонента комплемента C5 человека может уменьшать способность комплемента к лизису клеток в жидкостях организма субъекта. Такие уменьшения способности к лизису клеток комплемента, присутствующего в жидкости(жидкостях) организма, можно измерять способами, хорошо известными в данной области, например, такими как общепринятый гемолитический анализ, такой как анализ гемолиза, описанный в Kabat and Mayer (eds.), "Experimental Immunochemistry, 2nd Edition", 135-240, Springfield, IL, CC Thomas (1961), pages 135-139, или общепринятый вариант этого анализа, такой как способ гемолиза эритроцитов курицы, как описано, например, в Hillmen et al. (2004) N Engl J Med 350(6):552. Способы определения того, действительно ли соединение-кандидат ингибирует расщепление C5 человека на формы C5a и C5b, известны в данной области и описаны в Evans et al. (1995) Mol Immunol 32(16):1183-95. Например, концентрацию и/или физиологическую активность C5a и C5b в жидкости организма можно измерять способами, хорошо известными в данной области. Для C5b, можно использовать гемолитические анализы или анализы растворимого C5b-9, как обсуждают в настоящем описании. Можно также использовать другие анализы, известные в данной области. С использованием анализов этих или других пригодных типов, можно проводить скрининг средств-кандидатов, способных ингибировать компонент комплемента C5 человека.

Иммунологические способы, такие как, но без ограничения, ELISA, можно использовать для измерения концентрации белка C5 и/или продуктов его расщепления, для определения способности антитела против C5 или его антигенсвязывающего фрагмента ингибировать превращение C5 в биологически активные продукты. В некоторых вариантах осуществления, измеряют образование C5a. В некоторых вариантах осуществления, специфические для неопитопа C5b-9 антитела используют для детекции формирования терминального комплекса комплемента.

Гемолитические анализы можно использовать для определения ингибирующей активности антитела против C5 или его антигенсвязывающего фрагмента, по отношению к активации комплемента. Для определения эффекта антитела против C5 или его антигенсвязывающего фрагмента на опосредованный классическим путем активации комплемента гемолиз в сыворотке, тестируемый раствор *in vitro*, например, эритроциты овцы, покрытые гемолизином, или эритроциты курицы, сенсibilизированные с использованием антитела против эритроцитов курицы, используют в качестве клеток-мишеней. Процент лизиса нормализуют, считая 100% лизис равным лизису, происходящему в отсутствие ингибитора. В некоторых вариантах осуществления, классический путь активации комплемента активируют посредством антитела IgM человека, например, как используют в наборе для анализа классического пути комплемента Wieslab® (Wieslab® COMPL CP310, Euro-Diagnostica, Sweden). Кратко, тестируемую сыворотку инкубируют с антителом против C5 или его антигенсвязывающим фрагментом, в присутствии антитела IgM человека. Количество образованного C5b-9 измеряют посредством приведения смеси в контакт с конъюгированным с ферментом антителом против C5b-9 и флуорогенным субстратом, и измерения оптической плотности при соответствующей длине волны. В качестве контроля, тестируемую сыворотку инкубируют в отсутствие антитела против C5 или его антигенсвязывающего фрагмента. В некоторых вариантах осуществления, тестируемая сыворотка представляет собой сыворотку с недостаточностью C5, восстановленную с использованием полипептида C5.

Для определения эффекта антитела против C5 или его антигенсвязывающего фрагмента на опосредованный альтернативным путем гемолиз, несенсibilизированные эритроциты кролика или морской свинки можно использовать в качестве клеток-мишеней. В некоторых вариантах осуществления, тестируемый раствор сыворотки представляет собой сыворотку с недостаточностью C5, восстановленную с использованием полипептида C5. Процент лизиса нормализуют, считая 100% лизис равным лизису, происходящему в отсутствие ингибитора. В некоторых вариантах осуществления, альтернативный путь комплемента активируют посредством молекул липополисахарида, например, как используют в наборе для анализа альтернативного пути комплемента Wieslab® (Wieslab® COMPL AP330, Euro-Diagnostica, Sweden). Кратко, тестируемую сыворотку инкубируют с антителом против C5 или его антигенсвязыва-

вающим фрагментом в присутствии липополисахарида. Количество образованного C5b-9 измеряют посредством приведения смеси в контакт с конъюгированным с ферментом антителом против C5b-9 и флуорогенным субстратом, и измерения флуоресценции при соответствующей длине волны. В качестве контроля, тестируемую сыворотку инкубируют в отсутствие антитела против C5 или его антигенсвязывающего фрагмента.

В некоторых вариантах осуществления, активность C5 или ее ингибирование, оценивают количественно с использованием анализа CH50eq. Анализ CH50eq представляет собой способ измерения общей активности классического пути комплемента в сыворотке. Этот тест представляет собой литический анализ, в котором используют сенсibilизированные антителом эритроциты в качестве активатора классического пути активации комплемента, и различные разведения тестируемой сыворотки для определения количества, необходимого для получения 50% лизиса (CH50). Процент гемолиза можно определять, например, с использованием спектрофотометра. Анализ CH50eq обеспечивает не прямое измерение формирования терминального комплекса комплемента (ТСС), поскольку собственно ТСС является напрямую ответственным за измеряемый гемолиз.

Этот анализ является хорошо известным и распространенным в практике для специалиста в данной области. Кратко, для активации классического пути активации комплемента, неразведенные образцы сыворотки (например, восстановленные образцы сыворотки человека) добавляют в лунки микропланшета для анализа, содержащие сенсibilизированные антителом эритроциты, чтобы таким образом получить ТСС. Затем, активированные сыворотки разводят в лунках микропланшета для анализа, покрытыми связывающим реагентом (например, антителом, связывающим один или более компонентов ТСС). ТСС, присутствующий в активированных образцах, связывается с моноклональными антителами, которыми покрыта поверхность лунок микропланшета для анализа. Лунки промывают, и в каждую лунку добавляют реагент для детекции, меченный поддающейся детекции меткой и узнающий связанный ТСС. Поддающаяся детекции метка может представлять собой, например, флуоресцентную метку или ферментную метку. Результаты анализа выражают в CH50 единичных эквивалентов на миллилитр (CH50 экв./мл).

Ингибирование, например, по отношению к активности терминального комплекса комплемента, включает по меньшей мере 5 (например, по меньшей мере 6, 7, 8, 9, 10, 15, 20, 25, 30, 35, 40, 45, 50, 55 или 60) % уменьшение активности терминального комплекса комплемента, например, в гемолитическом анализе или анализе CH50eq, по сравнению с эффектом контрольного антитела (или его антигенсвязывающего фрагмента) в сходных условиях и в эквимоллярной концентрации. Значительное ингибирование, в рамках изобретения, относится к ингибированию данной активности (например, активности терминального комплекса комплемента) по меньшей мере на 40 (например, по меньшей мере 45, 50, 55, 60, 65, 70, 75, 80, 85, 90 или 95, или более) %. В некоторых вариантах осуществления, антитело против C5, описанное в настоящем описании, содержит одну или более аминокислотных замен, относительно CDR экулизумаба (т.е. SEQ ID NO: 1-6), еще сохраняя по меньшей мере 30 (например, по меньшей мере 31, 32, 33, 34, 35, 36, 37, 38, 39, 40, 41, 42, 43, 44, 45, 46, 47, 48, 49, 50, 55, 60, 65, 70, 75, 80, 85, 90 или 95) % ингибирующей комплемент экулизумаба в гемолитическом анализе или анализе CH50eq.

Антитело против C5, описанное в настоящем описании, имеет время полувыведения в сыворотке у человека, составляющее по меньшей мере 20 (например, по меньшей мере 21, 22, 23, 24, 25, 26, 27, 28, 29, 30, 31, 32, 33, 34, 35, 36, 37, 38, 39, 40, 41, 42, 43, 44, 45, 46, 47, 48, 49, 50, 51, 52, 53, 54 или 55) суток. В другом варианте осуществления антитело против C5, описанное в настоящем описании, имеет время полувыведения в сыворотке у человека, составляющее по меньшей мере 40 суток. В другом варианте осуществления антитело против C5, описанное в настоящем описании, имеет время полувыведения в сыворотке у человека, составляющее приблизительно 43 суток. В другом варианте осуществления антитело против C5, описанное в настоящем описании, имеет время полувыведения в сыворотке у человека, составляющее между 39-48 суток. Способы измерения времени полувыведения антитела в сыворотке известны в данной области. В некоторых вариантах осуществления, антитело против C5 или его антигенсвязывающий фрагмент, описанные в настоящем описании имеют время полувыведения в сыворотке, по меньшей мере на 20 (например, по меньшей мере 30, 35, 40, 45, 50, 55, 60, 65, 70, 75, 80, 85, 90, 95, 100, 125, 150, 175, 200, 250, 300, 400, 500) % превышающее время полувыведения в сыворотке экулизумаба, например, как измерено в одной из модельных систем на мышах, описанных в рабочих примерах (например, у мышей с недостаточностью C5/NOD/scid или в модельной системе на трансгенных мышах hFcRn).

В одном варианте осуществления, антитело конкурирует за связывание и/или связывается с тем же самым эпитопом на C5, что и антитела, описанные в настоящем описании. Термин "связывается с тем же самым эпитопом", применительно к двум или более антителам, означает, что антитела связываются с одним и тем же фрагментом из аминокислотных остатков, как определено посредством данного способа. Способы определения того, действительно ли антитела связываются с "тем же самым эпитопом на C5", что и антитела, описанные в настоящем описании, включают, например, такие способы эпитопного картирования, как рентгенографические анализы кристаллов комплексов антиген:антитело, обеспечивающие атомное разрешение эпитопа, и масс-спектрометрия с водородно/дейтериевым обменом (HDX-MS).

Другие способы мониторируют связывание антитела с пептидными фрагментами антигена или мутантными вариантами антигена, где потерю связывания из-за модификации аминокислотного остатка в последовательности антигена часто рассматривают как показатель компонента эпитопа. Кроме того, можно также использовать компьютерные комбинаторные способы эпитопного картирования. Эти способы основаны на способности представляющего интерес антитела к аффинному выделению специфических коротких пептидов из комбинаторных библиотек фагового дисплея пептидов. Ожидают, что антитела, имеющие одинаковые последовательности VH и VL или одинаковые последовательности CDR1, 2 и 3, связывают один и тот же эпитоп.

Антитела, которые "конкурируют с другим антителом за связывание с мишенью", относятся к антителам, которые ингибируют (частично или полностью) связывание другого антитела с мишенью. Действительно ли два антитела конкурируют друг с другом за связывание с мишенью, т.е. действительно ли и до какой степени одно антитело ингибирует связывание другого антитела с мишенью, можно определять с использованием известных экспериментов по конкуренции. В конкретных вариантах осуществления, антитело конкурирует с другим антителом и ингибирует связывание другого антитела с мишенью по меньшей мере на 10, 20, 30, 40, 50, 60, 70, 80, 90 или 100%. Уровень ингибирования или конкуренции может являться различным, в зависимости от того, какое антитело является "блокирующим антителом" (т.е. холодным антителом, которое сначала инкубируют с мишенью). Конкурирующие антитела связывают тот же самый эпитоп, перекрывающийся эпитоп или соседние эпитопы (например, как доказано по стерическим затруднениям).

Антитела против C5 или их антигенсвязывающие фрагменты, описанные в настоящем описании, используемые в способах, описанных в настоящем описании, можно получать с использованием множества известных в данной области способов. Моноклональные антитела можно получать посредством различных способов, известных специалисту в данной области. Кратко, клетки селезенки от животного, иммунизированного желательным антигеном, иммортализируют, обычно посредством слияния с клеткой миеломы (см., Kohler & Milstein, Eur. J. Immunol. 6: 511-519 (1976)). Альтернативные способы иммортализации включают трансформацию вирусом Эпштейна-Барр, онкогенами или ретровирусами, или другие способы, хорошо известные в данной области. Колонии, возникающие из отдельных иммортализованных клеток, подвергают скринингу по продукции антител с желательной специфичностью и аффинностью для антигена, и выход моноклональных антител, продуцированных такими клетками, можно увеличивать посредством различных способов, включая инъекцию в брюшную полость позвоночного хозяина. Альтернативно, можно выделять последовательности ДНК, кодирующие моноклональное антитело или его связывающий фрагмент, посредством скрининга библиотеки ДНК из В-клеток человека, в соответствии с общим способом, описанным в Huse, et al., Science 246: 1275-1281 (1989).

II. Композиции.

Настоящее изобретение относится также к композициям, содержащим антитело против C5 или его антигенсвязывающий фрагмент. В одном варианте осуществления, композиция содержит антитело против C5, содержащее домены CDR1, CDR2 и CDR3 в варибельной области тяжелой цепи, имеющей последовательность, указанную в SEQ ID NO: 12, и домены CDR1, CDR2 и CDR3 в варибельной области легкой цепи, имеющей последовательность, указанную в SEQ ID NO: 8. В другом варианте осуществления антитело против C5 содержит тяжелые и легкие цепи, имеющие последовательности, показанные в SEQ ID NO: 14 и 11 соответственно. В другом варианте осуществления антитело против C5 содержит тяжелые и легкие цепи, имеющие последовательности, показанные в SEQ ID NO: 20 и 11 соответственно.

Композиции можно составлять в форме фармацевтического раствора, например, для введения субъекту для лечения или предотвращения ассоциированного с компонентом нарушения, такого как PNH или aHUS. Фармацевтические композиции, как правило, включают фармацевтически приемлемый носитель. В рамках изобретения, "фармацевтически приемлемый носитель" обозначает и включает все без исключения растворители, диспергирующие среды, покрытия, антибактериальные и противогрибковые средства, изотонические и замедляющие абсорбцию средства, и т.п., которые являются физиологически совместимыми. Композиции могут включать фармацевтически приемлемую соль, например, кислотно-аддитивную соль или основно-аддитивную соль, сахара, углеводы, полиолы и/или модификаторы тоничности.

Композиции можно составлять в соответствии со стандартными способами. Получение фармацевтических составов является хорошо развитой областью, и дополнительно описано, например, в Gennaro (2000) "Remington: The Science and Practice of Pharmacy", 20th Edition, Lippincott, Williams & Wilkins (ISBN: 0683306472); Ansel et al. (1999) "Pharmaceutical Dosage Forms and Drug Delivery Systems", 7th Edition, Lippincott Williams & Wilkins Publishers (ISBN: 0683305727); и Kibbe (2000) "Handbook of Pharmaceutical Excipients American Pharmaceutical Association", 3rd Edition (ISBN: 091733096X). В некоторых вариантах осуществления, композицию можно составлять, например, в форме забуференного раствора в подходящей концентрации и пригодного для хранения при 2-8°C (например, 4°C). В некоторых вариантах осуществления, композицию можно составлять для хранения при температуре ниже 0°C (например, -20°C или -80°C). В некоторых вариантах осуществления, композицию можно составлять для хранения в течение вплоть до 2 лет (например, одного месяца, двух месяцев, трех месяцев, четырех месяцев, пяти

месяцев, шести месяцев, семи месяцев, восьми месяцев, девяти месяцев, 10 месяцев, 11 месяцев, 1 года, 1/4 лет или 2 лет) при 2-8°C (например, 4°C). Таким образом, в некоторых вариантах осуществления, композиции, описанные в настоящем описании, являются стабильными при хранении в течение по меньшей мере 1 года при 2-8°C (например, 4°C).

Фармацевтические композиции могут находиться во множестве форм. Эти формы включают, например, жидкие, полутвердые и твердые лекарственные формы, такие как жидкие растворы (например, пригодные для инъекции и инфузии растворы), дисперсии или суспензии, таблетки, пилюли, порошки, липосомы и суппозитории. Предпочтительная форма зависит, частично, от намеченного способа введения и терапевтического применения. Например, композиции, содержащие композицию, предназначенную для системной или местной доставки, могут находиться в форме пригодных для инъекции или инфузии растворов. Соответственно, композиции можно составлять для введения парентеральным способом (например, посредством внутривенной, подкожной, внутривнутрибрюшинной или внутримышечной инъекции). "Парентеральное введение", "вводимый парентерально" и другие грамматически эквивалентные фразы, в рамках изобретения, относятся к способам введения, отличных от энтерального и местного введения, обычно посредством инъекции, и включают, без ограничения, внутривенную, интраназальную, внутриглазную, легочную, внутримышечную, внутриартериальную, интратекальную, интракапсулярную, внутриорбитальную, внутрисердечную, внутрикожную, внутрилегочную, внутрибрюшинную, транстрахеальную, подкожную, субкутикулярную, внутрисуставную, субкапсулярную, субарахноидальную, интраспинальную, эпидуральную, интрацеребральную, интракраниальную, интракаротидную и интрастернальную инъекцию и инфузию.

В одном варианте осуществления, композиция содержит ALXN1210 (также известный как Ultomiris™, антитело BNJ441 или равулизумаб) для инъекции. В одном варианте осуществления, раствор для инъекции представляет собой стерильный, от прозрачного до полупрозрачного, имеющий беловатую окраску, свободный от консервантов раствор для внутривенного использования. В другом варианте осуществления каждый флакон для однократной дозы содержит 300 мг ALXN1210 для инъекции в концентрации 10 мг/мл с pH 7,0. В другом варианте осуществления ALXN1210 для инъекции требует разведения до конечной концентрации 5 мг/мл. В другом варианте осуществления каждый мл дополнительно содержит полисорбат 80 (0,2 мг) (растительного происхождения), хлорид натрия (8,77 мг), двухосновный фосфат натрия (1,78 мг), одноосновный фосфат натрия (0,46 мг) и воду для инъекций.

III. Способы лечения.

Настоящее изобретение относится к способам лечения PNH или aHUS у пациента-человека, включающим введение пациенту антитела против C5 или его антигенсвязывающего фрагмента, где антитело против C5 или его антигенсвязывающий фрагмент вводят (или предназначают для введения) в соответствии с конкретным клиническим режимом дозирования (т.е. при конкретном уровне дозы и в соответствии с конкретным расписанием дозирования).

В рамках изобретения, термины "индукция" и "фаза индукции" использованы взаимозаменяемо и обозначают первую фазу лечения в клиническом исследовании.

В рамках изобретения, термины "поддержание" и "фаза поддержания" использованы взаимозаменяемо и обозначают вторую фазу лечения в клиническом исследовании. В конкретных вариантах осуществления, лечение продолжается настолько долго, пока наблюдают клиническое преимущество, или пока не возникнет неподдающаяся контролю токсичность или прогрессирование заболевания.

В рамках изобретения, термин "субъект" или "пациент" представляет собой пациента-человека (например, пациента, имеющего ассоциированное с комплементом состояние, такое как PNH или aHUS).

В одном варианте осуществления, ассоциированное с комплементом состояние представляет собой пароксизмальную ночную гемоглобинурию (PNH). PNH представляет собой приобретенное гемолитическое нарушение, наиболее часто возникающее у взрослых (Brodsky RA., Blood. 2015; 126:2459-65). Заболевание начинается с клональной экспансии гематопозитической стволовой клетки, приобретшей соматическую мутацию в гене PIGA (Brodsky RA., Blood. 2014;124:2804-1). Следовательно, клетки крови при PNH лишены заякоренного гликофосфатидилинозитолом (GPI) белка и имеют недостаточность связанных с мембраной ингибирующих комплемент белков CD55 и CD59. В отсутствие CD55, присутствует увеличение отложения продуктов расщепления белка комплемента C3 на поверхностях мембран клеток крови, в свою очередь, приводящее к расщеплению C5 на C5a и C5b. Патология и клинические проявления пациентов с PNH находятся под управлением неконтролируемой активации терминального комплекса комплемента.

C5a представляет собой активный анафилатоксин, хемотаксический фактор и активирующую клетки молекулу, опосредующий множество видов провоспалительной и протромботической активности (Matis LA, et al., Nat. Med. 1995; 1:839-42; Prodinger et al., Complement. In: Paul WE, editor. Fundamental immunology (4th ed). Philadelphia: Lippincott-Raven Publishers; 1999. p. 967-95). C5b привлекает терминальные компоненты комплемента C6, C7, C8 и C9 для формирования провоспалительной, протромботической, цитолитической порообразующей молекулы C5b-9, в процессе, который, в нормальных условиях, может быть блокирован на мембране эритроцита (RBC) посредством CD59. У пациентов с PNH, однако, эти конечные стадии продолжаются бесконтрольно, достигая гемолиза и высвобождения свободного ге-

моглобина, так же как активации тромбоцитов (Hill, et al., Blood 2013; 121:4985-96). Признаки и симптомы PNH можно отнести к хроническому, неконтролируемому расщеплению компонента комплемента C5, и высвобождению C5a и C5b-9, приводящему к гемолизу RBC, которые совместно приводят к (Hill, et al., Blood 2013; 121:4985-96; Brodsky RA., Blood. 2014;124:2804-1): высвобождению внутриклеточного свободного гемоглобина и лактатдегидрогеназы (LDH) в кровоток в качестве прямого последствия гемолиза, необратимому связыванию и инактивации оксида азота (NO) гемоглобином, и ингибированию синтеза NO, вазоконстрикции и ишемии тканевого ложа из-за отсутствия сосудорасширяющего NO, так же как к возможным микротромбам, проявляющимся как боли в области живота, дисфагия и эректильная дисфункция, активация тромбоцитов, и/или провоспалительное и протромботическое состояние. Существенная доля пациентов с PNH испытывают дисфункцию почки и легочную гипертензию (Hillmen, et al., Am J Hematol. 2010;85:553-9. [erratum in Am J Hematol. 2010;85:911.]; Hill, et al., Br. J Haematol. 2012;158:409-14.; Hill, et al., Blood 2013; 121:4985-96). Пациенты также испытывают венозный или артериальный тромбоз в разнообразных участках, включая брюшную полость или центральную нервную систему (Brodsky RA., Blood. 2014;124:2804-1).

В другом варианте осуществления ассоциированное с комплементом состояние представляет собой атипичный гемолитико-уремический синдром (aHUS). Патология и клинические проявления пациентов с aHUS также находятся под управлением активации терминального комплекса комплемента. Более конкретно, активация C5 и нарушение регуляции активации комплемента приводят к событиям повреждения эндотелия, потребления тромбоцитов и тромботической микроангиопатии (ТМА), характеризующимся тромбоцитопенией, механическим внутрисосудистым гемолизом и повреждением почки. Важно, что приблизительно 20% пациентов испытывают также внепочечные проявления заболевания, включая затрагивание центральной нервной системы, сердца, желудочно-кишечного тракта, дистальных отделов конечностей, и тяжелое системное поражение органов (Loirat, et al., Orphanet. J. Rare Dis. 2011;6:60). Симптомы aHUS хорошо известны специалистам в области медицины редких заболеваний или заболеваний почек и включают, например, тяжелую гипертензию, протеинурию, уремию, летаргию/утомляемость, раздражительность, тромбоцитопению, микроангиопатическую гемолитическую анемию и нарушения функции почек (например, острую почечную недостаточность).

aHUS может являться генетическим, приобретенным или идиопатическим. aHUS можно рассматривать как генетический, когда два или более (например, три, четыре, пять или шесть, или более) членов одной и той же семьи становятся пораженными заболеванием с интервалом по меньшей мере шесть месяцев, и воздействие общего пускового фактора исключено, или когда одна или более мутаций в ассоциированных с aHUS генах (например, одна или более мутаций в CFH, MCP/CD46, CFB или CFI) идентифицированы у субъекта. Например, субъект может иметь ассоциированный с CFH aHUS, ассоциированный с CFB aHUS, ассоциированный с CFI aHUS или ассоциированный с MCP aHUS. Вплоть до 30% генетического aHUS ассоциировано с мутациями в CFH, 12% с мутациями в MCP, 5-10% с мутациями в CFI и менее 2% с мутациями в CFB. Генетический aHUS может являться мультиплексным (т.е. семейным; два или более пораженных членов семьи) или симплексным (т.е. однократная встречаемость в семье). aHUS можно рассматривать как приобретенный, когда можно идентифицировать лежащий в основе фактор внешней среды (например, лекарственное средство, системное заболевание, или вирусные или бактериальные агенты, не образующие шигаподобных экзотоксинов) или пусковой фактор. aHUS можно рассматривать как идиопатический, когда нет очевидного пускового фактора (генетического фактора или фактора внешней среды).

Можно проводить лабораторные тесты для определения того, имеет ли субъект-человек тромбоцитопению, микроангиопатическую гемолитическую анемию или острую почечную недостаточность. Тромбоцитопению может диагностировать работник здравоохранения как одно или более из: (i) количества тромбоцитов, составляющего менее $150000/\text{мм}^3$ (например, менее $60000/\text{мм}^3$); (ii) уменьшения времени выживаемости тромбоцитов, которое уменьшается, отражая усиленное разрушение тромбоцитов в кровотоке; и (iii) гигантских тромбоцитов, наблюдаемых в мазке периферической крови, что согласуется с вторичной активацией тромбоцитопоэза. Микроангиопатическую гемолитическую анемию может диагностировать работник здравоохранения как одно или более из: (i) концентраций гемоглобина, составляющих менее 10 мг/дл (например, менее 6,5 мг/дл); (ii) увеличенных концентраций сывороточной лактатдегидрогеназы (LDH) (>460 ед./л); (iii) гипербилирубинемии, ретикулоцитоза, циркулирующего свободного гемоглобина, и низких или не поддающихся детекции концентраций гаптоглобина; и (iv) детекции фрагментированных эритроцитов (шистоцитов) с типичным аспектом шишковидных или шлемовидных клеток в мазке периферической крови, вместе с отрицательным тестом Кумбса. См., например, Kaplan et al. (1992) "Hemolytic Uremic Syndrome and Thrombotic Thrombocytopenic Purpura", Informa Health Care (ISBN 0824786637) и Zipfel (2005) "Complement and Kidney Disease", Springer (ISBN 3764371668). Концентрации в крови C3 и C4 можно также использовать в качестве показателя активации комплемента или нарушения регуляции. Кроме того, состояние субъекта можно дополнительно характеризовать посредством идентификации субъекта как несущего одну или более мутаций в гене, ассоциированном с aHUS, таком как CFI, CFB, CFH или MCP (выше). Пригодные способы детекции мутации в гене включают, например, способы секвенирования ДНК и массивы нуклеиновых кислот. См., например, Breslin et

al. (2006) Clin Am Soc Nephrol 1:88-99 и Goicoechea de Jorge et al. (2007) Proc Natl Acad Sci USA 104:240-245.

В рамках изобретения, "эффективное лечение" относится к лечению, оказывающему благоприятный эффект, например, облегчение по меньшей мере одного симптома заболевания или нарушения. Благоприятный эффект может принимать форму улучшения по сравнению с исходной точкой, т.е. улучшения по сравнению с измерением или наблюдением, сделанным до начала терапии в соответствии со способом. В контексте PNH, например, эффективное лечение может относиться к облегчению одного или более симптомов, выбранных из группы, состоящей из утомляемости, боли в области живота, диспноэ, дисфагии, боли в груди и/или эректильной дисфункции). В контексте aHUS, например, эффективное лечение может относиться к облегчению одного или более симптомов, выбранных из группы, состоящей из тяжелой гипертензии, протеинурии, уремии, летаргии/утомляемости, раздражительности, тромбоцитопении, микроангиопатической гемолитической анемии и/или нарушения функции почек (например, острой почечной недостаточности).

Термин "эффективное количество" относится к количеству соединения, обеспечивающему желательный биологический, терапевтический и/или профилактический результат. Этот результат может представлять собой уменьшение, облегчение, смягчение, снижение, задержку и/или ослабление одного или более из признаков, симптомов или причин заболевания, или любое другое желательное изменение биологической системы. В одном примере, "эффективное количество" представляет собой количество антитела против C5 или его антигенсвязывающего фрагмента, как клинически доказано, облегчающего по меньшей мере один симптом PNH (например, утомляемость, боль в области живота, диспноэ, дисфагию, боль в груди или эректильную дисфункцию) или по меньшей мере один симптом aHUS (например, тяжелую гипертензию, протеинурию, уремию, летаргию/утомляемость, раздражительность, тромбоцитопению, микроангиопатическую гемолитическую анемию и нарушение функции почек (например, острую почечную недостаточность)). Эффективное количество можно вводить за одно или более введений.

В одном варианте осуществления, доза антитела против C5 или его антигенсвязывающего фрагмента основана на массе пациента. Например, в одном варианте осуществления, 2400 мг или 3000 мг антитела против C5 или его антигенсвязывающего фрагмента вводят пациенту массой ≥ 40 - < 60 кг. В другом варианте осуществления 2700 мг или 3300 мг антитела против C5 или его антигенсвязывающего фрагмента вводят пациенту массой ≥ 60 - < 100 кг. В другом варианте осуществления 3000 мг или 3600 мг антитела против C5 или его антигенсвязывающего фрагмента вводят пациенту массой ≥ 100 кг. В конкретных вариантах осуществления, режимы дозирования корректируют для обеспечения оптимального желательного ответа (например, эффективного ответа).

В другом варианте осуществления антитело против C5 или его антигенсвязывающий фрагмент вводят на протяжении одного или более циклов введения. В одном варианте осуществления, цикл введения составляет 26 недель. В одном варианте осуществления, антитело против C5 или его антигенсвязывающий фрагмент вводят один раз на сутки 1 цикла введения, один раз на сутки 15 цикла введения и каждые восемь недель после этого. В одном варианте осуществления, антитело против C5 или его антигенсвязывающий фрагмент вводят каждые восемь недель после цикла введения в течение периода расширения вплоть до двух лет (например, в дозе 3000 мг, 3300 мг или 3600 мг).

В другом варианте осуществления настоящее изобретение относится к способу лечения пациента-человека с PNH или aHUS, включающему введение пациенту во время цикла введения эффективного количества антитела против C5 или его антигенсвязывающего фрагмента, содержащего последовательности CDR1, CDR2 и CDR3 тяжелой цепи, указанные в SEQ ID NO: 19, 18 и 3 соответственно, и последовательности CDR1, CDR2 и CDR3 легкой цепи, указанные в SEQ ID NO: 4, 5 и 6 соответственно, где антитело против C5 или его антигенсвязывающий фрагмент вводят:

(a) один раз на сутки 1 цикла введения в дозе: 2400 мг для пациента массой ≥ 40 - < 60 кг, 2700 мг для пациента массой ≥ 60 - < 100 кг или 3000 мг для пациента массой ≥ 100 кг; и

(b) на сутки 15 цикла введения и каждые восемь недель после этого в дозе 3000 мг для пациента массой ≥ 40 - < 60 кг, 3300 мг для пациента массой ≥ 60 - < 100 кг или 3600 мг для пациента массой ≥ 100 кг.

В другом варианте осуществления настоящее изобретение относится к способу лечения пациента-человека с PNH или aHUS, включающему введение пациенту во время цикла введения эффективного количества антитела против C5 или его антигенсвязывающего фрагмента, содержащего последовательности CDR1, CDR2 и CDR3 тяжелой цепи, указанные в SEQ ID NO: 19, 18 и 3 соответственно, последовательности CDR1, CDR2 и CDR3 легкой цепи, указанные в SEQ ID NO: 4, 5 и 6 соответственно, и вариант константной области Fc человека, который связывает неонатальный рецептор Fc человека (FcRn), где вариант CH3 константной области Fc человека содержит замены Met-429-Leu и Asn-435-Ser в остатках, соответствующих метионину 428 и аспарагину 434 нативной константной области Fc IgG человека, каждый согласно нумерации EU, где антитело против C5 или его антигенсвязывающий фрагмент вводят:

(a) один раз на сутки 1 цикла введения в дозе: 2400 мг для пациента массой ≥ 40 - < 60 кг, 2700 мг для пациента массой ≥ 60 - < 100 кг или 3000 мг для пациента массой ≥ 100 кг; и

(b) на сутки 15 цикла введения и каждые восемь недель после этого в дозе 3000 мг для пациента

массой ≥ 40 - < 60 кг, 3300 мг для пациента массой ≥ 60 - < 100 кг или 3600 мг для пациента массой ≥ 100 кг.

В другом варианте осуществления антитело против C5 или его антигенсвязывающий фрагмент вводят пациенту массой ≥ 40 - < 60 кг:

- (a) один раз на сутки 1 цикла введения в дозе 2400 мг; и
- (b) на сутки 15 цикла введения и каждые восемь недель после этого в дозе 3000 мг.

В другом варианте осуществления антитело против C5 или его антигенсвязывающий фрагмент вводят пациенту массой ≥ 60 - < 100 кг:

- (a) один раз на сутки 1 цикла введения в дозе 2700 мг; и
- (b) на сутки 15 цикла введения и каждые восемь недель после этого в дозе 3300 мг.

В другом варианте осуществления антитело против C5 или его антигенсвязывающий фрагмент вводят пациенту массой ≥ 100 кг:

- (a) один раз на сутки 1 цикла введения в дозе 3000 мг; и
- (b) на сутки 15 цикла введения и каждые восемь недель после этого в дозе 3600 мг.

В некоторых вариантах осуществления, пациента ранее не подвергали лечению с использованием ингибитора комплемента (например, пациент представляет собой пациента, наивного по отношению к лечению с использованием ингибитора комплемента).

В других вариантах осуществления пациента ранее подвергали лечению с использованием одного антитела против C5 или его антигенсвязывающего фрагмента, и переводят на другое антитело против C5 на протяжении курса лечения. Например, в конкретных вариантах осуществления, различные антитела против C5 вводят во время различных периодов лечения и расширения. Например, в одном варианте осуществления, пациента подвергают лечению с использованием экулизумаба во время периода лечения (например, в течение 26 недель), с последующим лечением с использованием другого антитела против C5 (например, равулизумаба, антитела 7086, антитела 8110, антитела 305LO5, антитела SKY59 или антитела REGN3918), например, во время периода расширения. В другом варианте осуществления экулизумаб вводят пациенту в дозе 600 мг на сутки 1, 8, 15 и 22 цикла введения во время фазы индукции, с последующей поддерживающей дозой 900 мг экулизумаба на сутки 19 цикла введения и каждые две недели после этого (например, в течение всего 26 недель), с последующим лечением с использованием равулизумаба в течение периода расширения вплоть до двух лет. В другом варианте осуществления пациента подвергают лечению с использованием равулизумаба (например, в течение 26 недель), с последующим лечением с использованием другого антитела против C5 (например, экулизумаба, антитела 7086, антитела 8110, антитела 305LO5, антитела SKY59 или антитела REGN3918) например, во время периода расширения.

Иллюстративные альтернативные антитела против C5 включают, но без ограничения, (i) ALXN1210, (ii) антитело или его антигенсвязывающий фрагмент, содержащие домены CDR1, CDR2 и CDR3 тяжелой цепи, содержащие SEQ ID NO: 21, 22 и 23 соответственно, и домены CDR1, CDR2 и CDR3 легкой цепи, содержащие SEQ ID NO: 24, 25 и 26 соответственно, (iii) антитело или его антигенсвязывающий фрагмент, содержащие переменную область тяжелой цепи, содержащую SEQ ID NO: 27, и переменную область легкой цепи, содержащую SEQ ID NO: 28, (iv) антитело или его антигенсвязывающий фрагмент, содержащие домены CDR1, CDR2 и CDR3 тяжелой цепи, содержащие SEQ ID NO: 29, 30 и 31 соответственно, и домены CDR1, CDR2 и CDR3 легкой цепи, содержащие SEQ ID NO: 32, 33 и 34 соответственно, (v) антитело или его антигенсвязывающий фрагмент, содержащие переменную область тяжелой цепи, содержащую SEQ ID NO: 35, и переменную область легкой цепи, содержащую SEQ ID NO: 36, (vi) антитело или его антигенсвязывающий фрагмент, содержащие домены CDR1, CDR2 и CDR3 тяжелой цепи, содержащие SEQ ID NO: 37, 38 и 39 соответственно, и домены CDR1, CDR2 и CDR3 легкой цепи, содержащие SEQ ID NO: 40, 41 и 42 соответственно, (vii) антитело или его антигенсвязывающий фрагмент, содержащие переменную область тяжелой цепи, содержащую SEQ ID NO: 43, и переменную область легкой цепи, содержащую SEQ ID NO: 44, (viii) антитело или его антигенсвязывающий фрагмент, содержащие тяжелую цепь, содержащую SEQ ID NO: 45, и легкую цепь, содержащую SEQ ID NO: 46, (ix) антитело или его антигенсвязывающий фрагмент, содержащие переменную область тяжелой цепи, содержащую SEQ ID NO: 47, и переменную область легкой цепи, содержащую SEQ ID NO: 48, и (x) антитело или его антигенсвязывающий фрагмент, содержащие тяжелую цепь, содержащую SEQ ID NO: 49, и легкую цепь, содержащую SEQ ID NO: 50.

В некоторых вариантах осуществления, пациента ранее подвергали лечению в течение по меньшей мере 1 месяца, по меньшей мере 2 месяцев, по меньшей мере 3 месяцев, по меньшей мере 4 месяцев, по меньшей мере 5 месяцев, по меньшей мере 6 месяцев, по меньшей мере 7 месяцев, по меньшей мере 8 месяцев, по меньшей мере 9 месяцев, по меньшей мере 10 месяцев, по меньшей мере 11 месяцев, по меньшей мере 12 месяцев, по меньшей мере 18 месяцев или по меньшей мере 24 месяцев с использованием антитела против C5 или его антигенсвязывающего фрагмента, (например, экулизумаба) перед переводом на другое антитело против C5 или его антигенсвязывающий фрагмент (например, равулизумаб). В конкретном варианте осуществления, пациента ранее подвергали лечению в течение по меньшей мере 6

месяцев с использованием экулизумаба.

В другом варианте осуществления где пациента (например, пациента с PNH или aHUS) подвергают лечению с использованием первого антитела против C5 и затем переводят на лечение с использованием второго отличного антитела против C5, особенно где второе отличное антитело против C5 связывается с эпитопом на C5, отличным от эпитопа для первого антитела против C5, расписание введения принимает во внимание время полувыведения первого антитела против C5. Например, чтобы убедиться, что первое антитело против C5 выведено (например, "вымыто") из организма пациента до введения второго (отличного) антитела против C5 (например, чтобы избежать проблем, ассоциированных с агрегацией, формированием иммунного комплекса и т.д.), время полувыведения первого антитела против C5 принимают во внимание. В одном варианте осуществления, второе (отличное) антитело против C5 не вводят, пока не истечет продолжительность времени, соответствующего 2, 2,5, 3, 3,5, 4, 4,5, 5, 5,5, 6, 6,5, 7 или 7,5-кратному времени полувыведения первого антитела против C5, после последнего введения первого антитела против C5.

В другом варианте осуществления пациента ранее подвергали лечению с использованием экулизумаба и затем переводят на лечение с использованием второго (отличного) антитела против C5 (например, равулизумаба, антитела 7086, антитела 8110, антитела 305LO5, антитела SKY59 или антитела REGN3918). В одном варианте осуществления где экулизумаб представляет собой первое вводимое антитело, второе (отличное) антитело против C5 не вводят, например, пока не пройдет по меньшей мере 36, 45, 54, 63, 72, 81, 90, 99, 108, 117 или 126 суток после последнего введения экулизумаба.

В другом варианте осуществления пациента ранее подвергали лечению с использованием равулизумаба и затем переводят на лечение с использованием отличного антитела против C5 (например, экулизумаба, антитела 7086, антитела 8110, антитела 305LO5, антитело SKY59 или антитела REGN3918). В одном варианте осуществления, где равулизумаб представляет собой первое вводимое антитело, второе (отличное) антитело против C5 не вводят, например, пока не пройдет по меньшей мере 100, 125, 150, 175, 200, 225, 250, 275, 300, 325, 375 или 400 суток после последнего введения равулизумаба.

Дополнительно или альтернативно, используют способы для выведения или усиления выведения первого антитела против C5 перед переводом на лечение с использованием второго (отличного) антитела против C5. Иллюстративные способы включают, но без ограничения, плазмаферез или трансфузии крови. В другом варианте осуществления антитело против первого антитела против C5 вводят для выведения или усиления выведения первого антитела против C5 (например, антитело против экулизумаба, антитело против равулизумаба, антитело против антитела 7086, антитело против антитела 8110, антитело против антитела 305LO5, антитело против антитела SKY59 или антитело против антитела REGN3918) перед введением второго (отличного) антитела против C5.

В другом варианте осуществления антитело против C5 или его антигенсвязывающий фрагмент (например, ALXN1210), вводят пациенту, где цикл введения начинается через по меньшей мере приблизительно две недели, по меньшей мере приблизительно три недели, по меньшей мере приблизительно четыре недели, по меньшей мере приблизительно шесть недель, по меньшей мере приблизительно семь недель или по меньшей мере приблизительно восемь недель после последней введенной пациенту дозы экулизумаба. В другом варианте осуществления антитело против C5 или его антигенсвязывающий фрагмент (например, ALXN1210), вводят пациенту, где цикл введения начинается через по меньшей мере две недели после последней введенной пациенту дозы экулизумаба.

В некоторых вариантах осуществления, пациентов, подвергаемых лечению в соответствии со способами, описанными в настоящем описании, вакцинируют против менингококковых инфекций в пределах 3 лет до или во время начала лечения. В одном варианте осуществления, пациентов, подвергаемых лечению менее, чем через 2 недели после введения противоменингококковой вакцины, подвергают лечению также подходящими профилактическими антибиотиками до 2 недель после вакцинации. В другом варианте осуществления пациентов, подвергаемых лечению в соответствии со способами, описанными в настоящем описании, вакцинируют против менингококковых серотипов A, C, Y, W135 и/или B.

В рамках изобретения, термин "минимальный уровень в сыворотке" относится к самому низкому уровню, на котором средство (например, антитело против C5 или его антигенсвязывающий фрагмент) или лекарственное средство присутствует в сыворотке. В отличие от этого, "максимальный уровень в сыворотке" относится к самому высокому уровню средства в сыворотке. "Средний уровень в сыворотке" относится к среднему уровню в сыворотке с течением времени.

В одном варианте осуществления, описанные режимы лечения являются достаточными для поддержания определенной минимальной концентрации в сыворотке антитела против C5 или его антигенсвязывающего фрагмента. Например, в одном варианте осуществления, лечение поддерживает минимальную концентрацию в сыворотке антитела против C5 или его антигенсвязывающего фрагмента 50, 55, 60, 65, 70, 75, 80, 85, 90, 95, 100, 105, 110, 115, 120, 125, 130, 135, 140, 145, 150, 155, 160, 165, 170, 175, 180, 185, 190, 200, 205, 210, 215, 220, 225, 230, 240, 245, 250, 255, 260, 265, 270, 280, 290, 300, 305, 310, 315, 320, 325, 330, 335, 340, 345, 350, 355, 360, 365, 370, 375, 380, 385, 390, 395 или 400 мкг/мл, или более. В одном варианте осуществления, лечение поддерживает минимальную концентрацию в сыворотке антитела против C5 или его антигенсвязывающего фрагмента 100 мкг/мл или более. В другом варианте

осуществления лечение поддерживает минимальную концентрацию в сыворотке антитела против C5 или его антигенсвязывающего фрагмента 150 мкг/мл или более. В другом варианте осуществления лечение поддерживает минимальную концентрацию в сыворотке антитела против C5 или его антигенсвязывающего фрагмента 200 мкг/мл или более. В другом варианте осуществления лечение поддерживает минимальную концентрацию в сыворотке антитела против C5 или его антигенсвязывающего фрагмента 250 мкг/мл или более. В другом варианте осуществления лечение поддерживает минимальную концентрацию в сыворотке антитела против C5 или его антигенсвязывающего фрагмента 300 мкг/мл или более. В другом варианте осуществления лечение поддерживает минимальную концентрацию в сыворотке антитела против C5 или его антигенсвязывающего фрагмента между 100 и 200 мкг/мл. В другом варианте осуществления лечение поддерживает минимальную концентрацию в сыворотке антитела против C5 или его антигенсвязывающего фрагмента приблизительно 175 мкг/мл.

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

В другом варианте осуществления для получения эффективного ответа, антитело против C5 вводят пациенту в количестве и с частотой для поддержания минимальной концентрации свободного C5. Например, в одном варианте осуществления, антитело против C5 вводят пациенту в количестве и с частотой для поддержания концентрации свободного C5 0,2 мкг/мл, 0,3 мкг/мл, 0,4 мкг/мл, 0,5 мкг/мл или ниже. В другом варианте осуществления антитело против C5 вводят пациенту в количестве и с частотой для поддержания концентрации свободного C5 от 0,309 до 0,5 мкг/мл или ниже. В другом варианте осуществления лечение, описанное в настоящем описании, уменьшает концентрацию свободного C5 более чем на 99% на протяжении периода лечения. В другом варианте осуществления лечение уменьшает концентрацию свободного C5 более, чем на 99,5% на протяжении периода лечения.

В другом аспекте, настоящее изобретение относится к способам лечения пациента-человека, имеющего ассоциированное с комплементом нарушение. В одном варианте осуществления, способ включает лечение пациента-человека, имеющего ассоциированное с комплементом нарушение, которого подвергали лечению с использованием экулизумаба, где способ включает прекращение лечения с использованием экулизумаба и перевод пациента на лечение с использованием отличного ингибитора комплемента. В другом варианте осуществления способ включает лечение пациента-человека, имеющего ассоциированное с комплементом нарушение, которого подвергали лечению с использованием равулизумаба, где способ включает прекращение лечения с использованием равулизумаба и перевод пациента на лечение с использованием отличного ингибитора комплемента. В одном варианте осуществления отличный ингибитор комплемента выбран из группы, состоящей из: малой молекулы, полипептида, аналога полипептида, пептидомиметика, миРНК или аптамера. В другом варианте осуществления отличный ингибитор комплемента ингибирует один или более из компонентов комплемента C1, C2, C3, C4, C5, C6, C7, C8, C9, фактора D, фактора В, пропердина, MBL, MASP-1, MASP-2 или их биологически активных фрагментов. В другом варианте осуществления отличный ингибитор комплемента представляет собой отличное антитело против C5 (например, равулизумаб, антитело 7086, антитело 8110, антитело 305LO5, антитело SKY59 или антитело REGN3918).

Иллюстративные ассоциированные с комплементом состояния, которые можно лечить в соответствии со способами, описанными в настоящем описании, включают, но без ограничения, ревматоидный артрит, синдром антифосфолипидных антител, волчаночный нефрит, ишемически-реперфузионное повреждение, атипичный гемолитико-уремический синдром (аHUS), типичный гемолитико-уремический синдром, пароксизмальную ночную гемоглобинурию (PNH), болезнь плотного осадка, оптиконевромиелит, мультифокальную моторную нейропатию, рассеянный склероз, дегенерацию желтого пятна, синдром HELLP, спонтанную потерю плода, тромботическую тромбоцитопеническую пурпуру, слабоиммунный васкулит, буллезный эпидермоз, рецидивирующую потерю плода, травматическое повреждение головного мозга, миокардит, цереброваскулярное нарушение, нарушение периферических кровеносных сосудов, реноваскулярное нарушение, нарушение мезентериальных/энтеральных сосудов, васкулит, пурпуру Шенлейна-Геноха нефрит, ассоциированный с системной красной волчанкой васкулит, ассоциированный с ревматоидным артритом васкулит, ассоциированный с иммунными комплексами васкулит, болезнь Такаясу, дилатационную кардиомиопатию, диабетическую ангиопатию, Болезнь Кавасаки, венозную газовую эмболию, рестеноз после стентирования, ротационную атерэктомия, чрескожную транслюминальную коронарную ангиопластику, миастению, болезнь холодовой агглютинации, дерматомиозит, пароксизмальную холодовую гемоглобинурию, синдром антифосфолипидных антител, болезнь

Грэйвса, атеросклероз, болезнь Альцгеймера, системный воспалительный ответ, сепсис, септический шок, повреждение спинного мозга, гломерулонефрит, отторжение трансплантата, тиреоидит Хашимото, диабет типа I, псориаз, пемфигус, аутоиммунную гемолитическую анемию, идиопатическую тромбоцитопеническую пурпуру, синдром Гудпасчера, болезнь Дегоса и катастрофический синдром антифосфолипидных антител. В одном варианте осуществления, ассоциированное с комплементом состояние представляет собой PNH. В другом варианте осуществления ассоциированное с комплементом состояние представляет собой aHUS.

IV. Исходы.

Настоящее изобретение относится к способам лечения PNH или aHUS у пациента, включающим введение пациенту антитела против C5 или его антигенсвязывающего фрагмента.

Симптомы PNH включают, но без ограничения, утомляемость (например, усталость, трудности в осуществлении повседневной деятельности, проблемы с концентрацией, головокружение, слабость), боль (например, боль в желудке, боль в ногах или отек ног, боль в груди, боль в спине), темную окраску мочи, затрудненное дыхания, затрудненное глотание, пожелтение кожи и/или глаз, эректильную дисфункцию, сгустки крови, заболевание почки, повреждение органов, инсульт или сердечный приступ. Пациенты, подвергнутые лечению в соответствии со способами, описанными в настоящем описании, предпочтительно, испытывают улучшение по меньшей мере одного признака PNH. Например, лечение может оказывать по меньшей мере один терапевтический эффект, выбранный из группы, состоящей из уменьшения или прекращения утомляемости, боли в области живота, диспноэ, дисфагии, боли в груди и эректильной дисфункции.

Симптомы aHUS включают, но без ограничения, тяжелую гипертензию, протеинурию, уремию, летаргию/утомляемость, раздражительность, тромбоцитопению, микроангиопатическую гемолитическую анемию и нарушение функции почек (например, острую почечную недостаточность). Пациенты, подвергнутые лечению в соответствии со способами, описанными в настоящем описании, предпочтительно, испытывают улучшение по меньшей мере одного признака aHUS. Например, лечение может оказывать по меньшей мере один терапевтический эффект, выбранный из группы, состоящей из уменьшения или прекращения гипертензии, протеинурии, уремии, летаргии/утомляемости, раздражительности, тромбоцитопении, микроангиопатической гемолитической анемии и нарушения функции почек.

В других вариантах осуществления лечение приводит к ингибированию терминального комплекса комплемента.

В других вариантах осуществления лечение обеспечивает сдвиг по направлению к нормальным уровням связанного с гемолизом гематологического биомаркера, выбранного из группы, состоящей из свободного гемоглобина, гаптоглобина, количества ретикулоцитов, клона эритроцитов (RBC) при PNH и D-димера. В другом варианте осуществления лечение приводит к увеличению стабилизации гемоглобина по сравнению с исходной точкой для пациента до лечения.

В других вариантах осуществления лечение обеспечивает сдвиг по направлению к нормальным уровням ассоциированного с хроническим заболеванием биомаркера, выбранного из группы, состоящей из оцененной скорости клубочковой фильтрации (eGFR) и соотношения альбумин:креатинин в разовой порции мочи, и натрийуретического пептида головного мозга (BNP) в плазме.

В других вариантах осуществления лечение приводит к уменьшению необходимости трансфузий крови. В другом варианте осуществления лечение приводит к более чем 70% увеличению исключения трансфузий.

В других вариантах осуществления лечение приводит к уменьшению резкого гемолиза, по сравнению с лечением с использованием экулизумаба. В другом варианте осуществления лечение приводит к исключению резкого гемолиза во время периода лечения. В другом варианте осуществления лечение приводит к уменьшению резкого гемолиза, по сравнению с исходным уровнем резкого гемолиза до лечения.

В других вариантах осуществления лечение приводит к уменьшению основных неблагоприятных сосудистых событий (MAVE).

В других вариантах осуществления лечение приводит к изменению, по сравнению с исходной точкой, качества жизни, как оценено посредством шкалы функциональной оценки терапии хронического заболевания (FACIT) - утомляемости, версии 4, и шкалы основного опросника-30 качества жизни Европейской организации по исследованиям и лечению злокачественных опухолей. В другом варианте осуществления лечение приводит к изменению, по сравнению с исходной точкой, качества жизни, оцененного посредством шкалы функциональной оценки терапии хронического заболевания (FACIT) утомляемости, версии 4, и шкалы основного опросника-30 качества жизни Европейской организации по исследованиям и лечению злокачественных опухолей, по меньшей мере на 7 пунктов, по сравнению с исходным баллом для пациентов без лечения.

В другом варианте осуществления лечение приводит к отсутствию изменения качества жизни (QoL), как оценено посредством шкалы функциональной оценки терапии хронического заболевания (FACIT) - утомляемости, версии 4, от исходной точки до суток 183. В другом варианте осуществления лечение приводит к увеличению качества жизни (QoL), оцененного посредством шкалы функциональной

оценки терапии хронического заболевания (FACIT) - утомляемости, версии 4, от исходной точки до суток 183. В другом варианте осуществления лечение приводит к исключению трансфузий от исходной точки до суток 183. В другом варианте осуществления лечение приводит к исключению уменьшения на ≥ 2 г/дл уровня гемоглобина, по сравнению с исходным, в отсутствие трансфузии, от исходной точки до суток 183.

В других вариантах осуществления уровни лактатдегидрогеназы (LDH) используют для оценки способности к ответу на терапию (например, уменьшение гемолиза, как оценено по уровням лактатдегидрогеназы (LDH), является показателем улучшения по меньшей мере одного признака PNH). LDH является маркером внутрисосудистого гемолиза (Hill, A. et al., *Br. J. Haematol.*, 149:414-25, 2010; Hillmen, P. et al., *N. Engl. J. Med.*, 350:552-9, 2004; Parker, C. et al., *Blood*, 106:3699-709, 2005). Эритроциты содержат большие количества LDH, и опубликована корреляция между концентрацией внеклеточного свободного гемоглобина и LDH *in vitro* (Van Lente, F. et al., *Clin. Chem.*, 27:1453-5, 1981) и *in vivo* (Kato, G. et al., *Blood*, 107:2279-85, 2006). Последствия гемолиза являются не зависимыми от анемии (Hill, A. et al., *Haematologica*, 93(s1):359 Abs.0903, 2008; Kanakura, Y. et al., *Int. J. Hematol.*, 93:36-46, 2011). Концентрация LDH, полученная в исходной точке, и затем серийно на протяжении периода лечения, является важным показателем гемолиза. Исходные уровни внеклеточного гемоглобина плазмы являются сильно увеличенными у пациентов с PNH с LDH, в $\geq 1,5$ раз выше верхнего предела нормы ($LDH \geq 1,5 \times ULN$), с значимой корреляцией между LDH и внеклеточным гемоглобином плазмы (Hillmen, P. et al., *N. Engl. J. Med.*, 355:1233-43, 2006). Нормальный диапазон значений LDH составляет 105-333 МЕ/л (международных единиц на литр).

Уровни LDH можно измерять с использованием любого пригодного теста или анализа, такого как описанные в Ferri FF, ed. *Ferri's Clinical Advisor 2014*. Philadelphia: Pa: Elsevier Mosby; 2014: Section IV - Laboratory tests и interpretation of results. Концентрацию LDH можно измерять в различных образцах, полученных от пациента, в частности, образцах сыворотки, в рамках изобретения, термин "образец" относится к биологическому материалу от субъекта. Несмотря на то, что концентрация сывороточной LDH представляет интерес, образцы можно получать из других источников, включая, например, отдельные клетки, множество клеток, ткани, опухоли, биологические жидкости, биологические молекулы или супернатанты, или экстракты любых из вышеуказанных. Примеры включают образцы ткани, извлеченной для биопсии, ткани, извлеченной в ходе резекции, крови, мочи, лимфатической ткани, лимфатической жидкости, спинномозговой жидкости, слизи и фекалий. Используемый образец можно менять на основании формата анализа, способа детекции и характера опухолей, тканей, клеток или экстрактов, подлежащих анализу. Способы получения образцов известны в данной области и могут быть легко адаптированы для получения образца, совместимого с используемым способом.

В одном варианте осуществления, виды лечения, описанные в настоящем описании, приводят к нормализации уровней LDH. В другом варианте осуществления пациенты, подвергнутые лечению в соответствии с описанными способами, испытывают уменьшение уровней LDH до почти нормальных уровней или до уровней, в пределах 10% или в пределах 20%, превышающих уровень, рассматриваемый как нормальный уровень (например, в пределах 105-333 МЕ/л (международных единиц на литр)). В другом варианте осуществления уровни LDH у пациента являются нормализованными на протяжении поддерживающего периода лечения. В другом варианте осуществления уровни LDH у подвергнутого лечению пациента являются нормализованными в течение по меньшей мере 95% времени на протяжении поддерживающего периода лечения. В другом варианте осуществления уровни LDH у подвергнутого лечению пациента являются нормализованными в течение по меньшей мере 90%, 85% или 80% времени на протяжении поддерживающего периода лечения. В одном варианте осуществления, уровни LDH у пациента в $\geq 1,5$ раза превышают верхний предел нормы ($LDH \geq 1,5 \times ULN$) до начала лечения. В другом варианте осуществления лечение приводит к нормализации уровней LDH по меньшей мере на сутки 24 лечения. В одном варианте осуществления, пациенты, подвергнутые лечению в соответствии с описанными способами, испытывают уменьшение уровней LDH до уровней в пределах нормальных уровней или до уровней, в пределах 10%, 20%, 30%, 40% или в пределах 50% ниже уровня, рассматриваемого как верхний предел нормального уровня (например, в пределах 105-333 МЕ/л (международных единиц на литр)). В одном варианте осуществления, уровни LDH у пациента в $\geq 1,5$ раза превышают верхний предел нормы ($LDH \geq 1,5 \times ULN$) до начала лечения. В одном варианте осуществления, лечение приводит к уровням LDH, меньшим, чем $2 \times$ верхний предел нормы (ULN).

V. Наборы и единичные дозированные формы.

Настоящее изобретение относится также к наборам, включающим фармацевтическую композицию, содержащую антитело против C5 или его антигенсвязывающий фрагмент, такое как равулизумаб, и фармацевтически приемлемый носитель, в терапевтически эффективном количестве, адаптированном для использования в способах, описанных в настоящем описании. Наборы, необязательно, могут также включать инструкции, например, включающие расписания введения, чтобы позволить специалисту-практику в данной области (например, терапевту, медсестре или пациенту) вводить содержащуюся в них композицию, для введения композиции пациенту, имеющему PNH или aHUS. Набор может также вклю-

чать шприц.

Необязательно, наборы включают множество упаковок однократных доз фармацевтических композиций, где каждая содержит эффективное количество антитела против C5 или его антигенсвязывающего фрагмента, для однократного введения в соответствии со способами, представленными выше. Инструменты или устройства, необходимые для введения фармацевтической композиции(композиций), также можно включать в наборы. Например, набор может предоставлять один или более предварительно заполненных шприцев, содержащих некоторое количество антитела против C5 или его антигенсвязывающего фрагмента.

В одном варианте осуществления, настоящее изобретение относится к набору для лечения PNH или aHUS у пациента-человека, содержащему:

(а) дозу антитела против C5 или его антигенсвязывающего фрагмента, содержащего домены CDR1, CDR2 и CDR3 варибельной области тяжелой цепи, имеющей последовательность, указанную в SEQ ID NO: 12, и домены CDR1, CDR2 и CDR3 варибельной области легкой цепи, имеющей последовательность, указанную в SEQ ID NO: 8; и

(b) инструкции для использования антитела против C5 или его антигенсвязывающего фрагмента, в соответствии с любым из способов, описанных в настоящем описании.

В одном варианте осуществления, набор содержит дозу антитела против C5 или его антигенсвязывающего фрагмента, где антитело против C5 или его антигенсвязывающий фрагмент вводят пациенту массой ≥ 40 - < 60 кг:

(а) один раз на сутки 1 цикла введения в дозе 2400 мг; и

(b) на сутки 15 цикла введения и каждые восемь недель после этого в дозе 3000 мг.

В другом варианте осуществления набор содержит дозу антитела против C5 или его антигенсвязывающего фрагмента, где антитело против C5 или его антигенсвязывающий фрагмент вводят пациенту массой ≥ 60 - < 100 кг:

(а) один раз на сутки 1 цикла введения в дозе 2700 мг; и

(b) на сутки 15 цикла введения и каждые восемь недель после этого в дозе 3300 мг.

В другом варианте осуществления набор содержит дозу антитела против C5 или его антигенсвязывающего фрагмента, где антитело против C5 или его антигенсвязывающий фрагмент вводят пациенту массой ≥ 100 кг:

(а) один раз на сутки 1 цикла введения в дозе 3000 мг; и

(b) на сутки 15 цикла введения и каждые восемь недель после этого в дозе 3600 мг. Следующие примеры являются только иллюстративными, и их не следует рассматривать как ограничивающие объем настоящего изобретения каким-либо образом, поскольку множество вариантов и эквивалентов станут очевидными специалистам в данной области при прочтении настоящего описания.

Полное содержание всех ссылок, записей в Genbank, патентов и опубликованных патентных заявок, процитированных на протяжении этой заявки, приведены в настоящем описании в качестве ссылки.

Примеры

Пример 1.

Рандомизированное, открытое исследование фазы 3, с контролем по активному препарату, для ALXN1210 (равулизумаба) по сравнению с экулизумабом, для наивных по отношению к ингибиторам комплемента взрослых пациентов с пароксизмальной ночной гемоглобинурией (PNH).

В исследованиях фазы 1b/2, при лечении с использованием равулизумаба, проводимом с увеличенными интервалами дозирования, достигли быстрого и значительного уменьшения опосредованного компонентом гемолиза у пациентов с PNH. Эти исследования показали связи лекарственного средства/воздействия и ответа, где более высокое количество равулизумаба при минимальном воздействии (когорта 1800-мг-q4w) было ассоциировано с большей долей пациентов, достигших уровней LDH в плазме, рассматриваемых как представляющие низкий риск гемолиза (нормализация [или ниже $1,5 \times \text{ULN}$]), уменьшением концентрации свободного гемоглобина и отсутствием резкого гемолиза, по сравнению со всеми другими когортами. На основании этих результатов и последующих анализов зависимости ответа от воздействия, проводили открытое, рандомизированное, многоцентровое исследование фазы 3, с контролем по активному препарату, для оценки безопасности и эффективности ALXN1210 (равулизумаба), по сравнению с экулизумабом, введенного посредством внутривенной (IV) инфузии взрослым пациентам с PNH, наивным по отношению к лечению ингибиторами комплемента. В исследовании фазы 3 в настоящем описании, пациентам, рандомизированным для введения равулизумаба, вводили нагрузочную дозу (2400 мг для пациентов ≥ 40 кг - < 60 кг, 2700 мг для пациентов ≥ 60 кг - < 100 кг, 3000 мг для пациентов ≥ 100 кг) на сутки 1, с последующими поддерживающими дозами равулизумаба (3000 мг для пациентов ≥ 40 кг - < 60 кг, 3300 мг для пациентов ≥ 60 - < 100 кг, 3600 мг для пациентов ≥ 100 кг) на сутки 15 и q8w после этого.

1. Цели.

Первичной целью исследования являлась оценка не меньшей эффективности ALXN1210 (равулизумаба), по сравнению с экулизумабом, у взрослых пациентов с PNH, которых никогда не подвергали

лечению с использованием ингибитора комплемента.

О не меньшей эффективности заявляли, если через 26 недель лечения: 1) нижняя граница 95% доверительного интервала (CI) для различия (ALXN1210-экулизумаб) в частоте исключения трансфузий (ТА) составляла более -20%, и 2) нижняя граница 95% CI для отношения шансов для ALXN1210, по сравнению с экулизумабом, для нормализации лактатдегидрогеназы (LDH-N) составляла более 0,39.

Вторичные цели включали характеризацию безопасности и переносимости ALXN1210 в этой популяции пациентов, оценку эффективности ALXN1210 посредством дополнительных показателей эффективности, характеризующих фармакокинетику/фармакодинамику (PK/PD) и иммуногенность ALXN1210, и оценку длительной безопасности и эффективности ALXN1210.

2. Дизайн исследования.

Общий дизайн исследования, виды лечения и длительность исследования показаны на фиг. 1. Исследование ALXN1210-PNH-301 представляет собой открытое, рандомизированное, многоцентровое исследование фазы 3, с контролем по активному препарату, для оценки безопасности и эффективности ALXN1210, по сравнению с экулизумабом, введенного посредством внутривенной (IV) инфузии взрослым пациентам с PNH, наивным по отношению к лечению ингибиторами комплемента. Исследование по дизайну включало приблизительно 214 пациентов (107 пациентов на группу лечения), но в конечном счете, 246 субъектов зарегистрированы и завершили по меньшей мере 183 суток лечения. После завершения исследования, для 246 субъектов продолжили регистрацию в расширенное исследование, и для 2 субъектов прекратили. Исследование состояло из 4-недельного периода скрининга, 26-недельного периода рандомизированного лечения и периода расширения вплоть до 2 лет. Пациентов стратифицировали в 1 из 6 групп на основании трансфузий в анамнезе (0, 1-14, или >14 единиц pRBC за 1 год до первой дозы исследуемого лекарственного средства) и уровней LDH при скрининге (1,5-<3×ULN или ≥3×ULN). Пациентов внутри каждой из 6 групп случайным образом регистрировали в соотношении 1:1 для введения ALXN1210 или экулизумаба. Регистрацию пациентов без трансфузий в анамнезе за прошлый год ограничивали 20%.

Перед рандомизацией и в пределах 5 суток до введения исследуемого лекарственного средства на сутки 1, гемоглобин у каждого пациента оценивали либо в локальной, либо в центральной лаборатории. Если на это время уровень гемоглобина у пациента соответствовал указанному в протоколе руководству по трансфузии, пациента подвергали трансфузии с использованием pRBC до уровня гемоглобина выше указанного в протоколе предела для трансфузии, чтобы он подходил для рандомизации. Либо в локальной, либо в центральной лаборатории, подтверждали, что уровень гемоглобина у пациента после трансфузии превышает указанный в протоколе предел для трансфузии.

Пациентам, случайным образом зарегистрированным в группу ALXN1210, вводили нагрузочную дозу ALXN1210 (2400 мг для пациентов массой ≥40 - <60 кг, 2700 мг для пациентов массой ≥60 - <100 кг, 3000 мг для пациентов массой ≥100 кг) на сутки 1, с последующими поддерживающими дозами ALXN1210 (3000 мг для пациентов массой ≥40 - <60 кг, 3300 мг для пациентов массой ≥60 - <100 кг, 3600 мг для пациентов массой ≥100 кг) на сутки 15 и каждые 8 недель (q8w) после этого в течение всего 26 недель лечения. Пациентов, случайным образом зарегистрированных в группу экулизумаба, подвергали индукционному лечению с использованием 600 мг экулизумаба IV на сутки 1, 8, 15 и 22, с последующим поддерживающим лечением с использованием экулизумаба 900 мг на сутки 29 и каждые 2 недели (q2w) после этого в течение всего 26 недель лечения. После завершения всех оценок на сутки 183, пациентов переводили в период расширения, во время которого пациентам вводили ALXN1210, пока продукт не становился зарегистрированным или одобренным (в соответствии с определенными для страны нормативами), или в течение вплоть до 2 лет, в зависимости от того, что наступит ранее. Начиная с суток 183, пациентам, рандомизированным в группу лечения ALXN1210, вводили поддерживающую дозу (как описано выше) ALXN1210 q8w в течение вплоть до двух лет, и пациентам, рандомизированным в группу экулизумаба, вводили нагрузочную дозу (как описано выше) ALXN1210, за которой следовала, через 2 недели и q8w после этого, основанная на массе поддерживающая доза ALXN1210. Трансфузию pRBC проводили, когда пациент имел уровень гемоглобина 9 г/дл или ниже с признаками или симптомами достаточной тяжести, чтобы оправдать трансфузию, или уровень гемоглобина 7 г/дл или ниже, независимо от присутствия клинических признаков или симптомов.

3. Конечные точки.

Совместные первичные конечные точки эффективности исследования представляли собой (1) исключение трансфузий, определенное как доля пациентов, которые оставались свободными от трансфузий и не требовали трансфузии по указанному в протоколе руководству до суток 183 (недели 26), и (2) гемоглиз, как измерено напрямую по уровням LDH-N от суток 29 (первый статус оценки по расписанию после начала поддерживающего дозирования) до суток 183 (недели 26).

Ключевые вторичные конечные точки эффективности исследования (тестированные в иерархическом порядке) представляли собой:

- 1) процент изменения уровня LDH от исходной точки до суток 183 (недели 26);
- 2) изменение качества жизни (QoL), оцененное посредством шкалы функциональной оценки тера-

пии хронического заболевания (FACIT) - утомляемости, версии 4, от исходной точки до суток 183 (недели 26);

3) долю пациентов с резким гемолизом, определенным как по меньшей мере один новый или ухудшающийся симптом или признак внутрисосудистого гемолиза (утомляемость, гемоглинурия, боль в области живота, затруднение дыхания [диспноэ], анемия [гемоглобин <10 г/дл], основное неблагоприятное сосудистое событие [MAVE, включая тромбоз], дисфагия или эректильная дисфункция) в присутствии увеличенного уровня LDH $\geq 2 \times$ верхнего предела нормы [ULN], после предшествующего уменьшения уровня LDH - $< 1,5 \times$ ULN при терапии; и

4) долю пациентов с стабилизированным гемоглобином, определенным как исключение уменьшения на ≥ 2 г/дл уровня гемоглобина, по сравнению с исходным, в отсутствие трансфузии, до суток 183 (недели 26).

Другие вторичные конечные точки эффективности исследования представляли собой:

изменение по шкале основного опросника-30 качества жизни (QLQ-C30), версии 3,0, Европейской организации по исследованиям и лечению злокачественных опухолей (EORTC), от исходной точки до суток 183 (недели 26);

время до первого возникновения LDH-N;

общее количество единиц эритроцитарной массы (pRBC), введенных посредством трансфузии до суток 183 (недели 26);

изменение клинических проявлений PNH (утомляемости, гемоглинурии, боли в области живота, затруднения дыхания, анемии, дисфагии и эректильной дисфункции) от исходной точки до суток 183 (недели 26); и

долю пациентов, испытывающих MAVЕ до суток 183 (недели 26). Фармакокинетические и фармакодинамические конечные точки исследования представляли собой: изменение концентрации в сыворотке ALXN1210 и экулизумаба с течением времени, изменение гемолитической активности по отношению к эритроцитам курицы (cRBC) с течением времени (поисковая) и изменение концентрации свободного компонента комплемента 5 (C5) с течением времени.

Поисковые конечные точки включали сообщенные пациентом симптомы PNH и использование ресурсов здравоохранения. Безопасность и переносимость ALXN1210, по сравнению с экулизумабом, оценивают посредством физических обследований, жизненно важных функций, электрокардиограмм (ЭКГ), лабораторных оценок и встречаемости неблагоприятных событий (AE) и серьезных неблагоприятных событий (SAE). Оценивали также долю пациентов, у которых образовались антитела против лекарственного средства (ADA).

Таблица 1

Расписание осмотров и оценок при исследовании: от скрининга до конца периода рандомизированного лечения

Период	Скрининг	Период рандомизированного лечения															
		1	8	15	22	29	43	57	71	85	99	113	127	141	155	169	183/ET
Сутки исследования	-28--1																
Окно (сутки)	N/A	± 2	± 2	± 2	± 2	± 2	± 2	± 2	± 2	± 2	± 2	± 2	± 2	± 2	± 2	± 2	± 2
Информированное согласие	X																

Подтверждение или проведение противоменингококковой вакцинации	X	X																
Медицинский анамнез и демографические данные	X																	
Тестирование на HIV	X																	
размер клона PNH ^b	X	X							X									X
Рост	X																	
Масса	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X
Тест на беременность ^c	X	X		X					X				X					X
Регистрация трансфузий и параметров трансфузии ^d	X ^e	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X
симптоматология PNH ^f , g	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X
FACIT-Утомляемость ^g	X	X	X			X			X				X					X
EORTC QLQ-C30 ^g	X	X	X			X			X				X					X

Опросник для пациентов по симптомам PNH ^g		X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X
Опросник для пациентов по использованию ресурсов ^g		X				X			X				X				X
Физическое обследование	X																
Сокращенное физическое обследование ^h		X							X								X
Жизненно важные функции ⁱ	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X
Безопасность, ЭКГ в 12 отведениях ^j	X							X									X
Химический анализ, включая LDH ^k	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X
Гематология, включая свободный гемоглобин и свертывание крови ^k	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X
Исследование	X	X		X	X			X				X					X

мочи и химический анализ мочи ^k																		
Отбор образцов для РК/PD		X ^l	X ^m	X ^l	X ^m	X ^m	X ^m	X ^l	X ^m	X ^m	X ^m	X ^l	X ^m	X ^m	X ^m	X ^l		
Иммуногенность (ADA) ⁿ		X						X				X						X
Обзор памятки безопасности		X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X
Резкий гемолиз ^o		←Непрерывное мониторирование→																
Сопутствующее лекарственные средства	X	←Непрерывное мониторирование→																
Неблагоприятные события	X	←Непрерывное мониторирование→																
Рандомизация ^p		X																
Введение ALXN1210 ^q		X		X					X				X					-- ^r
Введение экулизумаба		X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	

Сокращения: ADA=антитело против лекарственного средства; ЭКГ=электрокардиограмма; EORTC QLQ-C30=Шкала основного опросника-30 качества жизни Европейской организации по исследованиям и лечению злокачественных опухолей; ET=раннее прекращение; FACIT-Утомляемость=Шкала функциональной оценки терапии хронического заболевания - утомляемости; LDH=лактатдегидрогеназа; N/A=неприменимо; PD=фармакодинамика; РК=фармакокинетика; PNH=пароксизмальная ночная гемоглобинурия; RBC=эритроцит; WBC=лейкоцит.

^a Всех пациентов вакцинировали против менингококковых инфекций в пределах 3 лет до или во время начала введения исследуемого лекарственного средства. Пациентов, для которых начато лечение исследуемым лекарственным средством менее чем через 2 недели после введения противоменингококковой вакцины, необходимо подвергать лечению подходящими профилактическими антибиотиками до 2 недель после вакцинации.

^b Размер клона WBC (гранулоцитов и моноцитов) и RBC, измеренный посредством высокочувствительной проточной цитометрии при скрининге и на сутки 1; только размер клона RBC на сутки 71 и сутки 183.

^c Только для пациентов женского пола с репродуктивным потенциалом. Тест сыворотки на беременность при скрининге и на сутки 183; тест мочи на беременность во всех других необходимых временных точках. Отрицательный результат теста мочи являлся необходимым перед введением ALXN1210 или экулизумаба для пациентов женского пола с репродуктивным потенциалом при указанных осмотрах.

^d Трансфузии, проведенные во время осмотров и между осмотрами, регистрировали.

^e Перед рандомизацией и в пределах 5 суток до введения исследуемого лекарственного средства на сутки 1, гемоглобин у каждого пациента оценивали либо в локальной, либо в центральной лаборатории. Если на это время уровень гемоглобина у пациента соответствовал указанному в протоколе руководству по трансфузии, пациента подвергали трансфузии с использованием rRBC до уровня гемоглобина выше указанного в протоколе предела для трансфузии, чтобы он подходил для рандомизации. Либо в локальной, либо в центральной лаборатории, подтверждали, что уровень гемоглобина у пациента после трансфузии превышает указанный в протоколе предел для трансфузии.

^f Оценка исследователем или уполномоченным лицом следующих событий: утомляемости, боли в области живота, диспноэ, дисфагии, боли в груди и эректильной дисфункции.

^g Сообщенные терапевтом и пациентом оценки получали до введения исследуемого лекарственного средства.

^h Сокращенное физическое обследование состоит из значимого обследования системы организма,

на основании суждения исследователя (или уполномоченного лица) и симптомов пациента. По меньшей мере 1 систему организма проверяли для сокращенного физического обследования.

ⁱ Измерения жизненно важных функций проводили после отдыха пациента в течение по меньшей мере 5 мин, и они включали систолическое и диастолическое ВР (миллиметров ртутного столба [мм рт. ст.]), частоту сердечных сокращений (ударов/минуту), частоту дыхания (вдохов/минуту) и оральную или тимпанальную температуру (градусов Цельсия [°C] или градусов Фаренгейта [°F]). На сутки дозирования, жизненно важные функции определяли до введения исследуемого лекарственного средства.

^j Однократную ЭКГ в 12 отведениях проводят при скрининге и перед дозированием на сутки 57 и сутки 183. Пациенты должны лежать на спине в течение приблизительно 5-10 мин до проведения ЭКГ и оставаться на спине, но бодрствовать, во время проведения ЭКГ.

^k Клинические лабораторные измерения проводили перед дозированием на сутки дозирования. Уровни фолликулостимулирующего гормона измеряли только в ходе скрининга для подтверждения постменопаузального статуса.

^l Образцы сыворотки для анализов РК/PD собирали перед дозированием (в пределах 0,5 ч до начала инфузии) и в конце инфузии (в пределах 0,5 ч после окончания инфузии). Образцы в конце инфузии собирали из противоположной, не подвергаемой инфузии, руки пациента. Все значения времени сбора регистрировали в eCRF. При событии резкого гемолиза, собирают образец сыворотки для анализа РК/PD.

^m Образцы сыворотки для анализов РК/PD собирали перед дозированием (в пределах 0,5 ч до начала инфузии) для пациентов, подвергаемых лечению экулизумабом, и в любое время для пациентов, подвергаемых лечению ALXN1210. Все значения времени сбора регистрировали в eCRF. При событии резкого гемолиза, собирают образец сыворотки для анализа РК/PD.

ⁿ Образцы для ADA собирали перед дозированием. Если результаты теста были положительными, тест можно повторять каждые 3 месяца, пока результаты не станут отрицательными или стабилизированными, на основании измерения титра и оценок безопасности.

Если прогнозируемое событие резкого гемолиза происходило, параметры LDH, РК и PD анализировали в центральной лаборатории. Если прогнозируемое событие резкого гемолиза не происходит на время осмотра по расписанию, проводят осмотр вне расписания для оценки состояния пациента и сбора необходимых параметров LDH, РК и PD.

Пациентов случайным образом регистрировали для лечения на основании результата скрининга по LDH и трансфузий крови в анамнезе, посредством интерактивной системы, позволяющей доступ путем телефонного звонка или через интернет (IxRS).

Доза ALXN1210 основана на последней зарегистрированной во время осмотра в рамках исследования массы тела пациента.

Оценку первичных конечных точек эффективности проводят до дозирования на сутки 183. Дозирование на сутки 183 является началом периода расширения. Дополнительные процедуры на сутки 183 после дозирования см. в табл. 2 и 3.

Таблица 2

Расписание осмотров и оценок при исследовании: период расширения - пациенты, переведенные из группы ALXN1210

Период	Период расширения													911 EO S/E T
	183 ^a ± 2	239 ± 7	295 ± 7	351 ± 7	407 ± 7	463 ± 7	519 ± 7	575 ± 7	631 ± 7	687 ± 7	743 ± 7	799 ± 7	855 ± 7	
Сутки исследования														
Окно (сутки)														
Размер клона PNH ^b		X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X
Масса		X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X
Тест на беременность ^c		X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X
Регистрация трансфузий и параметров трансфузии ^d		X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X
Симптоматология PNH ^e		X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X
FACIT-Утомляемость ^f				X				X			X			X
EORTC QLQ-C30 ^f				X				X			X			X
Опросник для пациентов по симптомам PNH ^f		X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X
Опросник для пациентов по использованию ресурсов ^f		X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X
Сокращенное физическое обследование ^g		X		X		X		X		X		X		X
Жизненно важные функции ^h		X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X
Безопасность, ЭКГ в 12 отведениях ⁱ														X
Химический анализ, включая LDH ^j		X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X
Гематология, включая свободный		X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X

гемоглобин и свертывание крови ^j														
Исследования мочи и химический анализ мочи ^j		X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X
Отбор образцов для РК/PD ^k	X			X				X			X			X
Иммуногенность (ADA) ^l		X		X		X		X		X		X		X
Обзор памятки безопасности		X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X
Резкий гемолиз ^m	←Непрерывное мониторирование→													
Сопутствующие лекарственные средства	←Непрерывное мониторирование→													
Неблагоприятные события	←Непрерывное мониторирование→													
Введение ALXN1210 ⁿ	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X

Сокращения: ADA=антитело против лекарственного средства; ЭКГ=электрокардиограмма; EORTC QLQ-C30=Шкала основного опросника-30 качества жизни Европейской организации по исследованиям и лечению злокачественных опухолей; EOS=окончание исследования; ET=раннее прекращение; FACIT-Утомляемость=Шкала функциональной оценки терапии хронического заболевания - утомляемости; LDH=лактатдегидрогеназа; PD=фармакодинамика; РК=фармакокинетика; PNH=пароксизмальная ночная гемоглобинурия; RBC=эритроцит.

^a Всем пациентам, зарегистрированным для периода расширения, вводили ALXN1210 на сутки 183 после проведения всех оценок.

^b Размер клона гранулоцитов и RBC, измеренный посредством высокочувствительной проточной цитометрии на сутки 351 и 743; только размер клона RBC при других осмотрах.

^c Только для пациентов женского пола с репродуктивным потенциалом. Тест сыворотки на беременность только при ET; тест мочи на беременность во всех других временных точках. Отрицательный результат теста мочи является необходимым перед введением ALXN1210 для пациентов женского пола с репродуктивным потенциалом на сутки дозирования.

^d Трансфузии, проведенные во время осмотров и между осмотрами, регистрировали.

^e Оценка исследователем или уполномоченным лицом следующих событий: утомляемости, боли в области живота, диспноэ, дисфагии, боли в груди и эректильной дисфункции.

^f Сообщенные терапевтом и пациентом оценки получали до введения исследуемого лекарственного средства.

^g Сокращенное физическое обследование состоит из значимого обследования системы организма, на основании суждения исследователя (или уполномоченного лица) и симптомов пациента. По меньшей мере одну систему организма необходимо проверять для сокращенного физического обследования.

^h Измерения жизненно важных функций проводили после отдыха пациента в течение по меньшей мере 5 мин, и они включали систолическое и диастолическое ВР (миллиметров ртутного столба [мм рт. ст.]), частоту сердечных сокращений (ударов/минуту), частоту дыхания (вдохов/минуту), и оральную или тимпанальную температуру (градусов Цельсия [°C] или градусов Фаренгейта [°F]). Жизненно важные функции определяли до введения каждого исследуемого лекарственного средства.

ⁱ Однократную ЭКГ в 12 отведениях проводят на сутки 911 или ET. Пациенты должны лежать на спине в течение приблизительно 5-10 мин до проведения ЭКГ и оставаться на спине, но бодрствовать, во время проведения ЭКГ.

^j Клинические лабораторные измерения проводили перед дозированием на сутки дозирования.

^k Образцы сыворотки для анализов РК/PD собирали в конце инфузии на сутки 183; перед дозированием (в пределах 0,5 ч до начала инфузии) и в конце инфузии (в пределах 0,5 ч после окончания инфузии) на сутки 351, 575 и 743; и в любое время на сутки 911 или ET. Образцы в конце инфузии отбирали из противоположной, не подвергаемой инфузии, руки пациента. Все значения времени сбора регистрировали в eCRF. При событии резкого гемолиза, собирают образец сыворотки для анализа РК/PD.

^l Образцы для ADA собирали перед дозированием. Если результаты теста были положительными, тест можно повторять каждые 3 месяца, пока результаты не станут отрицательными или стабилизиро-

ванными, на основании измерения титра и оценок безопасности.

^m Если прогнозируемое событие резкого гемолиза происходило, параметры LDH, PK и PD анализировали в центральной лаборатории. Если прогнозируемое событие резкого гемолиза не происходит на время осмотра по расписанию, проводят осмотр вне расписания для оценки состояния пациента и сбора необходимых параметров LDH, PK и PD.

ⁿ Доза ALXN1210 основана на последней зарегистрированной во время осмотра в рамках исследования массы тела пациента.

Таблица 3

Расписание осмотров и оценок при исследовании: период расширения - пациенты, переведенные из группы экулизумаба

Период	Период расширения														
	183 ^a	197	253	309	365	421	477	533	589	645	701	757	813	869	925 EO S/E T
Окно (сутки)	± 2	± 3	± 7	± 7	± 7	± 7	± 7	± 7	± 7	± 7	± 7	± 7	± 7	± 7	± 7
размер клона PNH ^b		X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X
Масса		X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X
Тест на беременность ^c		X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X
Регистрация трансфузий и параметров трансфузий ^d		X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X
Симптоматология PNH ^e		X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X
FACIT-Утомляемость ^f					X				X			X			X
EORTC QLQ-C30 ^f					X				X			X			X
Опросник для пациентов по симптомам PNH ^f		X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X
Опросник для пациентов по использованию ресурсов ^f		X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X
Сокращенное физическое обследование ^g		X	X		X		X		X		X		X		X
Жизненно важные функции ^h		X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X
Безопасность, ЭКГ в 12 отведениях ⁱ															X
Химический анализ,		X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X

включая LDH ^j															
Гематология, включая свободный гемоглобин и свертывание крови ^j		X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X
Исследования мочи и химический анализ мочи ^j		X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X
Отбор образцов для РК/PD ^k	X	X			X				X			X			X
Иммуногенность (ADA) ^l			X		X		X		X		X		X		X
Обзор памятки безопасности		X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X
Резкий гемолиз ^m	←Непрерывное мониторингирование→														
Сопутствующие лекарственные средства	←Непрерывное мониторингирование→														
Неблагоприятные события	←Непрерывное мониторингирование→														
Введение ALXN1210 ⁿ	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X

Сокращения: ADA=антитело против лекарственного средства; ЭКГ=электрокардиограмма; EORTC QLQ-C30=Шкала основного опросника-30 качества жизни Европейской организации по исследованиям и лечению злокачественных опухолей; EOS=окончание исследования; ET=раннее прекращение; FACIT-Утомляемость=Шкала функциональной оценки терапии хронического заболевания - утомляемости; LDH=лактатдегидрогеназа; PD=фармакодинамика; РК=фармакокинетика; PNH=пароксизмальная ночная гемоглобинурия; RBC=эритроцит.

^a Всем пациентам, зарегистрированным для периода расширения, вводили ALXN1210 на сутки 183 после проведения всех оценок.

^b Размер клона гранулоцитов и RBC, измеренный посредством высокочувствительной проточной цитометрии на сутки 365 и 757; только размер клона RBC при других осмотрах.

^c Только для пациентов женского пола с репродуктивным потенциалом. Тест сыворотки на беременность только при ET; тест мочи на беременность во всех других временных точках. Отрицательный результат теста мочи является необходимым перед введением ALXN1210 для пациентов женского пола с репродуктивным потенциалом на сутки дозирования.

^d Трансфузии, проведенные во время осмотров и между осмотрами, регистрировали.

^e Оценка исследователем или уполномоченным лицом следующих событий: утомляемости, боли в области живота, диспноэ, дисфагии, боли в груди и эректильной дисфункции.

^f Сообщенные терапевтом и пациентом оценки проводят до введения исследуемого лекарственного средства.

^g Сокращенное физическое обследование состоит из значимого обследования системы организма, на основании суждения исследователя (или уполномоченного лица) и симптомов пациента. По меньшей мере одну систему организма проверяют для сокращенного физического обследования.

^h Измерения жизненно важных функций проводили после отдыха пациента в течение по меньшей мере 5 мин, и они включали систолическое и диастолическое ВР (миллиметров ртутного столба [мм рт. ст.]), частоту сердечных сокращений (ударов/минуту), частоту дыхания (вдохов/минуту), и оральную или тимпанальную температуру (градусов Цельсия [°C] или градусов Фаренгейта [°F]). Жизненно важные функции определяли до введения каждого исследуемого лекарственного средства.

ⁱ Однократную ЭКГ в 12 отведениях проводят на сутки 925 или ET. Пациенты должны лежать на спине в течение приблизительно 5-10 мин до проведения ЭКГ и оставаться на спине, но бодрствовать, во время проведения ЭКГ.

^j Клинические лабораторные измерения проводили перед дозированием на сутки дозирования.

^k Образцы сыворотки для анализов РК/PD собирали перед дозированием (в пределах 0,5 ч до начала инфузии) и в конце инфузии (в пределах 0,5 ч после окончания инфузии) на сутки 197, 365, 589 и 757; в конце инфузии на сутки 183; и в любое время на сутки 925 или ET. Образцы в конце инфузии отбирали

из противоположной, не подвергаемой инфузии, руки пациента. Все значения времени сбора регистрировали в eCRF. При событии резкого гемолиза, собирают образец сыворотки для анализа РК/PD.

^l Образцы для ADA собирали перед дозированием. Если результаты теста были положительными, тест можно повторять каждые 3 месяца, пока результаты не станут отрицательными или стабилизированными, на основании измерения титра и оценок безопасности.

^m Если прогнозируемое событие резкого гемолиза происходило, параметры LDH, РК и PD анализировали в центральной лаборатории. Если прогнозируемое событие резкого гемолиза не происходит на время осмотра по расписанию, необходимо провести осмотр вне расписания для оценки состояния пациента и сбора необходимых параметров LDH, РК и PD.

ⁿ Доза ALXN1210 основана на последней зарегистрированной во время осмотра в рамках исследования массы тела пациента.

4. Исследуемая популяция.

Всего приблизительно 246 пациентов с документированным PNH включены и случайным образом зарегистрированы для лечения с использованием либо ALXN1210, либо экулизумаба, в приблизительно 300 исследовательских центрах во всем мире. Для индивидуумов, которые не соответствовали критериям для участия в этом исследовании (не отобраны при скрининге), можно проводить повторный скрининг. Проспективного одобрения отклонений от протокола по критериям приглашения и регистрации, также известного как разрешения на отступления от протокола или освобождения от ограничений протокола, не допускали.

Пациенты являлись подходящими для регистрации в исследование, только если они соответствовали всем из следующих критериев и ни одному из критериев исключения.

1. Мужчина или женщина, в возрасте 18 лет или старше на время согласия.

2. Документированный диагноз PNH, подтвержденный по оценке посредством высокочувствительной проточной цитометрии (Borowitz MJ, et al., "Guidelines for the diagnosis and monitoring of paroxysmal nocturnal hemoglobinuria and related disorders by flow cytometry", *Cytometry Part B*. 2010;78B:211-230) RBC и лейкоцитов (WBC), с размером клона гранулоцитов или моноцитов $\geq 5\%$.

3. Присутствие 1 или более из следующих связанных с PNH признаков или симптомов в пределах 3 месяцев от скрининга: утомляемости, гемоглобинурии, боли в области живота, затруднения дыхания (диспноэ), анемии (гемоглобин < 10 г/дл), основного неблагоприятного сосудистого события в анамнезе (включая тромбоз), дисфагии или эректильной дисфункции; или трансфузии pRBC из-за PNH в анамнезе.

4. Уровень LDH $\geq 1,5 \times$ ULN при скрининге.

5. Для уменьшения риска менингококковых инфекций (*Neisseria meningitidis*), все пациенты должны быть вакцинированы против менингококковых инфекций в пределах 3 лет до или во время начала введения исследуемого лекарственного средства. Пациентов, для которых начато лечение исследуемым лекарственным средством менее чем через 2 недели после введения противоменингококковой вакцины, необходимо подвергать лечению подходящими профилактическими антибиотиками до 2 недель после вакцинации.

6. Пациенты женского пола с репродуктивным потенциалом и пациенты мужского пола с партнерами женского пола с репродуктивным потенциалом должны следовать указанному в протоколе руководству для предотвращения беременности во время лечения и в течение 8 месяцев после последней дозы исследуемого лекарственного средства.

7. Пациенты должны давать письменное информированное согласие и соблюдать расписание всех осмотров и процедур при исследовании, включая использование любого устройства(устройств) для сбора данных для прямой регистрации данных пациента.

Пациентов исключали из регистрации в исследование, если они соответствовали любому из следующих критериев.

1. Текущее или предшествующее лечение с использованием ингибитора комплемента.

2. Количество тромбоцитов $< 30000/\text{мм}^3$ ($30 \times 10^9/\text{л}$) при скрининге.

3. Абсолютное количество нейтрофилов $< 500/\text{мкл}$ ($0,5 \times 10^9/\text{л}$) при скрининге.

4. Трансплантация костного мозга в анамнезе.

5. Масса тела < 40 кг при скрининге.

6. Инфекция *N. meningitidis* в анамнезе.

7. Неуточненная, рецидивирующая инфекция в анамнезе.

8. Активная системная бактериальная, вирусная или грибковая инфекция в пределах 14 суток до введения исследуемого лекарственного средства на сутки 1.

9. Присутствие лихорадки $\geq 38^\circ\text{C}$ ($100,4^\circ\text{F}$) в пределах 7 суток до введения исследуемого лекарственного средства на сутки 1.

10. Инфекция вирусом иммунодефицита человека (HIV) (как доказано по титру антитела против HIV-1 или HIV-2).

11. Иммунизация с использованием живой ослабленной вакцины за 1 месяц до введения исследуемого лекарственного средства на сутки 1 в пределах 5 лет от скрининга.

12. Злокачественное новообразование в анамнезе в пределах 5 лет от скрининга, за исключением немеланомного рака кожи или карциномы *in situ* шейки матки, подвергнутых лечению, без доказательств рецидива.

13. Присутствующее в анамнезе или текущее основное заболевание сердца, легких, почек, эндокринной системы или печени (например, активный гепатит), которое, по мнению исследователя или спонсора, предотвращает участие пациента в исследовательских клинических исследованиях.

14. Нестабильные медицинские состояния (например, ишемия миокарда, активное желудочно-кишечное кровотечение, тяжелая застойная сердечная недостаточность, ожидаемая необходимость обширного хирургического вмешательства в пределах 6 месяцев от рандомизации, сопутствующая хроническая анемия, не связанная с PNH), которые делают их с небольшой вероятностью способными переносить требования протокола (например, руководства по трансфузии).

15. Сопутствующее использование любого из следующих лекарственных средств запрещено, если не проводится в стабильном режиме в течение указанного периода времени до скрининга:

- a) Эритропоэтин или иммунодепрессанты в течение по меньшей мере 8 недель;
- b) Системные кортикостероиды в течение по меньшей мере 4 недель;
- c) Антагонисты витамина К (например, варфарин) со стабильным международным коэффициентом нормализации (INR) в течение по меньшей мере 4 недель;
- d) Биологически активные добавки, содержащие железо, или фолиевая кислота в течение по меньшей мере 4 недель;
- e) Низкомолекулярный гепарин в течение по меньшей мере 4 недель.

16. Гиперчувствительность к мышечным белкам или к любым наполнителям для исследуемого лекарственного средства в анамнезе (например, полисорбату 80).

17. Женщины, планирующие беременность, или беременные, или кормящие грудью в настоящее время.

18. Женщины, имеющие положительный результат теста на беременность при скрининге или на сутки 1.

19. Участие в другом интервенционном исследовании лечения или использование любой экспериментальной терапии в пределах 30 суток до начала введения исследуемого лекарственного средства на сутки 1 в этом исследовании или в пределах 5 периодов времени полувыведения того исследовательского продукта, в зависимости от того, что из них больше.

20. Известное или подозреваемое пристрастие к наркотикам или алкоголю, или зависимость от них в анамнезе, в пределах 1 года до начала скрининга.

21. Известные медицинское или психологическое состояние(состояния) или фактор риска, которые, по мнению исследователя, могут препятствовать полному участию пациента в исследовании, представлять какой-либо дополнительный риск для пациента, или исказить оценку пациента или исхода исследования.

Пациент имеет право на выход из исследования в любое время. Если пациент отзывал согласие, проводили оценки, указанные для осмотра при раннем прекращении (ET). Пациентов, вышедших из исследования, не заменяли.

Для пациента можно прекратить введение исследуемого лекарственного средства, если наиболее соответствует интересам пациента прекращение лечения. Если для пациента прекращено введение исследуемого лекарственного средства, пациента поощряют вернуться к оставшимся в его или ее расписании по протоколу осмотрам до начала отличной нацеленной на комплемент терапии.

Если для пациента прекращено исследование при текущем неблагоприятном событии или непроявленном лабораторном результате, находящемся значительно вне эталонного диапазона и клинически значимом, исследователь предпринимал усилия для обеспечения отслеживания до достижения удовлетворительного клинического разрешения лабораторного результата или неблагоприятного события.

Спонсор или компетентный орган может прекратить исследование по разумной причине. Окончание исследования определяют как дату последнего осмотра последнего пациента в периоде расширения.

5. Исследуемое лекарственное средство.

Исследуемые лекарственные средства в этом исследовании представляли собой ALXN1210 (равулизумаб) и экулизумаб (активный контроль). Как ALXN1210, так и экулизумаб, представляли собой гуманизированные моноклональные антитела против C5.

Экулизумаб представляет собой иммуноглобулин IgG2/4 каппа, состоящий из человеческих константных областей и мышечных определяющих комплементарность областей, привитых в человеческий каркас переменных областей легкой и тяжелой цепи. Для ясности, IgG2/4 представляет собой краткий способ описания неприродной, полученной способом белковой инженерии, тяжелой цепи, содержащей элементы из тяжелых цепей как IgG2, так и IgG4. Эта уникальная тяжелая цепь впервые описана для использования в антителе против C5 для экулизумаба. Экулизумаб состоит из двух тяжелых цепей из 448 аминокислот и двух легких цепей из 214 аминокислот.

ALXN1210 получено посредством минимальной направленной модификации экулизумаба посредством введения 4 уникальных аминокислотных замен в его тяжелую цепь для увеличения времени полу-

выведения антитела. ALXN1210 и экулизумаб разделяют более 99% идентичность первичных аминокислотных последовательностей и имеют очень сходную фармакологию.

Лекарственные препараты ALXN1210 и экулизумаба поставляли для клинических исследований в форме стерильных свободных от консерванта растворов 10 мг/мл в одноразовых флаконах и разрабатывали для инфузии посредством разведения в коммерчески доступном солевом растворе (0,9% хлорид натрия для инъекции; принятая в конкретной стране Фармакопея) для введения посредством IV инфузии. В табл. 4, современной IB ALXN1210 и одобренной локальной маркировке экулизумаба или современной IB экулизумаба представлена дополнительная информация.

Таблица 4

Исследуемое лекарственное средство		
Наименование продукта	Исследуемое лекарственное средство	
	ALXN1210	Экулизумаб
Лекарственная форма	Концентрированный раствор (10 мг/мл) для инфузии	Концентрированный раствор (10 мг/мл) для инфузии
Способ введения	Внутривенная инфузия	Внутривенная инфузия
Физическое описание	От прозрачного до полупрозрачного, имеющий беловатую окраску, практически свободный от частиц	Прозрачный, бесцветный раствор, практически свободный от частиц
Производитель	Alexion Pharmaceuticals, Inc. или организация, изготавливающая по контракту	Alexion Pharmaceuticals, Inc. или организация, изготавливающая по контракту

ALXN1210 и экулизумаб были упакованы в соответствующие Фармакопее США/Европейской фармакопее флаконы типа 1 из боросиликатного стекла и закрыты пробками из бутилкаучука с алюминиевым обжимным колпачком и откидной крышкой. Исследуемое лекарственное средство поставляют в наборах. Исследуемое лекарственное средство распространяют в каждый центр после получения всех требуемых необходимых документов на основании действующих правил.

После прибытия наборов исследуемого лекарственного средства в исследовательский центр, фармацевт или уполномоченное лицо немедленно извлекает наборы исследуемого лекарственного средства из транспортировочного холодильника и сохраняет в их оригинальных коробках в условиях охлаждения при 2-8°C (35-47°F) и с защитой от света. ALXN1210 и экулизумаб не были предназначены для замораживания. Исследуемое лекарственное средство сохраняют в безопасном хранилище с ограниченным доступом, и температуру необходимо мониторировать ежесуточно.

Лекарственный препарат находится при комнатной температуре до введения. Материал не нагревают (например, с использованием микроволн или другого источника тепла) способом, отличным от использования температуры окружающей среды.

Экулизумаб или ALXN1210 не вводили в форме IV струйной или болюсной инъекции. Инфузии исследуемого лекарственного средства подготавливали с использованием асептического способа. Необходимую для пациента дозу ALXN1210 или экулизумаба далее разводят в коммерчески доступном солевом растворе (0,9% хлориде натрия; принятая в конкретной стране Фармакопея) в объеме, указанном в табл. 5 для ALXN1210, или в табл. 6 для экулизумаба (см. также одобренную локальную маркировку или современную IB для экулизумаба). Раствор ALXN1210 или экулизумаба в разбавителе вводят пациенту с использованием набора трубок для IV введения посредством инфузионного насоса. Необходимо использование встроенного фильтра для инфузии.

Таблица 5

Справочная карта дозирования для подготовки дозы ALXN1210

Тип дозы	Масса тела (кг) ^a	Доза (мг)	Объем ALXN1210 (мл)	Объем солевого раствора (мл)	Общий объем (мл)	Минимальная	Максимальная
						длительность инфузии, минут (час)	скорость инфузии (мл/час)
Нагрузочная	≥ 40 - < 60	2400	240	240	480	114 (1,9)	253
	≥ 60 - < 100	2700	270	270	540	102 (1,7)	333
	≥ 100	3000	300	300	600	108 (1,8)	333
Поддерживающая	≥ 40 - < 60	3000	300	300	600	138 (2,3)	267
	≥ 60 - < 100	3300	330	330	660	120 (2,0)	333
	≥ 100	3600	360	360	720	132 (2,2)	333

Примечание: см. в фармацевтическом руководстве дополнительные инструкции для подготовки дозы.

^a Масса тела, как зарегистрировано при последнем осмотре в исследовании.

Таблица 6

Справочная карта дозирования для подготовки дозы экулизумаба

Тип дозы	Доза (мг)	Объем экулизумаба (мл)	Объем солевого раствора (мл)	Общий объем (мл)	Длительность инфузии (минут)	Приблизительная скорость инфузии (мл/час)
Индукционная	600	60	60	120	35	200
Поддерживающая	900	90	90	180	35	300

Дозы исследуемого лекарственного средства подготавливал и распределял только фармацевт или квалифицированный медицинский работник. Исследуемое лекарственное средство распределяют только среди зарегистрированных пациентов, как подтверждено, подходящих для участия в этом исследовании. После подготовки исследуемого лекарственного средства для пациента, его вводят только этому пациенту. Флаконы исследуемого лекарственного средства были предназначены только для однократного использования, и никакой лекарственный препарат, оставшийся в флаконе, не использовали для другого пациента. Никакое лекарственное средство, оставшееся в трубках для инфузии или пакете для инфузии, не использовали для другого пациента.

Это исследование включает прямое сравнение ALXN1210 с активным контролем, экулизумабом. Пациентов случайным образом регистрировали в соотношении 1:1 для введения либо ALXN1210, либо экулизумаба, в течение 26 недель. Исследуемое лекарственное средство вводили в форме медленной IV инфузии (см. табл. 5 и 6).

Режим дозирования для ALXN1210 представлял собой нагрузочную дозу на сутки 1 с последующими поддерживающими дозами на сутки 15 и q8w после этого. Доза ALXN1210 была основана на массе тела пациента на время введения дозы, как указано в табл. 7.

Таблица 7

Дозы ALXN1210 на основе массы

Группа лечения ALXN1210, масса тела	Нагрузочная доза	Поддерживающая доза
≥ 40 - < 60 кг	2400 мг	3000 мг
≥ 60 - < 100 кг	2700 мг	3300 мг
≥ 100 кг	3000 мг	3600 мг

Пациентов случайным образом регистрировали в группу экулизумаба, в которой вводили экулизумаб, в соответствии с одобренным режимом дозирования по показаниям PNH, представляющим собой 4 еженедельные индукционные дозы, с последующими поддерживающими дозами q2w, начиная с недели 5 (табл. 8).

Таблица 8

Дозы экулизумаба

Группа лечения экулизумабом	Индукционная доза	Поддерживающая доза
Все пациенты	600 мг	900 мг

После периода рандомизированного лечения все пациенты переведены в период расширения, и им вводили ALXN1210, пока продукт не становился зарегистрированным или одобренным (в соответствии с определенными для страны нормативами), или в течение вплоть до 2 лет, в зависимости от того, что наступит ранее. Начиная с суток 183, пациентам, рандомизированным в группу лечения ALXN1210, вводили основанную на их массе поддерживающую дозу ALXN1210 q8w, и пациентам, рандомизированным в группу экулизумаба, вводили основанную на массе нагрузочную дозу ALXN1210, за которой следовала, через 2 недели и q8w после этого, основанная на массе поддерживающая доза ALXN1210 (табл. 7).

Фактическое время введения всех доз регистрировали в eCRF пациента.

Пациентов, соответствующих всем критериям регистрации, случайным образом регистрировали для исследуемого лечения с использованием ALXN1210 или экулизумаба при исходном осмотре (сутки 1). Приписывание к группе лечения определяли посредством сформированной компьютером случайной последовательности с использованием интерактивной системы, позволяющей доступ путем телефонного звонка или через интернет (IxRS). Рандомизация представляла собой стратифицированную рандомизацию. Пациентов стратифицировали в 1-6 группу на основании трансфузий в анамнезе (0, 1-14, или > 14 единиц pRBC за 1 год до первой дозы исследуемого лекарственного средства) и уровней лактатдегидрогеназы (LDH) при скрининге (1,5 - < 3 × ULN или ≥ 3 × ULN). Затем пациентов внутри каждой из 6 групп случайным образом регистрировали в соотношении 1:1 для введения ALXN1210 или экулизумаба во время 26-недельного периода рандомизированного лечения.

Дозы на основании массы ALXN1210 в этом исследовании (табл. 7) были основаны на данных PK/PD из ранних исследований по разработке для здоровых взрослых добровольцев, так же как на доступных данных для пациентов с PNH в текущем исследовании фазы 1b для определения дозы (ALXN1210-PNH-103) и в текущем исследовании фазы 2 для проверки концепции (ALXN1210-PNH-201). Выбор режима дозирования ALXN1210 основан на целевом немедленном, полном и длительном ингиби-

ровании терминального комплекса комплемента у пациентов с PNH.

Доза экулизумаба представляет собой заявленную дозу для лечения пациентов с PNH (Soliris® US-PI и SmPC).

Инфузия других моноклональных антител ассоциирована с реакциями на инфузию, с началом, как правило, во время или вскоре после завершения инфузии. Предшествующие лекарственные средства (включая витамины и препараты из растительного сырья) - включая средства, обсуждаемые в разделе критерии и процедуры исключения (любое терапевтическое вмешательство, такое как хирургия/биопсия или физиотерапия), введению которых или которым пациента подвергали в пределах 28 суток (или 3 лет для документации противоменингококковой вакцинации) до начала скрининга, вплоть до первой дозы исследуемого лекарственного средства - регистрировали в eCRF пациента.

Трансфузии rRBC, проводимые в пределах 1 года до первого введения исследуемого лекарственного средства, регистрировали в eCRF пациента.

Все использование лекарственных средств и осуществленные процедуры в ходе исследования регистрируют в форме регистрации участника клинического исследования/медицинской карте и eCRF пациента. Эта регистрация включает все предписанные лекарственные средства, продукты из растительного сырья, витамины, минералы, безрецептурные лекарственные средства и текущие лекарственные средства против PNH. Сопутствующие лекарственные средства регистрировали от первой инфузии исследуемого лекарственного средства до 56 суток после последней введенной пациенту дозы исследуемого лекарственного средства. Любые изменения сопутствующих лекарственных средств также регистрировали в форме регистрации участника клинического исследования/медицинской карте и eCRF пациента. Любое сопутствующее лекарственное средство, кажущееся необходимым для стандарта лечения пациента в ходе исследования или для лечения любого АЕ, вместе с допустимыми лекарственными средствами, описанными ниже, вводят по решению исследователя. Однако, исследователь ответственен за обеспечение того, чтобы детали, применительно ко всем лекарственным средствам, полностью регистрировали в форме регистрации участника клинического исследования/медицинской карте и eCRF пациента.

Следующие сопутствующие лекарственные средства допущены к применению, если возникают следующие состояния, и коррекции дозы не ожидают во время периода рандомизированного лечения:

Эритропоэтин, если пациенту вводят стабильную дозу в течение по меньшей мере 8 недель до скрининга.

Иммунодепрессанты, если пациенту вводят стабильную дозу в течение по меньшей мере 8 недель до скрининга.

Кортикостероиды, если пациенту вводят стабильную дозу в течение по меньшей мере 4 недель до скрининга.

Антагонисты витамина К (например, варфарин) со стабильным INR в течение по меньшей мере 4 недель до скрининга.

Биологически активные добавки, содержащие железо, или фолиевая кислота, если пациенту вводят стабильную дозу в течение по меньшей мере 4 недель до скрининга.

Низкомолекулярный гепарин, если пациенту вводят стабильную дозу в течение по меньшей мере 4 недель до скрининга.

Если это кажется наиболее соответствующим интересам пациента, частоту или уровень дозы любого из вышеуказанных лекарственных средств можно корректировать.

Из-за их механизма действия, использование экулизумаба или ALXN1210 увеличивает чувствительность пациента к менингококковой инфекции (*N. meningitidis*). Для уменьшения риска менингококковых инфекций, всех пациентов вакцинировали против менингококковых инфекций в пределах 3 лет до или во время начала введения исследуемого лекарственного средства. Пациентов, для которых начинали лечение исследуемым лекарственным средством менее, чем через 2 недели после введения противоменингококковой вакцины, подвергали лечению подходящими профилактическими антибиотиками до 2 недель после вакцинации. Вакцины против серотипов А, С, Y, W135 и B, когда доступны, рекомендованы для предотвращения инфекции распространенными патогенными менингококковыми серотипами. Пациентов вакцинировали или ревакцинировали в соответствии с современными национальными рекомендациями по вакцинации или местной практикой для использования вакцинации с ингибиторами комплемента (например, экулизумабом).

Вакцинация может являться недостаточной для предотвращения менингококковой инфекции. Учитывали официальное руководство и местную практику для соответствующего использования антибактериальных средств. Всех пациентов мониторировали по ранним признакам менингококковых инфекций, оценивали немедленно при подозрении на инфекцию и лечили с использованием подходящих антибиотиков, при необходимости.

6. Оценки эффективности.

Трансфузию rRBC проводили, когда пациент имел уровень гемоглобина 9 г/дл или ниже с признаками или симптомами достаточной тяжести, чтобы оправдать трансфузию, или уровень гемоглобина 7 г/дл или ниже, независимо от присутствия клинических признаков или симптомов.

Признаки или симптомы, как правило, ассоциированные с необходимостью пациента в трансфузии,

или провоцирующие ее, документировали в eCRF для каждого индивидуального пациента. Типичные связанные с анемией симптомы, оправдывающие трансфузии, включали стенокардию, изменение психического состояния (например, обморок, головокружение, спутанность сознания, инсульт, транзиторную ишемическую атаку), тяжелое или ухудшающееся затруднение дыхания, и тяжелую или ухудшающуюся утомляемость.

Если пациент удовлетворял любому критерию трансфузии в ходе исследования, исследователь определял соответствующее количество единиц rRBC для введения посредством трансфузии. Было рекомендовано проводить трансфузию в пределах 48 ч от определения уровня гемоглобина, приведшего к трансфузии. Проведение трансфузии, включая результат для гемоглобина и симптомы, являющиеся пусковыми факторами для трансфузии, и количество единиц, введенных посредством трансфузии, документировали в eCRF.

Перед рандомизацией и в пределах 5 суток до введения исследуемого лекарственного средства на сутки 1, гемоглобин у каждого пациента оценивали либо в локальной, либо в центральной лаборатории. Если на это время уровень гемоглобина у пациента соответствовал этому руководству по трансфузии, пациента подвергали трансфузии с использованием rRBC до уровня гемоглобина выше предела для трансфузии, чтобы он подходил для рандомизации. Либо в локальной, либо в центральной лаборатории, подтверждали, что уровень гемоглобина у пациента после трансфузии превышает предел для трансфузии.

A. LDH и другие связанные с заболеванием лабораторные параметры.

Собирали образцы крови и мочи. Следующие связанные с заболеванием лабораторные параметры измеряли в ходе исследования: LDH, свободный гемоглобин, скрытая кровь, анализ мочи, общий уровень C5, гаптоглобин, количество ретикулоцитов, размер клон RBC при PNH, оцененный посредством высокочувствительной проточной цитометрии, концентрация D-димера, оцененная скорость клубочковой фильтрации (рассчитанная с использованием формулы модификации диеты при почечной недостаточности), соотношение альбумин:креатинин в разовой порции мочи и C-реактивный белок.

B. Сообщенные пациентом показатели исхода.

Две проверенные шкалы QoL предлагали пациентам до введения исследуемого лекарственного средства. Шкала FACIT-утомляемости, версии 4.0, представляет собой коллекцию опросников QoL, относящихся к управлению симптомами утомляемости из-за хронического заболевания. FACIT-утомляемость представляет собой опросник из 13 пунктов, оценивающий сообщенную пациентом утомляемость и ее влияние на повседневную деятельность и функции в течение предшествующих 7 суток. Пациенты оценивали каждый пункт по 5-балльной шкале: 0 (совсем не) - 4 (очень сильно). Общий балл лежит в диапазоне от 0 до 52, где более высокий балл указывает на лучший показатель QoL.

Шкала основного опросника-30 качества жизни (QLQ-C30), версии 3.0, Европейской организации по исследованиям и лечению злокачественных опухолей (EORTC), представляет собой опросник, разработанный для оценки QoL пациентов с злокачественными опухолями. Опросник включает следующие подшкалы: общее состояние здоровья, функциональные шкалы (физическое функционирование, ролевое функционирование, эмоциональное функционирование, когнитивное функционирование и социальная активность), шкалы симптомов (утомляемость, тошнота и рвота, и боль), и отдельные пункты (диспноэ, бессонница, потеря аппетита, констипация, диарея и финансовые затруднения). Тридцать вопросов относятся к QoL, где первые 28 вопросов оценивают по 4-балльной шкале (1=совсем не - 4=очень сильно), и последние 2 вопроса, анализирующие общее состояние здоровья и QoL пациента, оценивают по шкале 1 (очень плохо) - 7 (отлично). Каждая подшкала имеет диапазон 0-100%, где высокий балл представляет более высокий уровень ответа. Таким образом, высокий балл для функциональной шкалы представляет высокий уровень функционирования, но высокий балл по шкале симптома представляет высокий уровень симптоматики/проблемы.

Пациенты заполняли два дополнительных опросника для оценки нагрузки заболевания. Эти опросники предлагали пациентам до инфузии исследуемого лекарственного средства. В опроснике по симптомам PNH перечислены следующие симптомы: пожелтение глаз, изменение цвета мочи, боль в груди, затруднение дыхания, головная боль, утомляемость, боли в области живота, спутанность сознания, эректильная дисфункция, затрудненное глотание и другие. Пациенты указывают, испытывали ли они каждый из симптомов на прошлой неделе, и если да, оценивают частоту (по 4-балльной шкале в диапазоне редко - почти постоянно), тяжесть (по 4-балльной шкале в диапазоне слабая - очень тяжелая) и ассоциированную с этим степень стресса/беспокойства (по 5-балльной шкале в диапазоне совсем не - очень сильно).

В опроснике по использованию ресурсов просят пациентов предоставить количество раз в пределах последнего месяца, когда они были вынуждены: посетить своего поставщика медицинских услуг, в первую очередь, для лечения PNH (исключая указанные в протоколе осмотры в рамках исследования), прибыть в пункт неотложной помощи, в первую очередь, для лечения PNH, поступить в больницу, в первую очередь, для лечения PNH, имели потемневшую мочу и/или пропустили рабочий день в результате симптомов PNH.

С. Основные неблагоприятные сосудистые события.

Основные неблагоприятные сосудистые события (MAVE) оценивали в качестве части плановой оценки неблагоприятных событий (AE). Описание MAVE, анатомическую локализацию, способ диагностики (например, магнитно-резонансная томография, ультразвуковое исследование, ангиограмма), дату постановки диагноза и дату разрешения (или текущее) собирали в eCRF в качестве части медицинского анамнеза пациента (до исходной точки) и в ходе исследования.

MAVE определяют следующим образом:

- a) тромбоз/тромбоз глубоких вен;
- b) легочная эмболия;
- c) инфаркт миокарда;
- d) транзиторная ишемическая атака;
- e) нестабильная стенокардия;
- f) тромбоз почечных вен;
- g) острая окклюзия периферических сосудов;
- h) тромбоз или инфаркт мезентериальных/висцеральных вен;
- i) тромбоз или инфаркт мезентериальных/висцеральных артерий;
- j) тромбоз печеночных/воротных вен (синдром Бадда-Киари);
- k) окклюзия церебральных артерий/острое нарушение мозгового кровообращения;
- l) окклюзия церебральных вен;
- m) тромбоз почечных артерий;
- n) гангрена (нетравматическая; недиабетическая);
- o) ампутация (нетравматическая; недиабетическая);
- p) дермальный тромбоз;
- q) другое, указать.

D. Основные неблагоприятные сосудистые события.

Проводили обзор демографических параметров, включая возраст, пол, расу и этническую принадлежность. Полный медицинский анамнез собирали и документировали. Регистрировали массу и рост. Рост измеряли только при скрининге.

Медицинский анамнез пациента с PNH, включая начало первого симптома PNH, дату постановки диагноза, размер клона PNH, трансфузии rRBC и любые MAVE в анамнезе, документировали при осмотре при скрининге.

Медицинский анамнез пациента, включая предшествующие и сопутствующие состояния/нарушения и трансфузии в анамнезе, регистрировали при осмотре при скрининге. Использование лекарственных средств (рецептурных или безрецептурных, включая витамины и/или добавки из растительного сырья) в течение 28 суток (или 3 лет для документации противоменингококковой вакцинации) до начала скрининга также регистрировали, в дополнение к противоменингококковой вакцинации.

Физическое обследование включало следующие оценки: общего внешнего вида; кожи; головы, ушей, глаз, носа и горла; шеи; лимфатических узлов; грудной клетки; сердца; брюшной полости; конечностей; центральной нервной системы; и скелетно-мышечной системы. Сокращенное физическое обследование состояло из значимого обследования системы организма, на основании суждения исследователя и симптомов пациента.

Измерения жизненно важных функций проводили после отдыха пациента в течение по меньшей мере 5 мин, и они включали систолическое и диастолическое кровяное давление (BP; миллиметров ртутного столба [мм рт. ст.]), частоту сердечных сокращений (ударов/минуту), частоту дыхания (вдохов/минуту) и оральную или тимпанальную температуру (градусов Цельсия [°C] или градусов Фаренгейта [°F]).

Проводили сбор образцов для теста сыворотки на беременность, гематологического анализа, химического анализа, анализа свертывания крови и исследования мочи. Образцы для лабораторных оценок собирали до введения каждого исследуемого лекарственного средства. Если прогнозируемое событие резкого гемолиза происходит, проводят осмотр вне расписания, при котором собирают образец для анализа LDH и PK/PD в центральной лаборатории.

Понятно, что некоторые лабораторные значения могут находиться вне диапазона нормальных значений из-за сопутствующего заболевания. Исследователи используют свое врачебное мнение при оценке клинической значимости этих значений. Клиническую значимость определяют как любое отклонение лабораторных измерений, которое имеет медицинское значение и которое приводит к изменению в медицинском уходе. Если отмечены клинически значимые лабораторные изменения от исходного значения, изменения документировали как AE в AE eCRF. Исследователь также оценивал связь с исследуемым лечением для всех клинически значимых значений вне диапазона. Исследователь продолжал мониторить пациента посредством дополнительных лабораторных оценок, пока (1) значения не возвращались к нормальному диапазону или исходному уровню, или (2) исследователь не выражал мнения, что значения вне нормального диапазона не связаны с введением исследуемого лекарственного средства или другими специфическими для протокола процедурами.

Образцы крови анализировали по химическим параметрам сыворотки. Непрямой билирубин рассчитывают по уровням общего и прямого билирубина; таким образом, результаты для непрямого билирубина не были доступны, если прямой билирубин составлял ниже предела количественного определения. Уровни сывороточного FSH измеряли в ходе скрининга для пациентов женского пола после менопаузы для подтверждения их постменопаузального статуса. Проводили химические оценки. Оцененную скорость клубочковой фильтрации рассчитывали с использованием формулы модификации диеты при почечной недостаточности при всех осмотрах, при которых проводили химические анализы сыворотки. Образцы крови анализировали по параметрам свертывания крови.

Анализировали образцы мочи. Микроскопическое исследование образцов мочи проводили, если результаты макроскопического анализа были аномальными. Образцы мочи также анализировали для измерения уровня белков и креатинина для расчета соотношения белок:креатинин в моче.

Тестирование на HIV по вирусу иммунодефицита человека типа 1 (HIV-1) и вирусу иммунодефицита человека типа 2 (HIV-2) является необходимым для всех пациентов перед регистрацией. Известных положительных по HIV пациентов не регистрировали.

Для каждого пациента, проводили однократную цифровую ЭКГ в 12 отведениях. Пациенты должны лежать на спине в течение приблизительно 5-10 мин до проведения ЭКГ и оставаться на спине, но бодрствовать, во время проведения ЭКГ.

Образцы крови собирали для тестирования присутствия и титра ADA против ALXN1210 или экулизумаба в сыворотке до введения исследуемого лекарственного средства. Если результаты теста были положительными, тест повторяли каждые 3 месяца, пока результаты не станут отрицательными или стабилизированными, на основании измерения титра и оценок безопасности. Дополнительную характеристику ответов антител проводили по необходимости, включая связывающие и нейтрализующие антитела, PK/PD, безопасность и активность ALXN1210 или экулизумаба.

АЕ представляет собой любое нежелательное медицинское явление у пациента, которому вводят фармацевтический продукт, и оно необязательно должно иметь причинно-следственную связь с этим лечением. АЕ может, таким образом, представлять собой любой неблагоприятный или непредусмотренный признак (например, аномальное лабораторное обнаружение), симптом или заболевание, ассоциированные по времени с использованием лекарственного препарата, независимо от того, считают или нет их связанными с лекарственным препаратом.

Ситуации, в которых нежелательное медицинское явление не произошло (например, госпитализация из-за планового хирургического вмешательства, если она была запланирована до начала исследования, госпитализации по социальным причинам или для удобства), и предусмотренные суточные колебания предшествующего заболевания(заболеваний) или состояния(состояний), присутствующих или детектированных на время начала исследования, которые не ухудшились, не являлись АЕ.

Отсутствие эффекта лекарственного средства не является АЕ в клинических исследованиях, поскольку целью клинического исследования является определение эффекта лекарственного средства.

Ошибка в приеме лекарственного средства (включая преднамеренное применение не по назначению, злоупотребление и передозировку продукта) или использование, отличное от определенного в протоколе, не рассматривают как АЕ, если не присутствует нежелательного медицинского явления в результате ошибки в приеме лекарственного средства.

Случаи беременности, возникающие во время подвергания матери или отца воздействию исследуемого продукта, регистрировали в пределах 24 ч от постановки в известность исследователя/центра. Данные по исходу для плода и грудному вскармливанию собирают для отчета перед регулирующими органами и оценки безопасности.

Неблагоприятные события регистрировали со времени подписания согласия. АЕ, зарегистрированное после информированного согласия, но до введения исследуемого лекарственного средства, рассматривают как АЕ до лечения.

Известно, что ингибирование C5 увеличивает чувствительность к инфекциям, вызванным инкапсулированными бактериями, в частности *N. meningitidis*. Следующие события представляли собой важные идентифицированные риски в этом исследовании: менингококковые инфекции, сепсис, серьезные инфекции, инфекция *Aspergillus* и реакции на инфузию. Дополнительные представляющие интерес события в этом исследовании включали следующие: серьезные кожные неблагоприятные реакции, кардиологические нарушения (включая фибрилляцию желудочков) и ангиоэдему.

Тяжесть АЕ ранжировали с использованием Общей терминологии критериев неблагоприятных событий (CTCAE) версии 4.03 или выше. Шкала ранжирования (тяжести) представлена для каждого термина АЕ. Каждый термин CTCAE представляет собой термин низшего уровня (LLT) согласно Медицинскому словарю для регуляторной деятельности (MedDRA®). Каждый LLT кодирован предпочтительным термином (PT) MedDRA.

Степень относится к тяжести АЕ. CTCAE приписывает степень 1-5, с уникальными клиническими описаниями тяжести для каждого АЕ (табл. 9).

Таблица 9

Шкала ранжирования тяжести неблагоприятных событий

Степень	Описание
Степень 1	Мягкое; бессимптомное или мягкие симптомы; только клинические или диагностические наблюдения; вмешательство не показано
Степень 2	Умеренное; показано минимальное, местное или неинвазивное вмешательство; ограничение соответствующей возрасту инструментальной активности в повседневной деятельности (ADL) ^a
Степень 3	Тяжелое или значимое с медицинской точки зрения, но не непосредственно опасное для жизни; показана госпитализация или продление госпитализации; инвалидизирующее; ограничивающее ADL самообслуживания ^b
Степень 4	Опасные для жизни последствия; показано срочное вмешательство.
Степень 5	Связанная с АЕ смерть.

Сокращения: ADL=активность в повседневной деятельности; АЕ=неблагоприятное событие.

Инструментальная ADL относится к приготовлению пищи, покупке продуктов или одежды, использованию телефона, управлению денежными средствами и т.д.

ADL самообслуживания относится к мытью, одеванию и раздеванию, принятию пищи, использованию туалета, приему лекарственных средств и отсутствию прикованности к кровати.

Исследователь должен представить оценку причинно-следственной связи (отсутствие связи, маловероятная, возможная, вероятная или определенная) для всех АЕ (как серьезных, так и несерьезных), на основании врачебного мнения исследователя и наблюдаемых симптомов, ассоциированных с событием (табл. 10). Эту оценку регистрировали в eCRF и любых дополнительных формах, по необходимости.

Таблица 10

Описания оценки причинно-следственной связи

Оценка	Описание
Не связанные/Отсутствие связи	Предполагает отсутствие причинно-следственной связи между исследуемым продуктом и зарегистрированным событием.
С малой вероятностью связанные	Предполагает, что клиническая картина имеет высокое соответствие с причиной, отличной от исследуемого продукта, но соотношение невозможно выполнить с абсолютной уверенностью, и связь между исследуемым продуктом и АЕ невозможно исключить с полной уверенностью.
Возможно связанные	Предполагает, что лечение с использованием исследуемого продукта может вызывать или вносить вклад в АЕ (т.е., событие следует разумной временной последовательности от времени введения лекарственного средства и/или следует известному паттерну ответа на исследуемый продукт, но может также быть вызвано другими факторами).
Вероятно связанные	Предполагает, что разумная временная последовательность события с введением исследуемого продукта существует, и вероятную причинно-следственную связь события с исследуемым продуктом. Это основано на известном фармакологическом действии исследуемого продукта, известных или ранее опубликованных неблагоприятных реакциях на исследуемый продукт или класс лекарственных средств, или мнению на основании клинического опыта исследователя.
Определенно связанные	Связь по времени с исследуемым продуктом, другие условия (сопутствующее заболевание, реакция на сопутствующее лекарственное средство или прогрессирование/проявление состояния заболевания), по-видимому, не объясняют событие, соответствует известному фармацевтическому профилю, улучшение при прекращении, повторное появление при повторном воздействии.

Серьезное неблагоприятное событие (SAE) представляет собой любое нежелательное медицинское явление, которое: приводит к смерти, является опасным для жизни (т.е. пациент имеет риск смерти во время события), требует госпитализации пациента или продления существующей госпитализации, приводит к постоянной или значительной инвалидности/недееспособности и/или представляет собой врожденный порок развития плода/патологию родов.

Важные медицинские события, которые могут не приводить к смерти, не являясь непосредственно опасными для жизни или не требовать госпитализации, можно рассматривать как серьезное неблагоприятное событие, когда, на основании соответствующего врачебного мнения, они могут подвергать риску пациента или требовать вмешательства для предотвращения одного из исходов, перечисленных выше.

Предполагаемые непредвиденные серьезные неблагоприятные реакции (SUSAR) представляли собой серьезные события, которые не были перечислены в IB, и которые исследователь идентифицирует как связанные с исследуемым продуктом или способом.

Все АЕ (серьезные и несерьезные) собирали от подписания ICF до 56 суток после последней дозы исследуемого лекарственного средства для пациентов с ЕТ или до 56 суток после последней дозы исследуемого лекарственного средства для пациентов, завершивших исследование.

7. Фармакокинетика и фармакодинамика.

Образцы крови для определения концентраций лекарственного средства в сыворотке и оценок PD собирали до и после введения исследуемого лекарственного средства. Регистрируют фактическую дату и время (показания 24-часовых часов) каждого отбора образцов. Количество временных точек отбора образцов для РК для любого данного пациента не превышало запланированного на настоящий момент количества временных точек; при событии резкого гемолиза, дополнительный образец для РК/PD являлся необходимым.

Образцы крови для оценки РК и PD отбирали из руки, противоположной руке, используемой для инфузии лекарственного средства.

Оценки РК/PD являлись следующими: изменение концентрации в сыворотке ALXN1210 и экулизумаба с течением времени, изменение гемолитической активности в сRBC с течением времени (поисковые), и изменение концентрации свободного C5 и общей концентрации C5 с течением времени.

8. Статистические способы и запланированные анализы.

Все собранные данные представлены в табличных обобщениях. Все данные, так же как любые исходные, выведенные из данных, представлены в подробных перечнях данных. Представлены также графические представления, когда это целесообразно. Все анализы проводили с использованием выпуска SAS®, версии 9.4 или выше (SAS Institute Inc., Cary, NC, USA) или другого проверенного статистического программного обеспечения. Непрерывные переменные суммировали с использованием описательной статистики, включая количество наблюдений и среднее, стандартное отклонение, медианные, минимальные и максимальные значения. Категориальные переменные суммировали посредством значений частоты и процента пациентов. Все проведенные статистические тесты были основаны на 2-стороннем 5% уровне значимости, если не указано иное. Перед окончательным оформлением и закрытия доступа к базе данных, все решения применительно к включению или исключению данных из анализа для каждого пациента, принимали соответствующие специалисты в области медицины и статистики. Исключения, все без исключения, документировали в списках пациентов.

Детали статистических анализов, описанных ниже, указывали в отдельном Плана статистического анализа (SAP) до закрытия доступа к базе данных и ее анализа. Любое изменение способов анализа данных, описанных в протоколе, требует улучшения, только если оно изменяет первичные или ключевые вторичные цели, или проведение исследования. Любое другое изменение способов анализа данных, описанных в протоколе или SAP, и обоснование для осуществления изменения, описано в отчете о клиническом исследовании (CSR). Дополнительные поисковые анализы данных проводили, как считали необходимым.

CSR получали на основании данных эффективности, безопасности, РК и PD, собранных до окончания 26-недельного периода рандомизированного лечения (сутки 183). Конечный CSR для обобщения параметров длительной эффективности, безопасности, РК и PD получали по завершении исследования.

Приблизительно 246 пациентов случайным образом регистрировали в соотношении 1:1 для введения ALXN1210 (N=107) или экулизумаба (N=107) для обеспечения по меньшей мере 193 подлежащих оценке пациентов (принимая процент отсева не более 10%). Оценка размера выборки была основана на дизайне не меньшей эффективности, сравнивающим пациентов, подвергнутых лечению с использованием ALXN1210, с пациентами, подвергнутыми лечению с использованием экулизумаба. Совместные первичные конечные точки гемолиза, как измерено напрямую по нормализации LDH (LDH-N) от суток 29 до суток 183, и доли пациентов, достигших исключения трансфузий (ТА) до суток 183, использовали для оценки не меньшей эффективности. Размер выборки основан на конечной точке, требующей большего количества пациентов.

Для совместной первичной конечной точки LDH-N, с использованием предела не меньшей эффективности (NIM) на основании относительного преимущества экулизумаба, по сравнению с плацебо, 0,39 и 1-сторонней ошибки I типа 2,5%, минимум 142 пациента обеспечивают 80% мощность для демонстрации не меньшей эффективности ALXN1210 относительно экулизумаба. NIM определяли на основании рандомизированного исследования с контролем плацебо (Hillmen P., et al., N. Engl. J. Med., 2006;355:1233-1243), в котором показано относительное преимущество экулизумаба, по сравнению с плацебо, с отношением шансов 6,5. Это было основано на нескольких факторах. Поскольку исходный уровень LDH является прогностическим фактором частоты нормализации, для сохранения постоянства предположения, частоту LDH-N рассчитывали с коррекцией на наблюдаемую исходную LDH-N по данным текущего исследования ALXN1210 фазы 1b и 2. Затем оцененную LDH-N для экулизумаба рассчитывали как средневзвешенное значение доли LDH-N от суток 29 до суток 183, согласующееся с предложенным планом анализа для этого исследования. Поскольку доля LDH-N для подвергнутых лечению

пациентов составляла 0% при всех осмотрах, верхнюю границу 95% CI использовали для обеспечения возможности расчета отношения шансов. Окончательная оценка преимущества была основана на доле LDH-N 42% для пациентов, подвергаемых лечению экулизумабом, и 10% для плацебо. Традиционным выбором NIM является выбор с $\leq 50\%$ потерей преимущества, приводящей к NIM отношения шансов 0,39. При расчете NIM следуют Ng T-H (Statist. Med. 2008; 27:5392-5406), в котором NIM приведен по $1/\{OR^{0,5}\}$ где OR представляет собой отношение шансов экулизумаба, по сравнению с плацебо, и приведен по $[0,42/(1-0,42)]/[0,1/(1-0,1)]$, и 0,5 представляет собой долю преимущества, подлежащую сохранению. По этому способу выбирают NIM на шкале логарифма отношения шансов, как описано в Разделе IV Руководства для промышленности Управления по контролю качества пищевых продуктов и лекарственных средств (FDA) от 2010 г.: Клинические исследования не меньшей эффективности. В то время как можно использовать более консервативные способы для разработки NIM, например, с использованием нижней границы 95% CI для экулизумаба, полученный оцененный размер выборки делает это исследование операционно неосуществимым в свете редкости PNH и малочисленности наивных по отношению к экулизумабу пациентов.

Для другой совместной первичной конечной точки доли пациентов, не подвергаемых никаким трансфузиям до суток 183, с использованием NIM -20% и 1-сторонней ошибки I типа 2,5%, минимум 193 пациента обеспечивают 80% мощность для демонстрации не меньшей эффективности между группами лечения. NIM определяли на основании Глобального регистра PNH для пациентов, подвергаемых лечению экулизумабом, зарегистрированных в регистре в 2012 г. или позднее (Soliris Type II Variation Procedure No. EMEA/H/C/000791/II/66). Трансфузии в анамнезе являются прогностическим фактором трансфузии на фоне лечения, таким образом, для сохранения постоянства предположения, NIM оценивали на основании доступных данных от подвергнутых и не подвергнутых лечению пациентов пропорционально ожидаемой регистрации в текущее исследование. Для пациентов, подвергнутых лечению с использованием экулизумаба, (частота ТА 57,1%) показано преимущество, по сравнению с не подвергнутыми лечению пациентами (частота ТА 18,6%) с различием приблизительно 40% (38,5%), после коррекции на количество трансфузий в анамнезе за 12 месяцев до регистрации. Коррекцию получали из ожидаемой доли пациентов без трансфузий в анамнезе не более 20%. Регистрацию пациентов для этого исследования ограничивали 20% для пациентов без трансфузий в анамнезе для обеспечения удовлетворения постоянства.

Традиционным выбором NIM является выбор с $\leq 50\%$ потерей преимущества, приводящей к NIM приблизительно -20%. Более консервативный NIM можно использовать с использованием нижней границы 95% CI для различия в частоте, однако, полученный оцененный размер выборки делает это исследование операционно неосуществимым в свете редкости PNH и малочисленности наивных по отношению к экулизумабу пациентов в присутствии и в отсутствие трансфузий в анамнезе. Кроме того, с учетом доли пациентов с ТА, наблюдаемой в предварительных результатах программы фазы 1b/2, не меньшую эффективность можно показывать с использованием более консервативных NIM для данного размера выборки с ограниченной потерей мощности.

Поскольку оценка размера выборки на основании LDH-N меньше, чем оценка на основании ТА (табл. 11), окончательная оценка размера выборки, выбранная для этого исследования, была основана на конечной точке ТА. С коррекцией на возможную 10% частоту отсева, приблизительно 246 пациентов были зарегистрированы в этом исследовании.

Таблица 11

Обобщение параметров, используемых при оценке размера выборки с совместными первичными конечными точками

Параметры	Нормализация LDH (LDH-N)	Исключение трансфузий (ТА)
Мощность	80%	80%
Ошибка I типа	1-сторонняя 0,025	1-сторонняя 0,025
Предел не меньшей эффективности	0,39	-0,20
Соотношение распределения	1:1	1:1
Средний ответ на экулизумаб	0,42 ^a	0,57 ^b
Стандартное отклонение для ответа на экулизумаб	NA	NA
Предполагаемое различие в способах лечения	1	0
Оцененный размер выборки (SS)	142	193
Скорректированный SS для 10% отсева	158	214

Примечание: Пакет программного обеспечения: Hintze, J. (2011). PASS 11. NCSS, LLC. Kaysville, Utah, US. www.ncss.com.

^a Частота ответа из исследования TRIUMPH с коррекцией на исходный уровень LDH.

^b Частота ответа из Глобального регистра PNH с коррекцией на количество трансфузий в анамнезе.

Анализы эффективности проводили для полной популяции для анализа (FAS). Анализы совместных первичных конечных точек эффективности, так же как анализы ключевых вторичных конечных точек, проводили для популяции анализа по протоколу (PP). FAS представляет собой первичную популяцию для всех анализов эффективности. FAS включает всех пациентов, которым вводили по меньшей мере 1 дозу ALXN1210 или экулизумаба, и которые имеют по меньшей мере 1 оценку эффективности после первой инфузии.

Популяция PP, окончательно оформленная до закрытия доступа к базе данных, состоит из пациентов FAS, удовлетворяющих всем из следующих критериев:

- a) Не пропускали доз ALXN1210 или пропускали не более 1 дозы экулизумаба во время 26-недельного периода рандомизированного лечения;
- b) Удовлетворяли критериям включения #2, 3 и 4;
- c) Не удовлетворяли критериям исключения #1, 2, 3 или 4;
- d) Никогда не подвергались неправильному рандомизированному лечению;
- e) Следовали указанному в протоколе руководству по трансфузии.

Анализы безопасности проводили для популяции безопасности, определенной как все пациенты, которым вводили по меньшей мере 1 дозу исследуемого лекарственного средства. Анализы фармакокинетики и PD проводили для всех пациентов, которым вводили по меньшей мере 1 дозу исследуемого лекарственного средства, и которые имеют поддающиеся оценке данные PK и PD.

Демографические и исходные характеристики пациентов, включая медицинский анамнез и трансфузии в анамнезе, суммировали по стратам лечения и в совокупности для популяций FAS, безопасности и PP. Формальных статистических сравнений не проводили.

Всех пациентов включали в обобщения распределения пациентов, описывающих частоту и процент пациентов, которых подвергали скринингу и лечению, и которые завершили или прекратили исследование, вместе с причиной прекращения, по стратам лечения. Всех пациентов, для которых прекратили исследование, идентифицировали, и степень их участия в исследовании регистрировали. Если известна, приведена причина прекращения. Количество пациентов, которых подвергали лечению, прекращению лечения (вместе с причиной прекращения лечения), переводу в период расширения и прекращению периода расширения (вместе с причиной прекращения) вносили в таблицу по стратам лечения и в совокупности.

Применения предшествующих и сопутствующих лекарственных средств для каждого пациента кодировали с использованием Словаря лекарственных средств Всемирной организации здравоохранения, и частоту и процент введения сопутствующих лекарственных средств суммировали. Лекарственные средства суммировали по классу Анатомо-терапевтически-химической (АТХ) системы и предпочтительному наименованию лекарственного средства с использованием значений частоты и процентов пациентов в популяциях FAS, безопасности и PP.

Совместные первичные конечные точки эффективности представляли собой 1) различие между группами лечения в доле пациентов, которые достигли ТА до суток 183, и 2) относительный эффект между группами лечения на LDH-N от суток 29 до суток 183, выраженный как отношение шансов.

Исключения трансфузий достигали только для тех пациентов, которых не подвергали трансфузии, и которые не соответствовали указанному в протоколе руководству для трансфузии. Процент пациентов, которые достигли ТА с 95% CI, рассчитывают на сутки 183 для обеих групп лечения ALXN1210 и экулизумаба, и страты рандомизации. Различия в проценте пациентов, достигших ТА, в 2 группах лечения рассчитывают между группами лечения ALXN1210 и экулизумаба, вместе с 95% CI для различия. Различия между группами лечения ALXN1210 и экулизумаба рассчитывают как взвешенную комбинацию различий между группами лечения ALXN1210 и экулизумаба в пределах стратификационных групп (с использованием способа Мантеля-Гензеля). 95% CI для различия между группами лечения ALXN1210 и экулизумаба рассчитывают с использованием стратифицированного способом Ньюкомба доверительного интервала.

LDH-N анализировали с использованием способа общих оценочных уравнений (GEE), который учитывает повторные измерения LDH-N при каждом осмотре (Liang K-Y, et al., *Biometrika*. 1986;73(1):13-22). Способ GEE предоставляет отношения шансов и CI для эффекта лечения, в то же время контролируя корреляцию между осмотрами для данного пациента и другими исходными факторами. LDH-N от суток 29 до суток 183 используют в качестве зависимой переменной и индикаторной переменной для лечения, количество трансфузий в анамнезе (в качестве категориальной переменной на основании уровней фактора стратификации) и исходный уровень LDH (в качестве непрерывной переменной) включают в модель в качестве влияющих переменных. Для корреляции данных для одного пациента принимают ауторегрессивную структуру первого порядка, в которой принимают наивысшую корреляцию между осмотрами, которые были наиболее близкими по времени. Сутки 29 представляли собой первую оценку по расписанию после начала поддерживающего дозирования, и опыт использования экулизумаба и данные фазы 1b/2 ALXN1210 показывают почти максимальную супрессию LDH через 4 недели лечения. Результаты для модели представляли как отношения шансов с 95% доверительными интервалами.

Чтобы заключить, что ALXN1210 не уступает экулизумабу, для обеих совместных первичных конечных точек индивидуально должна быть показана не меньшая эффективность. Если нижняя граница 95% CI для различия (ALXN1210-экулизумаб) превышала NIM -20% для ТА, и нижняя граница 95% CI для отношения шансов ALXN1210, по сравнению с экулизумабом, превышала NIM 0,39 для LDH-N, тогда заключали, что лечение ALXN1210 не уступает экулизумабу. Если не меньшая эффективность соблюдалась для обеих совместных первичных конечных точек, и больший эффект для ALXN1210 наблюдали в любой совместной первичной точке, тогда оценивали превосходство с использованием способа множественных сравнений Хохберга.

4 ключевые вторичные конечные точки эффективности суммировали по стратам рандомизации и по стратам лечения в исходной точке и при осмотрах в рамках исследования, где эти оценки собирали во время 26-недельного периода рандомизированного лечения. Изменение FACIT-утомляемости (и процент изменения уровня LDH) от исходной точки до недели 26 анализируют с использованием модели смешанных эффектов для повторных измерений (MMRM; см., например, Mallinckrodt CH, et al., J. Biopharm. Stat. 2001;11:9-21 и Mallinckrodt CH, et al., Clinical Trials. 2004;1:477-489) с фиксированными, категориальными эффектами лечения, показателями стратификационной рандомизации для трансфузий в анамнезе (0, 1-14, или >14 единиц rRBC за 1 год до первой дозы исследуемого лекарственного средства) и уровнями LDH при скрининге (1,5-<3×ULN или ≥3×ULN), осмотром в рамках исследования и взаимодействием осмотра в рамках исследования с группой лечения, так же как с непрерывными, фиксированными ковариациями исходной FACIT-утомляемости (или LDH) и взаимодействием исходной FACIT-утомляемости (или LDH) с осмотром в качестве ковариаций. Для процента изменения уровня LDH, включают исходный уровень LDH в качестве непрерывной переменной. Аппроксимацию Кенварда-Роджера используют для оценки степеней свободы знаменателя. Рассчитывают различие между группами лечения ALXN1210 и экулизумаба вместе с 2-сторонним 95% CI.

Для резкого гемолиза и стабилизированного гемоглобина, использовали такой же способ, использованный для ТА. Эти ключевые вторичные конечные точки тестировали в иерархическом порядке, при условии, что не меньшая эффективность заявлена для совместных первичных конечных точек. Если не меньшая эффективность получена для ключевой вторичной конечной точки, и наблюдают больший эффект для ALXN1210, тогда оценивали превосходство с использованием 2-стороннего критерия 0,05 для каждого параметра.

При проведении анализов ключевых вторичных конечных точек эффективности, использовали способ замкнутого тестирования, таким образом, отсутствие значимости теста предотвращает анализ последующих тестов. Оценки и CI рассчитывали для всех этих ключевых вторичных конечных точек эффективности, независимо от того, предотвращает ли отсутствие значимости теста анализ последующих тестов. Если верхняя граница 95% CI для различия между группами лечения ALXN1210 и экулизумаба в проценте изменения от исходной точки до недели 26 в LDH составляла менее NIM 20%, тогда заявляли, что ALXN1210 не уступает по этому параметру, и тестировали следующий параметр. Если нижняя граница 95% CI для различия между группами лечения ALXN1210 и экулизумаба в изменении, по сравнению с исходным, по шкале FACIT-утомляемости превышала NIM -5, тогда заявляли, что ALXN1210 не уступает по этому параметру, и тестировали следующий параметр. Если верхняя граница 95% CI для различия между группами лечения ALXN1210 и экулизумаба в доле пациентов с резким гемолизом составляла менее NIM 20%, тогда заявляли, что ALXN1210 не уступает по этому параметру, и тестировали следующий параметр. Если нижняя граница 95% CI для различия между группами лечения ALXN1210 и экулизумаба в доле пациентов с стабилизированным гемоглобином превышала NIM -20%, тогда заявляли, что ALXN1210 не уступает по этому параметру. Благодаря предварительно заданному тестированию в иерархическом порядке, не требовалось коррекции на ошибку I типа.

Изменения от исходной точки в EORTC-QLQ-C30 суммировали по группе лечения в исходной точке и при осмотрах в рамках исследования, где эти оценки собирали. Сдвиги от исходной точки в клинических проявлениях PNH суммировали по группе лечения и при осмотрах в рамках исследования, где эти оценки собирали. Количество любых вызванных лечением MAVE (n) и количество пациентов с событиями (n, %) отображали по группе лечения. Общее количество единиц rRBC, введенных посредством трансфузии во время лечения, суммировали по группе лечения. Получали кривые Каплана-Мейера для обеих групп лечения и оценки времени до первого возникновения LDH-N со времени первого введения исследуемого лекарственного средства. Статистические выводы из этих параметров не запланированы.

Все анализы безопасности проводили для популяции безопасности, определенной как все пациенты, которым вводили по меньшей мере 1 дозу ALXN1210 или экулизумаба. Вплоть до суток 183, результаты для безопасности регистрировали по группе лечения.

Следующие определения использовали для АЕ:

- a) Неблагоприятные события до лечения: любое АЕ, которое начинается после предоставления информированного согласия, но до первой инфузии исследуемого лекарственного средства.
- b) Вызванное лечением неблагоприятное событие: любое АЕ, которое начинается во время или после первой инфузии исследуемого лекарственного средства.
- c) Вызванное лечением SAE: Вызванное лечением АЕ (TEAE) которое является серьезным.

Встречаемость ТЕАЕ, случаи прекращения из-за ТЕАЕ, связанные с введением лекарственного средства ТЕАЕ, ТЕАЕ во время введения исследуемого лекарственного средства, тяжелые ТЕАЕ, и SAE суммировали. Все АЕ кодировали с использованием MedDRA версии 18 или выше, и суммировали по классу системы органов (SOC) и РТ. Получали подробный список по пациентам для ТЕАЕ, SAE, ТЕАЕ, связанных ТЕАЕ, ТЕАЕ во время введения исследуемого лекарственного средства и случаев прекращения из-за ТЕАЕ. Неблагоприятные изменения от исходной точки в обнаружениях при физическом осмотре, классифицировали как АЕ и анализировали соответственно.

Жизненно важные функции суммировали описательно в исходной точке и во временных точках после исходной, и по изменениям от исходной точки по группе лечения. Получали списки данных по пациентам.

Изменения результатов анализов клинической химии, гематологии и исследования мочи от исходной точки до временных точек в рамках исследования после исходной точки суммировали описательно по группе лечения. Таблицы сдвигов с течением времени представляли для всех центральных лабораторных значений, где это применимо, с использованием критериев ранжирования из СТСАЕ v4.03. Получали списки пациентов с аномальными результатами.

Получали списки данных для параметров ЭКГ по пациентам. Изменения от исходной точки в интервалах электрокардиограммы (PR, RR, QT и QTcF) представляли по группе лечения. Интервал QT корректируют по частоте сердечных сокращений с использованием формулы Фридерика (QTcF).

Обнаружения аномальной иммуногенности, включая встречаемость и титры ADA против ALXN1210 или экулизумаба, обобщали в табличном формате по группе лечения. Анализировали долю пациентов, когда-либо положительных, и долю пациентов, всегда отрицательных.

Индивидуальные данные по концентрации в сыворотке для всех пациентов, которым вводили по меньшей мере 1 дозу исследуемого лекарственного средства (т.е. ALXN1210 или экулизумаба), и которые имели поддающиеся оценке данные РК, использовали для выведения параметров РК для ALXN1210 и экулизумаба. Строили графики профилей средней концентрации в сыворотке в зависимости от времени. Получали также графики профилей концентрации в сыворотке в зависимости от времени для индивидуальных пациентов. Фактическое время введения доз и отбора образцов использовали для всех расчетов. Показатели описательной статистики рассчитывали для данных концентрации в сыворотке в каждой временной точке отбора образцов, по необходимости. Оценку популяции по РК рассматривали с использованием данных из этого исследования или в комбинации с данными из других исследований.

Анализ PD проводили для всех пациентов, которым вводили по меньшей мере 1 дозу ALXN1210 или экулизумаба, и которые имели поддающиеся оценке данные PD. Описательную статистику представляли для всех конечных точек PD ALXN1210 и экулизумаба в каждой временной точке отбора образцов. Эффекты PD ALXN1210 и экулизумаба, введенных IV, оценивали посредством оценки абсолютных значений и изменений, и процента изменения от исходной точки, для общей концентрации C5 в сыворотке и концентрации свободного C5 в сыворотке, и гемолиза cRBC с течением времени, по необходимости.

Пример 2.

Результаты рандомизированного, открытого исследования фазы 3, с контролем по активному препарату, для ALXN1210 (равулизумаба) по сравнению с экулизумабом, для наивных по отношению к ингибиторам комплемента взрослых пациентов с PNH.

Ниже приведено обобщение данных, полученных для текущего открытого клинического исследования фазы 3, проводимого в соответствии с протоколом, описанным выше в примере 1. Обобщение результатов для эффективности и безопасности представлено ниже.

1. Обобщение исследования.

Это клиническое исследование фазы III для человека представляло собой рандомизированное, открытое исследование, с контролем по активному препарату, сравнивающее по не меньшей эффективности ALXN1210, по сравнению с Soliris® (экулизумабом), у взрослых пациентов, для пациентов с PNH, наивных по отношению к лечению с использованием ингибитора комплемента. В исследовании зарегистрировано всего 246 пациентов. Всего 244 пациента завершили исследование и включены в этот анализ по протоколу. Только для 2 субъектов прекращено исследование в ходе исследования.

Это исследование фазы III достигло своей первичной цели и показало, что ALXN1210 (равулизумаб) не уступал Soliris® (экулизумабу). Конкретно, в исследовании достигнуты предварительно назначенные пределы не меньшей эффективности (NIM) для нормализации LDH (LDH-N) и исключения трансфузий (ТА), с значениями, лучшими, чем 10% пределы, требуемые FDA. Кроме того, в конечной точке ТА достигнут NIM менее 5%. Кроме того, для всех 4 ключевых вторичных конечных точек показано преимущество ALXN1210 и показана не меньшая эффективность, по сравнению с Soliris® (экулизумабом). Для резкого гемолиза (ВТН) также показана количественная тенденция к преимуществу равулизумаба, по сравнению с экулизумабом, с 4% против 10,7% соответственно, но она не совсем достигла включения в таблицу в этом исследовании ($p < 0,074$). Встречаемость резкого гемолиза была более чем в 2 раза выше в группе Soliris®, чем в группе ALXN1210, и различие было ассоциировано с субоптималь-

ным ингибированием C5 в группе Soliris®, что позволяет предполагать, что AXLN1210 уменьшает риск резкого гемолиза для пациента, посредством постоянного полного ингибирования C5.

В сумме, равулизумаб статистически значимо не уступал экулизумабу для обеих совместных первичных и всех ключевых вторичных конечных точек: исключения трансфузий (73,6% против 66,1%; различие 6,8% [95% CI, -4,7, 18,1]), нормализации LDH (53,6% против 49,4%, отношение шансов [1,19 (0,80, 1,77)]), процента уменьшения LDH (76,8% против 76,0%; различие [95% CI], -0,83% [-5,2, 3,6]), изменения балла FACIT-утомляемости (7,1 против 6,4; различие [95% CI], 0,67 [-1,2, 2,6]), резкого гемолиза (4,0% против 10,7%; различие [95% CI], -6,7% [-14,21, 0,18]) и стабилизированного гемоглобина (68,0% против 64,5%; различие [95% CI], 2,9 [-8,8, 14,6]). Важно, что анализ чувствительности показал надежные результаты для всех конечных точек эффективности. Данные представлены в прилагаемых фигурах и таблицах, и их более полно обсуждают ниже.

Дизайн исследования не меньшей эффективности, сравнивающего ALXN1210 и экулизумаб, показан на фиг. 1. В исследовании сравнивают индивидуализированную схему дозирования на основании массы для ALXN1210 с существующей одобренной схемой дозирования для экулизумаба при PNH в попытке показать не меньшую эффективность у пациентов с PNH, наивных по отношению к лечению с использованием ингибитора комплемента. Доза, выбранная для ALXN1210, основана на массе и включает нагрузочную дозу (2400 мг для пациентов ≥ 40 кг - < 60 кг, 2700 мг для пациентов ≥ 60 кг - < 100 кг, 3000 мг для пациентов ≥ 100 кг) на сутки 1, с последующими поддерживающими дозами ALXN1210 (3000 мг для пациентов ≥ 40 кг - < 60 кг, 3300 мг для пациентов ≥ 60 - < 100 кг, 3600 мг для пациентов ≥ 100 кг) на сутки 15 и q8w после этого. См. фиг. 1. В отличие от этого, доза экулизумаба включает четыре индукционных дозы 600 мг на сутки 1, 8, 15 и 22, с последующей поддерживающей дозой 900 мг, вводимых IV на сутки 29 и каждые 2 недели после этого. См. фиг. 1.

В исследовании зарегистрировано больше пациентов, чем запланировано исходно. Конкретно, 246 пациентов зарегистрированы в исследовании и рандомизированы либо в группу ALXN1210, либо в группу экулизумаба. См. фиг. 2. Всего 39 субъектов не прошли отбор при скрининге. Из 246 пациентов, подлежащих включению в 26-недельный период лечения и его завершению, 243 переведены в текущее расширенное исследование. См. фиг. 2. Исходные характеристики и демографические данные для исследуемой популяции показаны на фиг. 3.

Все 246 подвергнутых лечению пациентов (125 пациентов в группе ALXN1210 и 121 пациент в группе экулизумаба) включены в популяции FAS и безопасности, как указано в табл. 12. Два пациента исключены из популяции PP. Один пациент в группе ALXN1210 и 1 пациент в группе экулизумаба соответствовали указанным в протоколе критериям для трансфузии rRBC (гемоглобин ≤ 7 г/дл), но их не подвергали трансфузии на это время или в любое другое время на протяжении периода первичной оценки. Несмотря на то, что другие пациенты соответствовали критериям для трансфузии при конкретном осмотре, но их не подвергали трансфузии, эти пациенты включены в популяцию PP поскольку их подвергали по меньшей мере 1 трансфузии в соответствии с критериями для трансфузии.

Таблица 12

Популяции для анализа данных (все рандомизированные пациенты)

	ALXN1210, n (%)	Экулизумаб, n (%)	Всего, n (%)
Количество рандомизированных пациентов	125 (100)	121 (100)	246 (100)
Количество пациентов в FAS	125 (100)	121 (100)	246 (100)
Количество пациентов, исключенных из FAS	0	0	0
Количество пациентов в популяции PP	124 (99,2)	120 (99,2)	244 (99,2)
Количество пациентов, исключенных из популяции PP	1 (0,8)	1 (0,8)	2 (0,8)
Количество пациентов в популяции безопасности	125 (100)	121 (100)	246 (100)
Количество пациентов, исключенных из популяции безопасности	0	0	0
Количество пациентов в популяции для анализа PK	125 (100)	121 (100)	246 (100)
Количество пациентов, исключенных из популяции для анализа PK	0	0	0

Сокращения: FAS=полная популяция для анализа; PP=по протоколу. Не присутствовало различий в фактической стратификации на время рандомизации, по сравнению с наблюдаемой стратификацией, для групп LDH (LDH 1,5 - $< 3 \times$ ULN против LDH $\geq 3 \times$ ULN) (см. табл. 13). Из 44 пациентов, стратифицированных для 0 единиц rRBC, для 1 пациента наблюдали введение 1-14 единиц(ы) rRBC. Из 157 пациентов, стратифицированных для 1-14 единиц(ы) rRBC, для 3 пациентов наблюдали введение > 14 единиц rRBC. Из 45 пациентов, стратифицированных для > 14 единиц rRBC, для 1 пациента наблюдали введение 1-14 единиц(ы) rRBC.

Таблица 13

Стратификационные группы при рандомизации и наблюдении (полная популяция для анализа)

Переменная	ALXN1210 (N=125)	Экулизумаб (N=121)	Всего (N=246)
Стратификационные группы LDH при рандомизации, n (%)			
1,5 - < 3×ULN	18 (14,4)	16 (13,2)	34 (13,8)
≥ 3×ULN	107 (85,6)	105 (86,8)	212 (86,2)
Наблюдаемые стратификационные группы LDH, n (%)			
1,5 - < 3×ULN	18 (14,4)	16 (13,2)	34 (13,8)
≥ 3×ULN	107 (85,6)	105 (86,8)	212 (86,2)
Стратификационные группы рRBC при рандомизации, n (%)			
0 единиц	23 (18,4)	21 (17,4)	44 (17,9)
1-14 единиц	79 (63,2)	78 (64,5)	157 (63,8)
> 14 единиц	23 (18,4)	22 (18,2)	45 (18,3)
Наблюдаемые стратификационные группы рRBC, n (%)			
0 единиц	22 (17,6)	21 (17,4)	43 (17,5)
1-14 единиц	80 (64,0)	76 (62,8)	156 (63,4)
> 14 единиц	23 (18,4)	24 (19,8)	47 (19,1)
Общая стратификационная группировка при рандомизации, n (%)			
рRBC=0 единиц, и LDH=1,5 - < 3×ULN	9 (7,2)	8 (6,6)	17 (6,9)
рRBC=1-14 единиц, и LDH=1,5 - < 3×ULN	6 (4,8)	6 (5,0)	12 (4,9)
рRBC > 14 единиц, и LDH=1,5 - < 3×ULN	3 (2,4)	2 (1,7)	5 (2,0)
рRBC=0 единиц, и LDH ≥ 3×ULN	14 (11,2)	13 (10,7)	27 (11,0)
рRBC=1-14 единиц, и LDH ≥ 3×ULN	73 (58,4)	72 (59,5)	145 (58,9)
рRBC > 14 единиц, и LDH ≥ 3×ULN	20 (16,0)	20 (16,5)	40 (16,3)
Наблюдаемая общая стратификационная группировка, n (%)			
рRBC=0 единиц, и LDH=1,5 - < 3×ULN	8 (6,4)	8 (6,6)	16 (6,5)
рRBC=1-14 единиц, и LDH=1,5 - < 3×ULN	7 (5,6)	6 (5,0)	13 (5,3)
рRBC > 14 единиц, и LDH=1,5 - < 3×ULN	3 (2,4)	2 (1,7)	5 (2,0)
рRBC=0 единиц, и LDH ≥ 3×ULN	14 (11,2)	13 (10,7)	27 (11,0)
рRBC=1-14 единиц, и LDH ≥ 3×ULN	73 (58,4)	70 (57,9)	143 (58,1)
рRBC > 14 единиц, и LDH ≥ 3×ULN	20 (16,0)	22 (18,2)	42 (17,1)

Примечание: Исходную точку определяли как последнее не отсутствующее значение до первой дозы исследуемого лекарственного средства. ULN для LDH составляет 246 ед./л.

Сокращения: LDH=лактатдегидрогеназа; рRBC=эритроцитарная масса; ULN=верхний предел нормы.

Исходные характеристики заболевания являлись сходными между 2 группами лечения (табл. 14). В общей популяции, среднее время от постановки диагноза PNH до информированного согласия составляло 6,6 лет (медиана=3,9 лет).

Все пациенты имели диагноз PNH, подтвержденный посредством проточной цитометрии при скрининге. Средний общий размер клона RBC при PNH составлял 38,57%; средний общий размер клона гранулоцитов при PNH составлял 84,74%, и средний общий размер клона моноцитов при PNH составлял 87,99%.

Характеристики заболевания (полная популяция для анализа)

Категория переменной	ALXN1210 (N=125)	Экулизумаб (N=121)	Всего (N=246)
Возраст (лет) на время диагноза PNH			
n	123	118	241
Среднее (SD)	37,9 (14,90)	39,6 (16,65)	38,7 (15,77)
Медиана	34,0	36,5	35,0
Мин, Макс	15, 81	13, 82	13, 82
Способ первоначальной диагностики PNH, n (%)			
Проточная цитометрия	94 (75,2)	96 (79,3)	190 (77,2)
Тест Хема	10 (8,0)	5 (4,1)	15 (6,1)
Сахарозный тест на гемолиз	0 (0,0)	2 (1,7)	2 (0,8)
Другая ^a	21 (16,8)	18 (14,9)	39 (15,9)
Лет от постановки диагноза до информированного согласия			
n	123	118	241
Среднее (SD)	6,7 (8,14)	6,4 (7,54)	6,6 (7,84)
Медиана	3,8	3,9	3,9
Мин, макс	0,41	0,34	0,41
Размер клона при PNH в исходной точке			
Размер клона RBC типа II при PNH (%)			
n	124	120	244
Среднее (SD)	12,36 (20,539)	13,70 (17,672)	13,02 (19,155)
Медиана	4,00	6,15	5,00
Мин, макс	0,1, 99,5	0,1, 95,3	0,1, 99,5
Размер клона RBC типа III при PNH (%)			
n	124	120	244
Среднее (SD)	26,29 (17,246)	25,21 (16,944)	25,76 (17,071)
Медиана	26,35	21,20	24,10
Мин, макс	0,1, 82,0	0,4, 75,6	0,1, 82,0
Общий размер клона RBC при PNH (%)			
n	125	121	246
Среднее (SD)	38,40 (23,748)	38,74 (23,194)	38,57 (23,430)
Медиана	33,60	34,20	33,75
Мин, макс	3,0, 99,6	2,2, 98,0	2,2, 99,6
Общий размер клона гранулоцитов при PNH (%)			
n	125	121	246
Среднее (SD)	84,22 (20,956)	85,28 (18,977)	84,74 (19,973)
Медиана	93,80	92,40	92,55
Мин, макс	4,2, 99,9	8,0, 100,0	4,2, 100,0
Общий размер клона моноцитов при PNH (%)			
n	125	121	246
Среднее (SD)	86,86 (18,078)	89,15 (15,189)	87,99 (16,725)
Медиана	94,00	95,10	94,80
Мин, макс	8,5, 99,9	17,0, 99,9	8,5, 99,9

Примечание: Общий размер клона RBC, гранулоцитов, моноцитов=сумма размеров клонов RBC типа II и типа III, гранулоцитов, моноцитов соответственно. Исходную точку определяли как последнее не отсутствующее значение до первой дозы исследуемого лекарственного средства.

"Другая" категория включала тест Кумбса, тест Flaer, клинические признаки/симптомы (т.е. клинические данные, проявление или диагноз), иммунофенотипирование, комбинацию способов, используемых для диагностики, тест осмотической хрупкости, постановку диагноза в другой больнице и неизвестные.

Сокращения: макс=максимум; мин=минимум; SD=стандартное отклонение; PNH=пароксизмальная ночная гемоглобинурия; RBC=эритроцит.

Регистрацию в страту предшествующего введения 0 единиц RBC закрывали при достижении указанного в протоколе 20% предела регистрации пациентов без трансфузий в анамнезе в предшествующем году. Таким образом, большинство пациентов (82,5%) имели трансфузии pRBC в анамнезе в пределах года до первой дозы исследуемого лекарственного средства, как указано в табл. 15. В общей популяции, проводили в среднем 6,2 трансфузии pRBC/цельной крови, и в среднем 8,8 единиц вводили посредством трансфузии в течение 12 месяцев до первой дозы. Количество трансфузий и количество единиц, введенных посредством трансфузии, являлись сходными между 2 группами лечения.

Таблица 15

Трансфузии эритроцитов в пределах 12 месяцев до первой дозы (полная популяция для анализа)

Категория переменной	ALXN1210 (N=125)	Экулизумаб (N=121)	Всего (N=246)
Количество пациентов с трансфузиями pRBC/цельной крови в пределах 12 месяцев до первой дозы, n (%)	103 (82,4)	100 (82,6)	203 (82,5)
Трансфузии pRBC/цельной крови в пределах 12 месяцев до первой дозы			
Всего	677	572	1249
Среднее (SD)	6,6 (6,04)	5,7 (5,53)	6,2 (5,80)
Медиана	4,0	3,0	4,0
Мин, Макс	1, 28	1, 28	1, 28
Единиц pRBC/цельной крови, введенных посредством трансфузии в пределах 12 месяцев до первой дозы			
Всего	925	861	1786
Среднее (SD)	9,0 (7,74)	8,6 (7,90)	8,8 (7,81)
Медиана	6,0	6,0	6,0
Мин, Макс	1, 44	1, 32	1, 44

Сокращения: макс=максимум; мин=минимум; pRBC=эритроцитарная масса; SD=стандартное отклонение.

Как требовал протокол, все пациенты имели по меньшей мере 1 ассоциированный с PNH симптом в исходной точке. Типы симптомов PNH, испытываемых пациентами до информированного согласия, являлись сходными между группами лечения, где наиболее распространенными (> 20% от всех пациентов) являлись утомляемость или астения (общая слабость), красная или темная моча, затруднение дыхания (диспноэ), разлитие желчи (пожелтение кожи или глаз), боли в области живота и связанные с ЦНС симптомы, такие как головная боль, головокружение или сложности с концентрацией.

В общей популяции, 98,0% пациентов имели документированные ассоциированные с PNH состояния, диагностированные до информированного согласия, как показано в табл. 16. Большинство (84,6%) пациентов имели предшествующий диагноз анемии; 32,1% пациентов имели апластическую анемию, 12,2% пациентов имели почечную недостаточность в анамнезе, и 5,3% пациентов имели миелодиспластический синдром.

Таблица 16

Ассоциированные с PNH состояния, диагностированные в любое время до информированного согласия (полная популяция для анализа)

Ассоциированные с PNH состояния, n (%)	ALXN1210 (N=125)	Экулизумаб (N=121)	Всего (N=246)
Пациенты с любыми ассоциированными с PNH состояниями до информированного согласия	121 (96,8)	120 (99,2)	241 (98,0)
Анемия	103 (82,4)	105 (86,8)	208 (84,6)
Гематурия или гемоглобинурия	81 (64,8)	75 (62,0)	156 (63,4)
Апластическая анемия	41 (32,8)	38 (31,4)	79 (32,1)
Почечная недостаточность	19 (15,2)	11 (9,1)	30 (12,2)
Миелодиспластический синдром	7 (5,6)	6 (5,0)	13 (5,3)
Осложнение при беременности	3 (2,4)	4 (3,3)	7 (2,8)
Другое ^a	27 (21,6)	13 (10,7)	40 (16,3)

Примечание: Пациентов можно учитывать в более, чем одной категории.

^a "Другая" категория включала наиболее часто (n≥2) зарегистрированные состояния в "другой" категории, которые имели в анамнезе по меньшей мере 1 другое ассоциированное с PNH-состояние, включая тромбоцитопению (n=5), хроническую почечную недостаточность (n=4), панцитопению (n=3), увеличенный уровень AST (n=2), почечное паренхимальное заболевание (n=2), лейкопения/тромбоцитопения (n=2), камни в желчном пузыре (n=2), и для 1 пациента в каждом случае зарегистрированы в анамнезе гепатоспленомегалия, миелоидная и мегакариоцитарная гипоплазия, гемолитическое событие, гипоклеточность костного мозга, панцитопения, гипоплазия костного мозга, признаки гемолиза, хронический

гемолиз, двустороннее почечное паренхимальное заболевание/гипокалиемия, подозреваемая апластическая анемия, невынашивание, ишемический инсульт/хроническая почечная недостаточность, гиперплазия костного мозга, тромбоцитопения/эпистаксис, увеличенный уровень билирубина, аплазия костного мозга или лейкопения/тромбоцитопения/спленэктомия.

Сокращение: PNH=пароксизмальная ночная гемоглобинурия.

Все 246 пациентов имели предшествующее использование лекарственных средств в анамнезе. Всем пациентам вводили противоменингококковую вакцину не позже, чем на сутки 1. Наиболее часто регистрируемыми ($\geq 10\%$ пациентов) группами предшествующих лекарственных средств, отличных от противоменингококковой вакцины, являлись витамин B12 и фолиевая кислота (52,8%), противотромботические средства (29,7%), кортикостероиды для системного использования (24,8%), лекарственные средства против пептической язвы и заболевания желудочно-пищеводного рефлюкса (22,8%), препараты железа (15,4%), бета-лактамы антибактериальные средства (пенициллины) (15,0%), антигистаминные средства для системного использования (13,0%), избирательные блокаторы кальциевых каналов с основными эффектами на сосуды (11,4%) и другие анальгетики, и антипиретические средства (11,0%).

Всего, 95,9% пациентам (98,4% в группе ALXN1210 и 93,4% в группе экулизумаба) вводили по меньшей мере одно сопутствующее лекарственное средство. Наиболее часто регистрируемыми ($\geq 10\%$ пациентов) группами предшествующих лекарственных средств являлись витамин B12 и фолиевая кислота (54,9%), другие анальгетики и антипиретические средства (38,6%), бета-лактамы антибактериальные средства (пенициллины) (38,6%), противотромботические средства (31,3%), лекарственные средства против пептической язвы и заболевания желудочно-пищеводного рефлюкса (29,3%), хинолоновые антибактериальные средства (26,0%), антигистаминные средства для системного использования (24,8%), кортикостероиды для системного использования (24,4%), противовоспалительный и противоревматические средства (21,1%), препараты железа (17,1%), другие бета-лактамы антибактериальные средства (13,0%), отхаркивающие средства, исключая комбинации с подавляющими кашель средствами (11,4%), избирательные блокаторы кальциевых каналов, в основном при васкулярных событиях (12,6%), и иммунодепрессанты (10,2%). В ходе исследования, всего 30,9% пациентов подвергали нефармакологической медицинской процедуре.

2. Первичные/вторичные конечные точки и связанные с заболеванием параметры.

Две совместные первичные конечные точки эффективности исключение трансфузий (TA) и нормализация LDH (LDH-N) имели очень явное соответствие и превосходство как показано на фиг. 4. Красный треугольник на фиг. 4 обозначает предел не меньшей эффективности, требуемый FDA. Обе конечные точки, TA и LDH-N, значительно превосходили 20% пределы не меньшей эффективности. Фактически, конечная точка TA не просто удовлетворяла 20% пределу, она удовлетворяла 5% пределу. Подобным образом, LDH-N превосходила 20% предел, и дополнительно удовлетворяла эквиваленту 10% предела. См. фиг. 4.

Ключевые вторичные конечные точки процент изменения LDH (LDH-PCHG), изменение баллов FACIT-утомляемости, резкий гемолиз (BTH) и стабилизация гемоглобина (HGB-S) также являлись положительными и показывали преимущество ALXN1210, по сравнению с экулизумабом. См. фиг. 5. Более того, все вторичные конечные точки не только показывали преимущество ALXN1210, но они все значительно превосходили пределы не меньшей эффективности, показанные красными треугольниками на графике. См. фиг. 5.

Ключевые первичные и вторичные конечные точки представлены в форме таблицы на фиг. 6. Показано также преимущество эффекта лечения для каждой конечной точки для ALXN1210, над эффектом для экулизумаба. Например, в первом ряду показано, что эффект лечения для исключения трансфузий для ALXN120 по сравнению с экулизумабом, составлял 6,8%, намного больше, чем требуемый предел не меньшей эффективности -20%, и представлено обнаружение препарата не меньшей эффективности. Подобным образом, все первичные и вторичные конечные точки приводили к такому же заключению о не меньшей эффективности ALXN1210 по сравнению с экулизумабом. Иными словами, обнаружено, что ALXN1210 лучше экулизумаба, но размер выборки являлся недостаточным для достижения статистического заключения о превосходстве. См. фиг. 6.

Данные эффективности для этого исследования подвергали множеству различных анализов чувствительности. Результаты показаны на фиг. 7. Например, эффект лечения (точечная оценка) для 1210 был на 6,8% лучше, чем для экулизумаба, с 95% доверительными интервалами (CI) -4,7-18,1%. Число -4,7% значительно лучше, чем предварительно определенный предел не меньшей эффективности -20%. В этой таблице показано множество анализов чувствительности, которые все поддерживают надежные обнаружения первичного анализа. Стоит отметить, что это постоянство является необычным для клинических исследований этого типа и поддерживает идею, что это исследование проводили с очень высоким качеством.

Результаты эффективности для первичной конечной точки LDH-N анализировали в форме подгрупп популяции пациентов, и они показаны на фиг. 8. LDH-N (нормализация лактатдегидрогеназы) относится к уровням LDH, меньшим или равным $1 \times \text{ULN}$, от суток 29 до суток 183. Анализы подгрупп для

LDH-N выявили, что наличие более веских доказательств показывало преимущество ALXN1210. Серые линии представляют собой 95% доверительные интервалы, и синие квадраты представляют собой точечные оценки. Оценка была основана на способе общих оценочных уравнений (GEE). Модель включала следующие термины: группа лечения, количество трансфузий в анамнезе и исходные уровни LDH. Оценки справа от 1 показывают преимущество ALXN1210, и оценки слева показывают преимущество экулизумаба. Все точечные оценки находились справа от предопределенного предела не меньшей эффективности (красный треугольник) (-20%). Присутствовало только 3 конечные точки, показывающие преимущество экулизумаба, которые там не находились, и две из них имели небольшой размер выборки. В заключение, для большинства подгрупп явно показано преимущество ALXN1210, по сравнению с экулизумабом. См. фиг. 8.

Как показано на фиг. 9, средние значения для LDH нормализовались в популяции пациентов до верхнего предела нормы ($1 \times \text{ULN LDH}$) от приблизительно суток 22 до суток 24 и оставались на этом уровне на протяжении исследования. Точечная линия на фиг. 9 показывает значение верхнего предела нормы для LDH или $1 \times \text{ULN LDH}$. Рамка ниже графика показывает количество пациентов в каждой группе, которое вносит вклад в среднее на эти сутки. В заключение, явно, что среднее значение LDH у пациентов с введением ALXN1210 оставалось ниже критического уровня $1,5 \times \text{ULN}$. См. фиг. 9.

Время до достижения нормализации LDH показано на фиг. 10 для обеих групп лечения ALXN1210 и экулизумабом. Пациенты с введением ALXN1210 достигали нормализации приблизительно на 5 суток скорее, чем пациенты с введением экулизумаба. См. фиг. 10. Среднее от количества пациентов с введением ALXN120 достигали нормализации на сутки 24 против суток 29 для пациентов, подвергаемых лечению с использованием экулизумаба. Рамку с числами ниже графика для LDH пациентов из каждой группы использовали для расчета среднего на эти сутки. См. фиг. 10.

Процент пациентов, достигших нормализации LDH в различных временных точках в ходе исследования, показан на фиг. 11. В общем, более 50% пациентов с введением ALXN120 оставались в нормальном диапазоне на протяжении исследования, в то время как менее 50% подвергнутых лечению экулизумабом пациентов оставались в нормальном диапазоне в ходе исследования и до суток 183. См. фиг. 11.

Кроме того, в исходной точке, средние баллы по подшкале общего состояния здоровья EORTC QLQ-C30 составляли 56,13 для группы ALXN1210 и 57,51 для группы экулизумаба. Улучшение на ≥ 10 пунктов в 3 подшкалах EORTC QLQ-C30, общего состояния здоровья, функционального статуса и EORTC-утомляемости, считают показателем клинически значимого улучшения (King, 1996; Osoba, 1998). Более высокий процент пациентов в группе ALXN1210 имел улучшение по меньшей мере на 10 пунктов баллов подшкал EORTC QLQ-C30, общего состояния здоровья, функционального статуса и утомляемости на сутки 29 и на протяжении периода первичной оценки, по сравнению с группой экулизумаба, как показано на фиг. 12, 13 и 14.

3. Безопасность.

Не присутствовало примечательных различий безопасности для наблюдаемых неблагоприятных событий (АЕ) или серьезных неблагоприятных событий (SAE), между пациентами, подвергнутыми лечению ALXN1210 и экулизумабом. См. фиг. 15 и 16. Кроме того, не присутствовало менингококковых инфекций, прекращений из-за АЕ и смертей, наблюдаемых во время периода первичной оценки. См. фиг. 17 и 18. Наиболее частым АЕ являлась головная боль у 35%. См. фиг. 16.

Одно или более MAVE в анамнезе зарегистрировано всего для 17,1% пациентов, как указано в табл. 17.

Таблица 17

Основные неблагоприятные сосудистые события в анамнезе (полная популяция для анализа)

Категории MAVE	ALXN1210 (N=125)	Экулизумаб (N=121)	Всего (N=246)
Пациенты с MAVE в анамнезе	17 (13,6)	25 (20,7)	42 (17,1)
Тромбофлебит/тромбоз глубоких вен	4 (3,2)	8 (6,6)	12 (4,9)
Тромбоз печеночных/воротных вен (синдром Бадда-Киари)	4 (3,2)	4 (3,3)	8 (3,3)
Окклюзия церебральных артерий/острое нарушение мозгового кровообращения	4 (3,2)	2 (1,7)	6 (2,4)
Тромбоз или инфаркт мезентериальных/висцеральных вен	3 (2,4)	2 (1,7)	5 (2,0)

Окклюзия церебральных вен	1 (0,8)	3 (2,5)	4 (1,6)
Легочная эмболия	0	4 (3,3)	4 (1,6)
Дермальный тромбоз	2 (1,6)	1 (0,8)	3 (1,2)
Инфаркт миокарда	0	3 (2,5)	3 (1,2)
Острая окклюзия периферических сосудов	1 (0,8)	1 (0,8)	2 (0,8)
Тромбоз или инфаркт мезентериальных/висцеральных артерий	0	2 (1,7)	2 (0,8)
Транзиторная ишемическая атака	1 (0,8)	1 (0,8)	2 (0,8)
Ампутация (нетравматическая; недиабетическая)	0	0	0
Гангрена (нетравматическая; недиабетическая)	0	0	0
Тромбоз почечных артерий	0	0	0
Тромбоз почечных вен	0	0	0
Нестабильная стенокардия	0	0	0
Другая	0	2 (1,7)	2 (0,8)

Примечание: Пациентов можно учитывать в более, чем одной категории.

Сокращение: MAVE=основное неблагоприятное сосудистое событие.

Присутствовал один случай вызванного лечением образования антитела против лекарственного средства (ADA), наблюдаемый для каждого из ALXN1210 и экулизумаба. Ни в одном случае не образовывались нейтрализующие антитела, и не присутствовало эффекта на PK, PD, эффективность или безопасность этих, по-видимому, временных ADA.

Фиг. 15 является табличным представлением ключевых результатов безопасности в клиническом исследовании ALXN1210-PNH-301 фазы III.

Соблюдение пациентами режима введения лекарственного средства было почти совершенным для этого клинического исследования, как показано на фиг. 19. Присутствовал только один случай несоблюдения пациентами режима введения лекарственного средства в группе экулизумаба, как показано на фиг. 19.

4. Фармакокинетические результаты.

Профиль средней (\pm SD) концентрации ALXN1210 и экулизумаба в сыворотке в зависимости от времени для соответствующих групп лечения (линейная шкала) представлен на фиг. 20. Профиль средней (\pm SD) концентрации ALXN1210 и экулизумаба в сыворотке в зависимости от времени для соответствующих групп лечения (полулогарифмическая шкала) представлен на фиг. 21.

Фармакокинетические параметры для ALXN1210 обобщены в табл. 18 и табл. 19 для первой (индукционной) и последней (поддерживающей) доз соответственно. Геометрическое среднее (геометрическое CV%) C_{\max} и C_{\min} ALXN1210 после первой дозы у всех пациентов составляло 753,7 (22,45) и 376,44 (26,17) мкг/мл соответственно. После последней дозы ALXN1210, геометрическое среднее (%CV) C_{\max} и C_{\min} у всех пациентов составляло 1350,5 (20,8) и 446,1 (36,2) мкг/мл соответственно.

Таблица 18
 Фармакокинетические параметры ALXN1210 (C_{\max} и C_{\min}) после первой (нагрузочной) дозы ALXN1210 (популяция фармакокинетических анализов)

Параметр	Статистика	Все пациенты (N=125)	≥ 40 - < 60 кг (N=41)	≥ 60 - < 100 кг (N=79)	≥ 100 кг (N=5)
C_{\max} (мкг/мл)	Среднее	771,4	846,7	740,3	645,0
	SD	165,89	174,34	146,62	181,25
	CV%	21,51	20,59	19,80	28,10
	Медиана	761,0	846,0	736,0	656,0
	Минимум	403	470	414	403
	Максимум	1310	1160	1310	905
	Геометрическое среднее	753,7	828,6	726,2	623,9
	Геометрическое CV%	22,45	21,60	20,99	29,96
C_{\min} (мкг/мл)	Среднее	391,21	424,15	377,8	333,6
	SD	136,774	116,191	146,30	93,26
	CV%	34,96	27,39	38,73	27,96
	Медиана	358,00	412,00	351,0	308,0
	Минимум	199,0	199,0	257	252
	Максимум	1500,0	775,0	1500	482
	Геометрическое среднее	376,44	409,51	363,8	324,2
	Геометрическое CV%	26,17	27,30	24,56	26,71

Сокращения: C_{\max} =максимальная концентрация в сыворотке; C_{\min} =минимальная концентрация в сыворотке; CV=коэффициент изменчивости; SD=стандартное отклонение.

Таблица 19
 Фармакокинетические параметры ALXN1210 (C_{\max} и C_{\min}) после последней поддерживающей дозы ALXN1210 (популяция фармакокинетических анализов)

Параметр	Статистика	Все пациенты (N=124)	≥ 40 - < 60 кг (N=41)	≥ 60 - < 100 кг (N=77)	≥ 100 кг (N=6)
C_{\max} (мкг/мл)	Среднее	1378,5	1528,8	1292,9	1450,0
	SD	275,94	279,47	242,83	219,00
	CV%	20,02	18,28	18,78	15,10
	Медиана	1365,0	1520,0	1280,0	1365,0
	Минимум	780	909	780	1260
	Максимум	2100	2100	1790	1790
	Геометрическое среднее	1350,5	1502,8	1269,6	1436,9
	Геометрическое CV%	20,80	19,17	19,63	14,63
C_{\min} (мкг/мл)	Среднее	472,7	548,3	438,8	391,8
	SD	157,94	167,99	139,25	143,75
	CV%	33,41	30,64	31,74	36,69
	Медиана	463,5	538,0	433,0	353,5
	Минимум	135	257	135	250
	Максимум	1000	1000	790	579
	Геометрическое среднее	446,1	524,0	415,5	370,8
	Геометрическое CV%	36,22	31,47	35,61	37,44

Сокращения: C_{\max} =максимальная концентрация в сыворотке; C_{\min} =минимальная концентрация в сыворотке; CV=коэффициент изменчивости; SD=стандартное отклонение.

Параметры некомпартментной PK измеряли только для группы ALXN1210. Результаты после последней поддерживающей дозы ALXN1210 представлены в табл. 20. PK ALXN1210 в состоянии равновесия получали после введения множественных доз, для всех поддерживающих доз на основе массы (табл. 21).

Обобщение некомпартментного анализа фармакокинетических параметров ALXN1210 после последней поддерживающей дозы ALXN1210 (популяция фармакокинетических анализов)

	Все пациенты (N=124)	≥ 40 - < 60 кг (N=41)	≥ 60 - < 100 кг (N=77)	≥ 100 кг (N=6)
PK параметр (единиц)	Среднее±SD (% CV)	Среднее±SD (% CV)	Среднее±SD (% CV)	Среднее±SD (% CV)
$t_{\text{макс}}$ (час) ^a	2,5 (2,0, 335,8)	2,75 (2,4, 309,1)	2,3 (2,0, 335,8)	2,6 (2,3, 2,9)
$C_{\text{макс}}$ (мкг/мл)	1378,5±275,9 (20,0)	1528,8±279,5 (18,3)	1292,9±242,8 (18,8)	1450,0±219,0 (15,1)
$C_{\text{мин}}$ (мкг/мл)	472,7±157,9 (33,4)	548,3±168,0 (30,6)	438,8±139,25 (31,7)	391,8±143,75 (36,7)
AUC_{τ} (час·мкг/мл)	1007169,4±237539,3 (23,6)	1148146,3±235621,5 (20,5)	939779,2±205402,5 (21,9)	908666,7±240977,7 (26,5)
CL (мл/час)	2,0±0,8 (41,6)	1,5±0,5 (34,3)	2,2±0,9 (38,9)	2,5±0,9 (36,6)
V_z (мл)	2989,4±715,0 (23,9)	2494,8±568,0 (22,8)	3194,7±646,0 (20,2)	3653,3±691,1 (18,9)

Примечание: Среднее время полувыведения невозможно надежно оценить из-за постоянного терапевтического поддерживающего дозирования.

^a Значения $t_{\text{макс}}$ представлены как медиана (минимум, максимум). Сокращения: AUC_{τ} =площадь под кривой зависимости концентрации в сыворотке от времени на протяжении интервала дозирования; $C_{\text{макс}}$ =максимальная наблюдаемая концентрация в сыворотке; $C_{\text{мин}}$ =концентрация в конце интервала дозирования; CL=общее выведение; CV=коэффициент изменчивости; SD=стандартное отклонение; $t_{\text{макс}}$ =время до максимальной наблюдаемой концентрации в сыворотке; V_z =объем распределения в состоянии равновесия.

Таблица 21

Оценка достижения состояния фармакокинетического равновесия ALXN1210
(популяция фармакокинетических анализов)

Достижение состояния равновесия	Поддерживающая доза в мг (группа массы тела)	Угол наклона	Нижний 95% CI	Верхний 95% CI	Достигнуто состояние равновесия?
Сутки 15, 71, 127, 183	3000 (≥ 40 - < 60 кг)	0,00007432	-0,00010259	0,00025123	Да
Сутки 15, 71, 127, 183	3300 (≥ 60 - < 100 кг)	0,00000884	-0,00008491	0,00010259	Да
Сутки 15, 71, 127, 183	3600 (≥ 100 кг)	0,00001494	-0,00026602	0,00029591	Да
Сутки 15, 71, 127, 183	Все пациенты	0,00001751	-0,00007316	0,00010817	Да

Сокращения: CI=доверительный интервал.

5. Фармакодинамические результаты.

Лечение с использованием ALXN1210 приводило к немедленному, полному и длительному ингибированию компонента комплемента C5 на протяжении всего 8-недельного интервала дозирования. См. фиг. 19. Дозирование на основании массы каждые 8 недель приводило к максимальному воздействию в состоянии равновесия и минимальному воздействию, как показано на фиг. 19.

В табл. 22 обобщен средний процент изменения от исходных концентраций свободного C5 в сыворотке после лечения с использованием ALXN1210 (доза на основании массы q8w) или экулизумаба (900 мг q2w). Некоторые образцы свободного C5 были исключены, поскольку их считали биологически неправдоподобными. Исключения подтверждали с использованием парных данных PK, поскольку образцы для PK и свободного C5 собирали при одном и том же заборе крови. Эти исключения являлись следующими: группа ALXN1210: для 3 (2,4%) пациентов, на сутки 1 образцы свободного C5 в конце инфузии имели значения, сходные с значениями до лечения. Группа экулизумаба: для 3 (2,5%) пациентов, на сутки 1 образцы свободного C5 были ниже предела количественного определения (BLQ) до лечения; для 5 (4,1%) пациентов, на сутки 1 образцы свободного C5 при EOI имели значения, сходные со значениями до лечения.

Средняя концентрация в сыворотке свободного C5 настолько рано, как в конце первой инфузии, и во всех последующих минимумах, составляла <0,5 мкг/мл в группе ALXN1210. Этот порог не постоянно соблюдался в группе экулизумаба. Кроме того, большее количество индивидуальных значений свободного C5, превышающего целевой порог свободного C5 0,5 мкг/мл, отмечено в группе экулизумаба, чем в группе ALXN1210. Это неравновесие в контроле свободного C5, по-видимому, отвечает за различия, отмеченные в событиях резкого гемолиза между группами лечения (ALXN1210: n=5, экулизумаб: n=15).

Таблица 22

Средняя концентрация в сыворотке свободного C5 и количество (процент) пациентов с концентрацией в сыворотке свободного C5 > 0,05 мкг/мл с течением времени (полная популяция для анализа)

Осмотр ^a	ALXN1210			Экулизумаб		
	п	Средняя концентрация в сыворотке свободного C5, мкг/мл	п (%) пациентов с концентрацией в сыворотке свободного C5 > 0,5 мкг/мл	п	Средняя концентрация в сыворотке свободного C5, мкг/мл	п (%) пациентов с концентрацией в сыворотке свободного C5 > 0,5 мкг/мл
Сутки 1	122	0,01	0	114	0,01	10 (8,62)
Сутки 8	120	0,04	0	116	3,60	1 (0,85)
Сутки 15	125	0,05	0	117	0,28	0
Сутки 22	124	0,03	0	117	0,05	0
Сутки 29	125	0,03	0	116	0,05	0
Сутки 43	125	0,04	0	116	0,05	1 (0,87)
Сутки 57	124	0,05	0	115	0,26	2 (1,74)
Сутки 71	125	0,06	0	115	0,76	1 (0,88)
Сутки 85	124	0,03	0	114	0,18	3 (2,61)
Сутки 99	124	0,04	0	115	0,70	2 (1,74)
Сутки 113	124	0,05	0	115	0,22	2 (1,72)
Сутки 127	124	0,06	0	116	0,29	1 (0,86)
Сутки 141	125	0,04	0	116	0,15	4 (3,45)
Сутки 155	125	0,05	0	116	0,53	4 (3,48)
Сутки 169	123	0,06	0	115	0,94	5 (4,31)
Сутки 183	125	0,07	0	116	3,00	10 (8,62)

Средние уровни свободного C5 являлись ингибированными более чем на 99% к концу первой инфузии ALXN1210 и оставались ингибированными более чем на 99% на протяжении периода лечения в исследовании. В отличие от этого, уровни свободного C5 не оставались ингибированными более чем на 99% во всех временных точках в группе экулизумаба (см. фиг. 22).

Общие уровни C5 являлись сходными для обеих групп ALXN1210 и экулизумаба. Средний ($\pm 95\%$ CI) процент изменения от исходного для профиля общей концентрации сывороточного C5 в зависимости от времени показан на фиг. 23. Скорость и диапазон изменения общей концентрации сывороточного C5 являлись сходными между видами лечения. Исходную точку определяли как последнее не отсутствующее значение оценки до первой дозы исследуемого лекарственного средства. [^] показывает, что данные для суток 1 относились к концу инфузии, в то время как на сутки 8, 22, 29, 43, 57, 85, 99, 113, 141, 155 и 169, данные получали в любое время для группы ALXN1210 и перед дозированием для группы экулизумаба; на сутки 15, 71 и 127, данные получали перед дозированием для обеих групп лечения; и на сутки 183 данные получали в конце периода рандомизированного лечения для обеих групп лечения.

Пример 3.

Многоцентровое исследование Фазы 3, с одной группой, для ALXN1210 для наивных по отношению к ингибиторам комплемента взрослых пациентов с атипичным гемолитико-уремическим синдромом (aHUS).

Исследование с одной группой ALXN1210 (ALXN1210 aHUS 311) проводят для наивных по отношению к лечению ингибиторами комплемента взрослых пациентов и пациентов подросткового возраста с атипичным гемолитико-уремическим синдромом (aHUS).

aHUS представляет собой тромботическую микроангиопатию (ТМА), наиболее часто вызванную мутациями в генах, кодирующих белки, вовлеченные в альтернативный путь комплемента (АПК) или аутоантителами против регулирующих АПК белков (Noris, et al., Clin. J. Am. Soc. Nephrol. 2010;5:1844-59). Пациенты с aHUS подвержены риску опасных для жизни проявлений заболевания, возникающих в результате повреждения эндотелия, включая тромбоцитопению, внутрисосудистого гемолиза, острой почечной недостаточности и повреждения внепочечных тканей. Важно, что приблизительно 20% пациентов испытывают внепочечные проявления заболевания, включая поражение центральной нервной системы, сердца, GI, дистальных отделов конечностей, и тяжелое системное поражение органов (Loirat, et al., Orphanet J. Rare Dis. 2011;6:60 и Brodsky, Blood. 2015;126:2459-65). До доступности экулизумаба, частоты смертности среди пациентов с aHUS были настолько высокими, как 15%, во время фазы острого прогрессирования заболевания (Noris, et al., Clin. J. Am. Soc. Nephrol. 2010;5:1844-59) и Sellier-Leclerc, J. Am. Soc. Nephrol. 2007;18:2392-2400). Вплоть до 50% пациентов испытывали прогрессирование до конечной стадии заболевания почки (ESKD), часто в пределах одного года от начала заболевания, и нуждались в диализе или трансплантации почки для поддержания жизни. Хроническая, неконтролируемая активация терминального комплекса комплемента, конкретно, активация компонента комплемента 5 (C5) и нарушение регуляции активности комплемента, является центральным для патогенеза aHUS и изнуряю-

щих проявлений этого заболевания. В результате, направленное блокирование C5, с избирательным ингибированием образования C5a и C5b 9, представляет собой важный терапевтический механизм лечения.

1. Цели.

Первичной целью исследования являлась оценка эффективности ALXN1210 для наивных по отношению к лечению ингибиторами комплемента пациентов подросткового возраста и взрослых пациентов с aHUS для ингибирования опосредованной комплементом ТМА, как охарактеризовано по тромбоцитопении, гемолизу и повреждению печени.

Вторичными целями исследования являлись (1) характеристика безопасности и переносимости ALXN1210 в этой популяции пациентов, (2) оценка эффективности ALXN1210 посредством дополнительных показателей (например, статус необходимости диализа, время до полного ответа ТМА, статус полного ответа ТМА с течением времени, наблюдаемое значение и изменение, по сравнению с исходным, оцененной скорости клубочковой фильтрации (eGFR), стадии хронической почечной недостаточности (СКД) (как оценено на выбранные целевые сутки и классифицировано как улучшенная, стабильная (без изменений) или ухудшенная, по сравнению с исходной), наблюдаемое значение и изменение, по сравнению с исходным, гематологических параметров (тромбоцитов, LDH, гемоглобина), увеличение уровня гемоглобина ≥ 20 г/л от исходного (сохраняемое в течение по меньшей мере 2 последовательных измерений, полученных с интервалом по меньшей мере 4 недели), изменение, по сравнению с исходным, качества жизни (QoL) (как измерено посредством EuroQoL в 5 категориях по 3 уровням (EQ-5D-3L; все пациенты), опросников шкалы функциональной оценки терапии хронического заболевания (FACIT) - утомляемости, версии 4 (пациенты в возрасте ≥ 18 лет), и педиатрической шкалы FACIT - утомляемости (пациенты в возрасте < 18 лет)), (3) характеристика PK/фармакодинамики (PD) ALXN1210 по изменениям концентрации в сыворотке ALXN1210 с течением времени и изменениям концентрации свободного C5 с течением времени, и (4) оценка долгосрочной безопасности и эффективности ALXN1210.

2. Конечные точки.

Первичной конечной точкой эффективности исследования является полный ответ ТМА во время 26-недельного периода начальной оценки, как доказано по нормализации гематологических параметров (количества тромбоцитов и LDH) и $\geq 25\%$ улучшению уровня сывороточного креатинина от исходного, и подтверждено посредством 2 последовательных измерений, полученных с интервалом по меньшей мере 4 недели.

Вторичные конечные точки эффективности исследования представляли собой следующие:

- A. Статус необходимости диализа;
- B. Время до полного ответа ТМА;
- C. Статус полного ответа ТМА с течением времени;
- D. Наблюдаемое значение и изменение, по сравнению с исходным, в eGFR;
- E. Стадия СКД, как оценено исследователем на выбранные целевые сутки и классифицировано как улучшенная, стабильная (без изменений) или ухудшенная, по сравнению с исходной;
- F. Наблюдаемое значение и изменение, по сравнению с исходным, гематологических параметров (тромбоцитов, LDH, гемоглобина);
- G. Увеличение уровня гемоглобина ≥ 20 г/л от исходного, сохраняемое в течение по меньшей мере 2 последовательных измерений, полученных с интервалом по меньшей мере 4 недели;
- H. Изменение от исходного QoL, как измерено посредством EQ-5D-3L (все пациенты), опросников шкалы FACIT-утомляемости версии 4 (пациенты в возрасте ≥ 18 лет) и педиатрической шкалы FACIT - утомляемости (пациенты в возрасте < 18 лет).

Фармакокинетическими (PK) и фармакодинамическими (PD) конечными точками этого исследования являются изменения концентрации в сыворотке ALXN1210 с течением времени и изменения концентрации свободного C5 с течением времени.

Безопасность и переносимость ALXN1210 оценивают посредством физических обследований, жизненно важных функций, электрокардиограмм (ЭКГ), лабораторных оценок и встречаемости AE и SAE. Оценивают также долю пациентов, у которых образовались антитела против лекарственного средства (ADA).

Поисковые биомаркеры эффекта PD включают, но без ограничения, изменение, по сравнению с исходными, уровней маркеров нарушения регуляции комплемента (например, фактора Ba), сосудистого воспаления (например, растворимого рецептора 1 фактора некроза опухоли [sTNFR1]), активации/повреждения эндотелия (например, растворимой молекулы 1 адгезии сосудистого эндотелия [sVCAM1], тромбомодулина), свертывания крови (например, D-димера) и повреждения почек (например, цистатина С). Дополнительные оценки могут включать измерения выведения ALXN1210 в моче, гемолиза эритроцитов курицы (cRBC), общего уровня C5, аутоантител против белков комплемента (например, против фактора H) и активности APC (например, модифицированный тест Хема, анализы отложения комплемента).

Поисковые генетические исследования можно проводить для исследования генетических вариантов в генах, как известно, ассоциированных с aHUS, так же как для идентификации новых генетических ва-

риантов, ассоциированных с aHUS, нарушением регуляции комплемента, или метаболизмом или эффективностью ALXN1210. Пациенты могут отказаться от предоставления образца для поисковых генетических исследований и все еще принимать участие в исследовании.

3. Обобщение дизайна исследования.

Исследование ALXN1210 aHUS 311 представляет собой открытое многоцентровое исследование фазы 3, с одной группой, для оценки безопасности и эффективности ALXN1210, введенного посредством внутривенной (IV) инфузии пациентам подросткового возраста (в возрасте 12 - <18 лет) и взрослым пациентам (в возрасте ≥ 18 лет) с aHUS. В исследовании зарегистрировано приблизительно 55 пациентов для введения ALXN1210. Фиг. 24 иллюстрирует дизайн исследования. Все пациенты являются наивными по отношению к лечению ингибиторами комплемента и включают по меньшей мере 6 и вплоть до 10 пациентов подросткового возраста (в возрасте 12 - <18 лет при скрининге) и по меньшей мере 10 и вплоть до 25 пациентов с предшествующей трансплантацией почки.

Исследование состоит из периода скрининга вплоть до 7 суток, 26-недельного периода начальной оценки и периода расширения вплоть до 2 лет. Дозы основаны на последней зарегистрированной при осмотре в рамках исследования массе тела пациента (табл. 27). Пациентам вводят нагрузочную дозу ALXN1210 IV (2400 мг для пациентов массой ≥ 40 - <60 кг, 2700 мг для пациентов массой ≥ 60 - <100 кг, 3000 мг для пациентов массой ≥ 100 кг) на сутки 1, с последующими поддерживающими дозами ALXN1210 IV (3000 мг для пациентов массой ≥ 40 - <60 кг, 3300 мг для пациентов массой ≥ 60 - <100 кг, 3600 мг для пациентов массой ≥ 100 кг) на сутки 15 и один раз в каждые 8 недель (q8w) после этого в течение всего 26 недель лечения. После периода начальной оценки, пациентов переводят в период расширения, и вводят им ALXN1210, пока продукт не станет зарегистрированным или одобренным (в соответствии с определенными для страны нормативами), или в течение вплоть до 2 лет, в зависимости от того, что наступит ранее. Окончание исследования определяют как последний осмотр последнего пациента.

Это открытое исследование фазы 3, с одной группой оценивает безопасность и эффективность лечения с использованием ALXN1210. Хотя формальных анализов сравнения не запланировано для этого исследования, результаты для подвергнутых лечению ALXN1210 пациентов оценивают в контексте результатов, наблюдаемых в исторической контрольной группе пациентов, подвергнутых лечению с использованием экулизумаба. Историческая контрольная группа содержит пациентов с aHUS, которых подвергали лечению с использованием экулизумаба в проспективных исследованиях для регистрации препаратов C08 002A/B, C10 003 и C10 004, для которых дизайн исследования и сопровождающие представляющие интерес признаки, которые могут влиять на размер эффекта, являлись сходными с текущим исследованием. Кроме того, контрольная группа является ограниченной пациентами в возрасте ≥ 12 лет и с PE/PI в течение 4 недель или менее при предшествующем лечении экулизумабом, для дополнительного соответствия с критериями включения в текущее исследование.

Расписание оценок для скрининга и периода начальной оценки показано в табл. 23. Расписание оценок для периода расширения показано в табл. 24. Дополнительные (вне расписания) осмотры вне указанных осмотров разрешены по решению исследователя. Процедуры, тесты и оценки проводят по решению исследователя. Любые тесты, процедуры или оценки, проводимые при осмотрах вне расписания, регистрируют в электронных карточках участников клинического исследования (eCRF). Лабораторный анализ в локальной лаборатории или в центральной лаборатории используют для тестов при осмотре вне расписания. Однако, при необходимости использования тестов в локальной лаборатории, дубликаты образцов собирают для тестов при осмотре вне расписания в центральной лаборатории.

Расписание осмотров и оценок при исследовании: от скрининга до конца периода начальной оценки

Период	Скрининг	Период начальной оценки															
		1	8	15	22	29	43	57	71	85	99	113	127	141	155	169	183 ^v /E T
Сутки исследования	-7 --1																
Окно (сутки)	N/A		±2	±3	±3	±3	±3	±3	±3	±3	±5	±5	±5	±5	±5	±5	±2
Информированное согласие	X																
Подтверждение или проведение противоменингококковой вакцинации	X																
Медицинский анамнез и демографические данные	X																
ADAMTS13	X																
Скрининг по HIV ^b	X																
Тестирование Streptococcal pneumoniae HUS	X																
Скрининг по ST-HUS ^c	X																

Рост	X																
Масса	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X
Тест на беременность ^d	X	X		X					X				X				X
Опросник FASIT-утомляемости / Педиатрический опросник FASIT-утомляемости ^{e, f}		X	X			X			X				X				X
Опросник EQ-5D-3L ^f		X	X			X			X				X				X
Опросник сообщенных пациентом симптомов aHUS		X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X
Опросник для пациентов по использованию ресурсов ^g		X				X			X				X				X
Физическое обследование	X																X
Сокращенное физическое обследование ^g		X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	
Оценка внепочечных признаков или симптомов aHUS	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X
Жизненно важные функции ^h	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X
Безопасность ЭКГ в 12 отведениях ⁱ	X							X									X
Химический анализ ^j	X ^u	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X
Изозимы LDH ^k	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X
Гематология, включая свободный гемоглобин и свертывание крови ^l	X ^u	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X
Исследование мочи и	X	X		X		X		X		X		X		X			X

химический анализ мочи																	
Отбор образцов для РК/PD ^m		X ^m	X ^m		X ^m												
Образец мочи ⁿ		X	X		X		X										
Поисковая активность APC ^o		X	X		X		X		X		X		X				X
Поисковые биомаркеры ^p		X	X					X				X					X
Поисковый генетический образец ^q		X															
Иммуногенность (ADA) ^r		X						X				X					X
Обзор памятки безопасности		X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X
Сопутствующие лекарственные средства ^s		←Непрерывное мониторирование→															
Регистрация плазмообмена		←Непрерывное мониторирование→															
Неблагоприятные события		←Непрерывное мониторирование→															
введение ALXN1210 ^t		X		X					X					X			

Сокращения: ADA=антитело против лекарственного средства; ADAMTS13=дезинтегрин и металлопротеиназа с тромбоспондиновым мотивом типа 1, член семейства 13; aHUS=атипичный гемолитико-уремический синдром; APC=альтернативный путь комплемента; ЭКГ=электрокардиограмма; EQ-5D-3L=EuroQoL в 5 категориях по 3 уровням; ET=раннее прекращение; FACIT=функциональная оценка терапии хронического заболевания; HUS=гемолитико-уремический синдром; LDH=лактатдегидрогеназа; N/A=неприменимо; PD=фармакодинамика; РК=фармакокинетика; QoL=качество жизни; ST-HUS=связанный с токсином шига гемолитико-уремический синдром.

^a Все пациенты вакцинированы против менингококковых инфекций в пределах 3 лет до или во время начала введения исследуемого лекарственного средства. Пациентов, для которых начато лечение исследуемым лекарственным средством менее, чем через 2 недели после введения противоменингококковой вакцины, подвергают лечению подходящими профилактическими антибиотиками до 2 недель после вакцинации. Пациентов, не вакцинированных до начала лечения ALXN1210, подвергают лечению профилактическими антибиотиками до и в течение по меньшей мере 2 недель после противоменингококковой вакцинации.

^b Скрининг по вирусу иммунодефицита человека типа 1 и вирусу иммунодефицита человека типа 2.

^c Образец фекалий для иммуноферментного анализа токсина шига.

^d Только для пациентов женского пола с репродуктивным потенциалом. Тест сыворотки на беременность при скрининге и на сутки 183; тест мочи на беременность во всех других необходимых временных точках. Отрицательный результат теста мочи является необходимым перед введением исследуемого лекарственного средства для пациентов женского пола с репродуктивным потенциалом при потенциальных осмотрах в рамках исследования.

^e Шкалу FACIT-утомляемости версии 4 используют для пациентов в возрасте ≥ 18 лет при скрининге. Педиатрическую шкалу FACIT-утомляемости версии 4 используют для пациентов в возрасте < 18 лет при скрининге.

^f На сутки дозирования, сообщенные пациентом оценки получают до дозирования.

^g Сокращенное физическое обследование состоит из значимого обследования системы организма, на основании суждения исследователя (или уполномоченного лица) и симптомов пациента. По меньшей мере 1 систему организма проверяют для сокращенного физического обследования.

^h Измерения жизненно важных функций проводят после отдыха пациента в течение по меньшей мере 5 мин, и они включают систолическое и диастолическое ВР (миллиметров ртутного столба [мм рт. ст.]), пульсоксиметрию, частоту сердечных сокращений (ударов/минуту), частоту дыхания (вдохов/минуту), и оральную или тимпанальную температуру (градусов Цельсия [°C] или градусов Фаренгейта [°F]). На сутки дозирования, жизненно важные функции определяют перед дозированием.

ⁱ Однократную ЭКГ в 12 отведениях проводят при скрининге, перед дозированием на сутки 57 и сутки 183. Пациенты лежат на спине в течение приблизительно 5-10 мин до проведения ЭКГ и остаются на спине, но бодрствуют, во время проведения ЭКГ.

^j Клинические лабораторные измерения безопасности проводят перед дозированием на сутки дозирования. LDH для оценки возможности включения определяют по химической оценке. Уровни фоллику-

лостимулирующего гормона измеряют только в ходе скрининга для подтверждения постменопаузального статуса.

^k Образец сыворотки для тестирования изотимов LDH собирают только в выбранных центрах в любых/всех временных точках до дозирования ALXN1210, в зависимости от доступности тестирования образцов.

^l Оценка безопасности, так же как первичные и вторичные конечные точки.

^m Образцы сыворотки для анализов РК/PD собирают перед дозированием (в пределах 0,5 ч до начала инфузии) и в конце инфузии (EOI) (в пределах 0,5 ч после EOI) на сутки 1, 15, 71 и 127; и в любое время на сутки 29, 43, 57, 85, 99, 113, 141, 155 и 169; и перед дозированием на сутки 183 (следует отметить, что дополнительные образцы для РК/PD собирают на сутки 183 в качестве части периода расширения). Образцы в конце инфузии отбирают из противоположной, не подвергаемой инфузии, руки пациента. Все значения времени сбора регистрируют в eCRF.

ⁿ Образец мочи для измерения уровня лекарственного средства собирают и в конце инфузии (EOI) (в пределах 0,5 ч после EOI) на сутки 1, 15 и 71; и в любое время на сутки 29.

^o Сбор образцов сыворотки проводят перед дозированием на сутки дозирования и на сутки без дозирования в любое время суток. Все значения времени сбора регистрируют в eCRF.

^p Сбор сыворотки, плазмы и мочи для поискового анализа биомаркеров проводят в исходной точке и во временных точках после лечения непосредственно перед дозированием ALXN1210.

^q Однократный сбор цельной крови от пациентов, давших согласие на генетическое тестирование, можно проводить в любое время в ходе исследования.

^r Образцы сыворотки для ADA собирают перед дозированием на сутки 1, 71 и 127. Сбор на сутки 183 проводят до первой дозы в периоде расширения. Все значения времени сбора регистрируют в eCRF. Если результаты теста являются положительными, тест повторяют каждые 3 месяца, пока результаты не станут отрицательными или стабилизированными, на основании измерения титра и оценок безопасности.

^s Информацию о сопутствующих лекарственных средствах необходимо собирать при всех осмотрах в рамках исследования и проверять по списку запрещенных лекарственных средств.

^t Доза ALXN1210 основана на последней зарегистрированной во время осмотра в рамках исследования массы тела пациента.

^u Анализ в локальной лаборатории или в центральной лаборатории можно использовать для определения возможности включения при скрининге. Однако, если используют тесты в локальной лаборатории, дубликаты образцов для анализа LDH, количества тромбоцитов, гемоглобина и сывороточного креатинина собирают при этом осмотре для тестирования в центральной лаборатории.

^v Оценку первичных конечных точек эффективности проводят до дозирования на сутки 183. Дозирование на сутки 183 является началом периода расширения.

Таблица 24

Расписание осмотров и оценок при исследовании: период расширения

Период исследования	Период расширения													
	183 ^l	239	295	351	407	463	519	575	631	687	743	799	855	911/ET/EO
Окно (сутки)	±2	±7	±7	±7	±7	±7	±7	±7	±7	±7	±7	±7	±7	±7
Масса		X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X
Тест на беременность ^a		X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X
Опросник				X				X			X			X

ФАСИТ- утомляемости /Педиатрически й опросник ФАСИТ- утомляемости ^{b, c}														
Опросник EQ- 5D-3L ^c				X				X			X			X
Опросник сообщенных пациентом симптомов aHUS ^c		X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X
Опросник для пациентов по использованию ресурсов ^c		X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X
Физическое обследование														X
Сокращенное физическое обследование ^d		X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	
Оценка внепочечных признаков или симптомов aHUS		X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X
Жизненно важные функции ^c		X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X
Безопасность ЭКГ в 12 отведениях ^f														X
Химический анализ		X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X
Гематология и свертывание крови ^g		X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X
Исследование мочи и химический анализ мочи		X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X
отбор образцов для РК/PD ^b	X ^h			X ^h				X ^h			X ^h			X ^h
Поисковые биомаркеры ⁱ		X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X
Иммуногенность (ADA) ^j				X ^j				X ^j			X ^j			X ^j
Обзор памятки безопасности		X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X
Сопутствующие лекарственные средства ^k	←Непрерывное мониторингирование→													
Регистрация плазмообмена	←Непрерывное мониторингирование→													
Неблагоприятны е события	←Непрерывное мониторингирование→													
введение ALXN1210 ^l	X ^l	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X

Сокращения: ADA=антитело против лекарственного средства; aHUS=атипичный гемолитико-уремический синдром; ЭКГ=электрокардиограмма; EOS=окончание исследования; EQ-5D=EuroQoL в пяти категориях; ET=раннее прекращение; ФАСИТ=функциональная оценка терапии хронического заболевания; PD=фармакодинамика; РК=фармакокинетика; QoL=качество жизни.

^a Только для пациентов женского пола с репродуктивным потенциалом. Тест сыворотки на беременность только при ET; тест мочи на беременность во всех других необходимых временных точках. Отрицательный результат теста мочи является необходимым перед введением ALXN1210 для пациентов женского пола с репродуктивным потенциалом при указанных осмотрах в рамках исследования.

^b Шкалу FACIT-утомляемости версии 4 используют для пациентов в возрасте ≥ 18 лет при скрининге. Педиатрическую шкалу FACIT-утомляемости версии 4 используют для пациентов в возрасте < 18 лет при скрининге.

^c На сутки дозирования, сообщенные пациентом оценки получают до дозирования.

^d Сокращенное физическое обследование состоит из значимого обследования системы организма, на основании суждения исследователя и симптомов пациента.

^e Измерения жизненно важных функций проводят после отдыха пациента в течение по меньшей мере 5 мин, и они включают систолическое и диастолическое ВР (миллиметров ртутного столба [мм рт. ст.]), пульсоксиметрию, частоту сердечных сокращений (ударов/минуту), частоту дыхания (вдох/минуту) и оральную или тимпанальную температуру (градусов Цельсия [$^{\circ}\text{C}$] или градусов Фаренгейта [$^{\circ}\text{F}$]). На сутки дозирования, жизненно важные функции определяют перед дозированием.

^f Однократную ЭКГ в 12 отведениях проводят на сутки 911 или ЕТ. Пациенты должны лежать на спине в течение приблизительно 5-10 мин до проведения ЭКГ и оставаться на спине, но бодрствовать, во время проведения ЭКГ.

^g Оценка безопасности, так же как первичные и вторичные конечные точки.

^h Образцы сыворотки для анализа PK/PD собирают перед дозированием (в пределах 0,5 ч до начала инфузии) и EOI (в пределах 0,5 ч после EOI) на сутки 351, 575, и 743; EOI (в пределах 0,5 ч после EOI) на сутки 183; и в любое время на сутки 911 или ЕТ. Образцы в конце инфузии отбирают из противоположной, не подвергаемой инфузии, руки пациента. Все значения времени сбора регистрируют в eCRF.

ⁱ Сбор сыворотки, плазмы и мочи для поискового анализа биомаркеров проводят в указанных временных точках непосредственно перед дозированием ALXN1210; и в любое время на сутки 911 или ЕТ. Все значения времени сбора регистрируют в eCRF.

^j Образец сыворотки перед дозированием собирают на сутки 351, 575 и 743. Образец сыворотки также собирают в любое время на сутки 911 или ЕТ. Все значения времени сбора регистрируют в eCRF. Если результаты теста являются положительными, тест повторяют каждые 3 месяца, пока результаты не станут отрицательными или стабилизированными, на основании измерения титра и оценок безопасности.

^k Информацию о сопутствующих лекарственных средствах собирают при всех осмотрах в рамках исследования и проверяют по списку запрещенных лекарственных средств.

^l Период расширения начинается с началом дозирования на сутки 183. Доза ALXN1210 основана на последней зарегистрированной во время осмотра в рамках исследования массе тела пациента.

4. Исследуемая популяция.

Всего приблизительно 55 пациентов с документированным aHUS зарегистрированы и назначены для лечения с использованием ALXN1210 в приблизительно 200 исследовательских центрах во всем мире. В исследование зарегистрированы по меньшей мере 6 и вплоть до 10 пациентов подросткового возраста (в возрасте 12 - < 18 лет при скрининге) и по меньшей мере 10 и вплоть до 25 пациентов с предшествующей трансплантацией почки.

Для индивидуумов, которые не соответствуют критериям для участия в этом исследовании (не отобраны при скрининге), можно проводить повторный скрининг. Пациентов можно подвергать повторному скринингу максимум 2 раза. Проспективного одобрения отклонений от протокола по критериям приглашения и регистрации, также известного как разрешения на отступления от протокола или освобождения от ограничений протокола, не допускали.

Пациенты являлись подходящими для регистрации в исследование, если они соответствовали всем из следующих критериев и ни одному из критериев исключения:

Пациенты мужского или женского пола в возрасте ≥ 12 лет и массой ≥ 40 кг на время согласия.

Доказательство ТМА, включая тромбоцитопению, доказательство гемолиза и дисфункции почки, на основании следующих лабораторных обнаружений при осмотре при скрининге: Количество тромбоцитов < 150000 на микролитр (мкл) и LDH $\geq 1,5 \times$ верхнего предела нормы (ULN), и гемоглобин \leq нижнего предела нормы (LLN) в соответствии с возрастом и полом, и уровень сывороточного креатинина \geq ULN у взрослых (в возрасте ≥ 18 лет), или $\geq 97,5^{\text{ii}}$ перцентиль в соответствии с возрастом при скрининге у подростков (в возрасте 12 - < 18 лет) (пациенты, нуждающиеся в диализе из-за повреждения почки, также являются подходящими).

Среди пациентов с трансплантацией почки: известный aHUS в анамнезе до текущей трансплантации почки, или отсутствие известного aHUS в анамнезе, и постоянное доказательство ТМА после дозирования суспензии ингибитора кальциневрина ([CNI]; например, циклоспорина, такролимуса) или ингибитора мишени рапамицина у млекопитающих ([mTORi]; например, сиролимуса, эверолимуса) в течение минимум 4 суток и максимум 7 суток.

Среди пациентов с началом ТМА в послеродовом периоде, постоянное доказательство ТМА в течение > 3 суток после суток родов.

Для уменьшения риска менингококковых инфекций (*Neisseria meningitidis*), все пациенты должны быть вакцинированы против менингококковых инфекций в пределах 3 лет до или во время начала введения исследуемого лекарственного средства. Пациентов, которым вводят противоменингококковую вак-

цину менее, чем за 2 недели до начала лечения ALXN1210, подвергают лечению подходящими профилактическими антибиотиками до 2 недель после вакцинации. Пациентов, не вакцинированных до начала лечения ALXN1210, подвергают лечению профилактическими антибиотиками до и в течение по меньшей мере 2 недель после противоменингококковой вакцинации.

Пациенты в возрасте <18 лет должны быть вакцинированы против *Haemophilus influenzae* типа b (Hib) и *Streptococcus pneumoniae*, в соответствии с национальным и местным руководством по расписанию вакцинации.

Пациенты женского пола с репродуктивным потенциалом и пациенты мужского пола с партнерами женского пола с репродуктивным потенциалом должны следовать указанному в протоколе руководству для предотвращения беременности во время лечения и в течение 8 месяцев после последней дозы исследуемого лекарственного средства.

Желание и способность дать информированное согласие и соблюдать расписание осмотров в рамках исследования. Для пациентов в возрасте < 18 лет, законный представитель пациента должен иметь желание и способность дать информированное согласие, и пациент должен иметь желание и способность предоставить письменную форму информированного согласия несовершеннолетнего.

Образцы, собранные при скрининге, можно тестировать либо в локальной, либо в центральной лаборатории. Если тесты в локальной лаборатории используют для анализа LDH, количества тромбоцитов, гемоглобина и сывороточного креатинина, дубликаты образцов собирают для тестирования в центральной лаборатории для получения результатов измерений в исходной точке и после исходной точки из центральной лаборатории. Несмотря на то, что результаты локальной лаборатории можно использовать для ускорения оценки пригодности, окончательное определение этих критериев включения должно быть основано на результатах центральной лаборатории.

Пациентов исключают из регистрации в исследовании, если они удовлетворяют одному из следующих критериев:

A. Известная недостаточность дезинтегрин и металлопротеиназы с тромбоспондиновым мотивом типа 1, члена семейства 13 (ADAMTS13) (активность < 5%).

B. Связанный с токсином шига гемолитико-уремический синдром (ST-HUS).

C. Связанный с *Streptococcal pneumoniae* гемолитико-уремический синдром (HUS), как доказано посредством положительного прямого теста Кумбса, и инфекция *Streptococcal pneumoniae* (например, тест культуры, антигена).

D. Известная инфекция вирусом иммунодефицита человека (HIV).

E. Неразрешенное системное менингококковое заболевание.

F. Пациенты с подтвержденным диагнозом текущий сепсис, определенный как положительные культуры крови в пределах 7 суток до начала скрининга и не поддающийся лечению антибиотиками.

G. Присутствие или подозрение на присутствие активной и не поддающейся лечению системной бактериальной инфекции, которая, по мнению исследователя, затрудняет точную диагностику aHUS или препятствует возможности контроля заболевания aHUS.

H. Беременность или кормление грудью.

I. Трансплантация сердца, легкого, тонкого кишечника или печени.

J. Среди пациентов с трансплантатом почки, любое из следующего:

a. Острая дисфункция почки в пределах 4 недель после трансплантации, согласующаяся с диагнозом острое опосредованное антителами отторжение (AMR), в соответствии с критериями Banff 2013, или

b. Острая дисфункция почки в пределах 4 недель после трансплантации и увеличение уровня донор-специфических антител (DSA), согласующиеся с клиническим диагнозом острое AMR.

c. Поликистоз почек в анамнезе.

K. Среди пациентов в возрасте ≥ 18 лет, проявление систолического кровяного давления (SBP) ≥ 170 мм рт. ст., или, среди пациентов в возрасте 12 - <18 лет, проявление клинического диагноза гипертония, любое из следующего:

a. Постоянное доказательство ТМА (критерий включения номер 2) через менее 4 суток от уменьшения кровяного давления (BP) до ≤ 140 мм рт. ст.

b. Известная гипертрофия левого желудочка.

c. Известные малые и гиперэхогенные почки по ультразвуковому исследованию.

L. Идентифицированный связанный с воздействием лекарственного средства HUS.

M. Подвергание PE/PI, в течение 28 суток или дольше, до начала скрининга из-за текущего ТМА.

N. Злокачественное новообразование в анамнезе в пределах 5 лет от скрининга, за исключением немеланомного рака кожи или карциномы *in situ* шейки матки, подвергнутых лечению, без доказательств рецидива.

O. Трансплантация костного мозга (BMT)/трансплантация гематопозитических стволовых клеток (HSCT) в пределах последних 90 суток до начала скрининга.

P. Связанная с HUS недостаточность витамина B12.

Q. Известная системная склеродермия (склеродермия), системная красная волчанка (SLE) или по-

ложительность по антифосфолипидным антителам, или синдром антифосфолипидных антител.

R. Хронический диализ (определенный как диализ на регулярной основе в качестве заместительной почечной терапии против ESKD).

S. Пациенты с хроническим введением внутривенного иммуноглобулина (IVIg) в пределах 8 недель до начала скрининга, если его не вводят из-за несвязанного медицинского состояния (например, гипогаммаглобулинемия); или хронической терапией ритуксимабом в пределах 12 недель до начала скрининга.

T. Пациентов, подвергаемых другим видам иммуносупрессивной терапии, таким как введение стероидов, mTORi (например, сиролимуса, эверолимуса), CNI (например, циклоспорин или такролимус) исключают, кроме случаев, когда: а) терапия является частью установленного режима лечения против отторжения после трансплантации, или б) пациент имеет подтвержденное антитело против антител против фактора комплемента, требующее иммуносупрессивной терапии, или с) стероиды используют из-за состояния, отличного от aHUS (например, астмы).

U. Участие в другом интервенционном исследовании лечения или использование любой экспериментальной терапии в пределах 30 суток до начала введения исследуемого лекарственного средства на сутки 1 в этом исследовании, или в пределах 5 периодов времени полувыведения того исследовательского продукта, в зависимости от того, что из них больше.

V. Предшествующее использование экулизумаба или других ингибиторов комплемента.

W. Гиперчувствительность к мышинным белкам или к одному из наполнителей.

X. Любое медицинское или психологическое состояние, которое, по мнению исследователя, может увеличивать риск для пациента из-за участия в исследовании или исказить исход исследования.

Y. Известное или подозреваемое пристрастие к наркотикам или алкоголю, или зависимость от них в анамнезе, в пределах 1 года до начала скрининга.

Лабораторные результаты для критерия исключения номер 1 могут не являться доступными до первой дозы. Более поздние результаты для критерия исключения номер А могут привести к прекращению исследования для пациента и его замене.

Пациент имеет право на выход из исследования в любое время. Если пациент отзывает согласие, проводят оценки, указанные для осмотра при раннем прекращении (ЕТ). Пациентов, вышедших из исследования, не заменяют. Для пациента можно прекратить введение исследуемого лекарственного средства, если исследователь или спонсор имеют причину считать, что наиболее соответствует интересам пациента прекращение лечения.

Пациенты с предшествующей трансплантацией почки с развившимся AMR (положительной по C4d биопсией почки) и пациенты, для которых ритуксимаб кажется подходящей терапией, должны выходить из исследования и получать стандартную терапию. Первичную причину и любую другую причину(причины) для прекращения регистрируют в eCRF.

Если для пациента прекращено исследование при текущем АЕ или непроясненном лабораторном результате, находящемся значительно вне эталонного диапазона и клинически значимом, исследователь предпринимает усилия для обеспечения отслеживания до достижения удовлетворительного клинического разрешения лабораторного результата или неблагоприятного события.

Спонсор или компетентный орган может прекратить исследование по разумной причине. Условия, оправдывающие прекращение исследования, включают, но без ограничения: (1) обнаружение неожиданного, серьезного или неприемлемого риска для пациентов, зарегистрированных в исследовании, (2) решение спонсора приостановить или прекратить тестирование, оценку или разработку исследуемого лекарственного средства, (3) неспособность исследователя соблюдать одобренный протокол, надлежащие руководства и/или нормативы и (4) поступление заведомо ложной информации от исследователя спонсору и/или в регуляторные органы.

Если в любой точке определяют, что данные скрининга для пациента не удовлетворяют одному или более из следующих критериев включения/исключения (критерию включения номер 2 или критерию исключения номер 1), после введения по меньшей мере 1 дозы исследуемого продукта (например, если для данных пациента из локальной лаборатории, использованных для подтверждения критериев пригодности, впоследствии определяют в центральной лаборатории, что они больше не удовлетворяют критериям пригодности), для пациента прекращают исследование, и его можно заменить. Процедуры раннего прекращения проводят для пациентов, подвергнутых раннему прекращению, и информацию о всех АЕ собирают до 60 суток после последней введенной пациенту дозы исследуемого лекарственного средства.

Окончание исследования определяют как дату последнего осмотра последнего пациента в периоде расширения.

5. Исследуемое лекарственное средство.

ALXN1210, гуманизированное моноклональное антитело против C5, состоящее из двух тяжелых цепей из 448 аминокислот и двух легких цепей из 214 аминокислот, представляет собой иммуноглобулин IgG2/4 каппа, состоящий из человеческих константных областей и мышинных определяющих комплементарность областей, привитых в человеческий каркас переменных областей легкой и тяжелой цепи.

ALXN1210 и экулизумаб разделяют более 99% идентичность первичных аминокислотных последо-

вательностей и имеют очень сходную фармакологию.

Лекарственный препарат ALXN1210 поставляют для клинических исследований в форме стерильного свободного от консерванта раствора 10 мг/мл в одноразовых флаконах, и он разработан для инфузии посредством разведения в коммерчески доступном солевом растворе (0,9% хлорид натрия для инъекции; принятая в конкретной стране Фармакопея) для введения посредством IV инфузии. В табл. 25 и современной IV представлена дополнительная информация.

Таблица 25

Исследуемое лекарственное средство	
Наименование продукта	ALXN1210
Лекарственная форма	Концентрированный раствор (10 мг/мл) для инфузии
Способ введения	Внутривенная инфузия
Физическое описание	От прозрачного до полупрозрачного, имеющий беловатую окраску, практически свободный от частиц
Производитель	Alexion Pharmaceuticals, Inc. или организация, изготавливающая по контракту

ALXN1210 упакован в соответствующие Фармакопее США/Европейской фармакопее флаконы типа 1 из боросиликатного стекла и закрыт пробками из бутилкаучука с алюминиевым обжимным колпачком и откидной крышкой. Исследуемое лекарственное средство поставляют в наборах. ALXN1210 распространяют в каждый центр после получения всех требуемых необходимых документов на основании действующих правил.

После прибытия наборов исследуемого лекарственного средства в исследовательский центр, фармацевт (или квалифицированное уполномоченное лицо) немедленно извлекает наборы исследуемого лекарственного средства из транспортировочного холодильника и сохраняет в их оригинальных коробках в условиях охлаждения при 2-8°C (35-47°F) и с защитой от света. ALXN1210 не замораживают. Исследуемое лекарственное средство сохраняют в безопасном хранилище с ограниченным доступом, и температуру мониторируют ежесуточно.

Лекарственный препарат находится при комнатной температуре до введения. Материал не нагревают (например, с использованием микроволн или другого источника тепла) способом, отличным от использования температуры окружающей среды.

ALXN1210 не вводят в форме IV струйной или болюсной инъекции. Инфузии исследуемого лекарственного средства подготавливают с использованием асептического способа. Необходимую для пациента дозу ALXN1210 далее разводят в коммерчески доступном солевом растворе (0,9% хлорид натрия; принятая в конкретной стране Фармакопея) в объеме, указанном в табл. 26. Раствор ALXN1210 в разбавителе вводят пациенту с использованием набора трубок для IV введения посредством инфузионного насоса. Необходимо использование встроенного фильтра для инфузии.

Таблица 26

Справочная карта дозирования для подготовки дозы ALXN1210							
Тип дозы	Масса тела (кг) ^a	Доза (мг)	Объем ALXN 1210 (мл)	Объем солевого раствора (мл)	Общий объем (мл)	Мин. длительность инфузии (минут (час))	Макс. скорость инфузии (мл/час)
Нагрузочная	≥ 40 - < 60	2400	240	240	480	114 (1,9)	253
	≥ 60 - < 100	2700	270	270	540	102 (1,7)	333
	≥ 100	3000	300	300	600	108 (1,8)	333
Поддерживающая	≥ 40 - < 60	3000	300	300	600	138 (2,3)	267
	≥ 60 - < 100	3300	330	330	660	120 (2,0)	333
	≥ 100	3600	360	360	720	132 (2,2)	333

См. в фармацевтическом руководстве дополнительные инструкции для подготовки дозы.

^a Масса тела, как зарегистрировано при последнем осмотре в исследовании.

Дозы исследуемого лекарственного средства подготавливает и распределяет только фармацевт или квалифицированный медицинский работник. Исследуемое лекарственное средство распределяют только среди зарегистрированных пациентов, как подтверждено, подходящих для участия в этом исследовании. После подготовки исследуемого лекарственного средства для пациента, его вводят только этому пациенту. Флаконы исследуемого лекарственного средства предназначены только для однократного использования, и никакой лекарственный препарат, оставшийся в флаконе, не используют для другого пациента. Никакое лекарственное средство, оставшееся в трубках для инфузии или пакете для инфузии, не используют для другого пациента.

Любой материал для клинического исследования сохраняют в безопасном месте, и его назначают и распределяют лица с соответствующей квалификацией. Сохраняют подробные отчеты о количествах полученного, распределенного и уничтоженного исследуемого продукта. Если не указано иное, пустые флаконы и флаконы с оставшимися материалами сохраняют для проверки и отчетности перед лицом, контролирующим исследование, до их разрушения, или подвергают их манипуляциям согласно стандартным операционным процедурам (SOP) местной фармакологии для лекарственных средств в клинических исследованиях. Для удовлетворения нормативных требований применительно к отчетности по лекарственному средству, по окончании исследования все оставшиеся запасы ALXN1210 выверяют и уничтожают или возвращают в Alexion, в соответствии с приемлемыми нормативами.

Пациентам вводят ALXN1210 в течение 26 недель. ALXN1210 вводят в форме медленной IV инфузии в течение приблизительно 2 ч. ALXN1210 не вводят в форме IV струйной или болюсной инъекции.

Режим дозирования для ALXN1210 во время периода начальной оценки основан на последней зарегистрированной во время осмотра в рамках исследования массе тела пациента (табл. 27). Пациентам вводят нагрузочную дозу ALXN1210 IV на сутки 1, с последующим поддерживающим дозированием ALXN1210 IV на сутки 15 и q8w (каждые восемь недель) после этого.

Таблица 27

Режимы нагрузочного и поддерживающего лечения

Масса тела ^a	Нагрузочная доза (сутки 1)	Поддерживающая доза (сутки 15, 71 и 127)
≥ 40 - < 60 кг	2400 мг	3000 мг
≥ 60 - < 100 кг	2700 мг	3300 мг
≥ 100 кг	3000 мг	3600 мг

^a Масса тела, как зарегистрировано при последнем осмотре в исследовании.

После периода начальной оценки, всех пациентов переводят в период расширения вплоть до 2 лет, во время которого всем пациентам вводят ALXN1210 q8w (каждые восемь недель). Фактическое время введения всех доз регистрируют в eCRF пациента.

Это открытое исследование. Пациентам, удовлетворяющим всем критериям для регистрации, назначают исследуемое лечение с использованием ALXN1210 при исходном осмотре (сутки 1). Интерактивную систему, позволяющую доступ путем телефонного звонка или через интернет (IxRS), используют для приписывания флаконов, содержащих ALXN1210, каждому пациенту.

Дозы ALXN1210 на основании массы в этом исследовании (табл. 27) основаны на данных PK/PD из ранних исследований по разработке для здоровых взрослых добровольцев, так же как на доступных данных для пациентов с PNH в текущем исследовании фазы 1b для определения дозы (ALXN1210-PNH-103) и в текущем исследовании фазы 2 для проверки концепции (ALXN1210-PNH-201). Выбор режима дозирования ALXN1210 для пациентов с aHUS основан на направленном немедленном, полном и длительном ингибировании терминального комплекса комплемента у пациентов с PNH, как ожидают, соответствующем немедленному, полному и длительному ингибированию терминального комплекса комплемента у пациентов aHUS, как показано с использованием данных клинических исследований экулизумаба у пациентов с PNH и aHUS.

Инфузия других моноклональных антител ассоциирована с реакциями на инфузию, с началом, как правило, во время или вскоре после завершения инфузии.

Предшествующие лекарственные средства (включая витамины и препараты из растительного сырья) - включая средства, обсуждаемые в разделе критерии и процедуры исключения (любое терапевтическое вмешательство, такое как хирургия/биопсия или физиотерапия), введению которых или которым пациента подвергали в пределах в пределах 28 суток (или 3 лет для документации противоменингококковой вакцинации) до начала скрининга, вплоть до первой дозы ALXN1210 - регистрируют в eCRF пациента.

Для аналитических целей, любой диализ в пределах периода 14 суток, непосредственно после первой дозы ALXN1210, не рассматривают как "новый диализ".

Все использование лекарственных средств и осуществленные процедуры в ходе исследования регистрируют в форме регистрации участника клинического исследования/медицинской карте и eCRF пациента. Эта регистрация включает все предписанные лекарственные средства, продукты из растительного сырья, витамины, минералы, безрецептурные лекарственные средства и текущие лекарственные средства. Сопутствующие лекарственные средства регистрируют от первой инфузии исследуемого лекарственного средства до 56 суток после последней введенной пациенту дозы исследуемого лекарственного средства. Любые изменения сопутствующих лекарственных средств также регистрируют в форме регистрации участника клинического исследования/медицинской карте и eCRF пациента. Любое сопутствующее лекарственное средство, кажущееся необходимым для стандарта лечения пациента в ходе исследования, или для лечения любого АЕ, вместе с допустимыми лекарственными средствами, описанными ниже,

вводят по решению исследователя. Однако, исследователь ответственен за обеспечение того, чтобы детали, применительно ко всем лекарственным средствам, полностью регистрировали в форме регистрации участника клинического исследования/медицинской карте и eCRF пациента.

Пациентам запрещено использование любого из следующих лекарственных средств и процедур в любое время после первой дозы исследуемого лекарственного средства: экулизумаба или других ингибиторов комплемента, использования любого другого исследовательского лекарственного средства или устройства в качестве части клинических исследований, IVIg (за исключением несвязанной медицинской необходимости, например, из-за гипогаммаглобулинемии), ритуксимаба, PE/PI после первой дозы и нового диализа с первым 48-часовым периодом после первой дозы ALXN1210, если не присутствует веской медицинской причины, как оценено посредством (1) гиперволемии, не отвечающей на диуретики, (2) невосприимчивого нарушения баланса электролитов или (3) нового начала уремической энцефалопатии. Исключения должны быть одобрены спонсором до проведения диализа на основе анализа конкретного случая.

Следующие сопутствующие лекарственные средства и процедуры допустимы в конкретных условиях и со следующими ограничениями: использование других иммуносупрессивных лекарственных средств (таких как стероиды, mTORi [например, сиролимус, эверолимус], CNI [например, циклоспорин или такролимус]) до скрининга или в ходе исследования не допустимо, кроме случаев, когда: а) они являются частью установленного режима лечения против отторжения после трансплантации, или б) пациент имеет подтвержденное антитело против антител против фактора комплемента, требующее иммуносупрессивной терапии, или с) стероиды используют из-за состояния, отличного от aHUS (например, астмы).

Всех пациентов, которым вводят другие ингибиторы комплемента (включая экулизумаб) или которых подвергают PE/PI после первой дозы исследуемого лекарственного средства, исключают из исследования.

Из-за его механизма действия, использование ALXN1210 увеличивает чувствительность пациента к инфекции. Для уменьшения риска инфекции, всех пациентов вакцинируют против *N. meningitidis*, Hib и *Streptococcus pneumoniae*.

Пациентов вакцинируют против *N. meningitidis* в пределах 3 лет до или во время введения первой дозы ALXN1210. Пациентов, подвергаемых лечению с использованием лекарственного средства менее, чем через 2 недели после введения противоменингококковой вакцины, подвергают лечению подходящими профилактическими антибиотиками до 2 недель после вакцинации. Вакцины против серотипов A, C, Y, W135 и B, когда доступны, рекомендованы для предотвращения инфекции распространенными патогенными менингококковыми серотипами. Пациентов вакцинируют или ревакцинируют в соответствии с современными национальными рекомендациями по вакцинации или местной практикой для использования вакцинации с ингибиторами комплемента (например, экулизумабом).

Понятно, что некоторые пациенты, не вакцинированные против *N. meningitidis* в пределах 3 лет до введения первой дозы ALXN1210, могут не иметь возможности проведения вакцинации на время введения первой дозы. Пациентов, не вакцинированных до начала лечения ALXN1210, подвергают лечению профилактическими антибиотиками до и в течение по меньшей мере 2 недель после противоменингококковой вакцинации.

Вакцинация может являться недостаточной для предотвращения менингококковой инфекции. Следует учитывать официальное руководство и местную практику для соответствующего использования антибактериальных средств. Всех пациентов мониторируют по ранним признакам менингококковой инфекции, оценивают немедленно при подозрении на инфекцию и лечат с использованием подходящих антибиотиков, при необходимости.

Чтобы увеличить осведомленность о рисках и способствовать быстрому описанию любых потенциальных признаков или симптомов инфекции, испытываемых пациентами в ходе исследования, пациентов обеспечивают памяткой безопасности для ношения при себе во всех временных точках. Дополнительное обсуждение и объяснение потенциальных рисков, признаков и симптомов проводят в конкретных временных точках в качестве части обзора для пациента памятки безопасности и на протяжении исследования, как описано в расписании оценок (табл. 23 и 24).

Пациентов вакцинируют против *Haemophilus influenzae* типа b (Hib) и *Streptococcus pneumoniae* в соответствии с национальным и местным руководством по расписанию вакцинации, до или во время введения первой дозы ALXN1210. Статус вакцинации против *N. meningitidis*, Hib и *S. pneumoniae* регистрируют в eCRF пациента.

Пациентам вводят исследуемое лекарственное средство в контролируемых условиях под руководством исследователя или уполномоченного лица, таким образом, обеспечивая соблюдение режима введения исследуемого лекарственного средства. Исследователь или уполномоченное лицо убеждается, что все пациенты адекватно информированы о конкретном режиме дозирования, необходимом для соблюдения протокола исследования, убеждается, что пациенту вводят соответствующую дозу в назначенные временные точки в ходе исследования, и что адекватное мониторинговое обеспечение безопасности происходит во время инфузии.

До введения исследуемого лекарственного средства, пациенты женского пола, считающие себя постменопаузальными, должны представить доказательство менопаузы, основанное на комбинации аменореи в течение по меньшей мере 1 года и увеличенном уровне фолликулостимулирующего гормона (FSH) (> 30 МЕ/л) (например, в отсутствие гормонозаместительной терапии, пищевых фитоэстрогенов).

Пациенты женского пола с репродуктивным потенциалом используют высокоэффективный способ контрацепции (как определено ниже), начиная при скрининге и продолжая в течение по меньшей мере 8 месяцев после последней дозы исследуемого лекарственного средства. Высокоэффективный способ контрацепции* включает: гормональную контрацепцию, ассоциированную с подавлением овуляции, внутриматочное устройство, внутриматочную систему высвобождения гормонов, двустороннюю окклюзию маточных труб, вазэктомированного партнера (при условии, что партнер является единственным сексуальным партнером пациента), сексуальное воздержание (определенное как воздержание от гетеросексуальных половых актов на протяжении всего периода риска, ассоциированного с лечением с использованием исследуемого лекарственного средства; надежность сексуального воздержания необходимо оценивать в отношении длительности клинического исследования и предпочтительного и обычного образа жизни пациента), комбинацию мужского презерватива с колпачком, диафрагмой или губкой со спермицидом (двойные барьерные способы). Пациенты мужского пола, имеющие супругу/партнера женского пола с репродуктивным потенциалом или беременную или кормящую грудью супругу или партнера, дают согласие на использование двойной барьерной контрацепции (мужской презерватив плюс подходящий барьерный способ для партнера женского пола) во время лечения и в течение по меньшей мере 8 месяцев после последней дозы исследуемого лекарственного средства. Двойная барьерная контрацепция является необходимой, даже при документированной медицинской оценке успешной хирургической вазэктомии.

Пациенты мужского пола не становятся донорами спермы во время лечения и в течение по меньшей мере 8 месяцев после последней дозы исследуемого лекарственного средства.

6. Оценки эффективности.

Первичной оценкой эффективности является полный ответ ТМА на протяжении 26-недельного периода начальной оценки. Критериями полного ответа ТМА являются (1) нормализация количества тромбоцитов, (2) нормализация LDH, и (3) $\geq 25\%$ улучшение уровня сывороточного креатинина от исходного.

Пациентов, удовлетворяющих всем критериям полного ответа ТМА, подтвержденным посредством 2 последовательных измерений, полученных с интервалом по меньшей мере 4 недели, классифицируют соответствующих первичной конечной точке эффективности.

Следующие вторичные оценки эффективности измеряют в ходе исследования:

- A. Статус необходимости диализа.
- B. Время до полного ответа ТМА.
- C. Статус полного ответа ТМА с течением времени.
- D. Наблюдаемое значение и изменение, по сравнению с исходным, в eGFR.
- E. Стадия СКД, как оценено исследователем на выбранные целевые сутки и классифицировано как улучшенная, стабильная (без изменений) или ухудшенная, по сравнению с исходной.
- F. Наблюдаемое значение и изменение, по сравнению с исходным, гематологических параметров (тромбоцитов, LDH, гемоглобина).
- G. Увеличение уровня гемоглобина ≥ 20 г/л от исходного, сохраняемое в течение по меньшей мере 2 последовательных измерений, полученных с интервалом по меньшей мере 4 недели.
- H. Изменение от исходного QoL, как измерено посредством EQ-5D-3L (все пациенты), опросников шкалы FACIT-утомляемости версии 4 (пациенты в возрасте ≥ 18 лет) и педиатрической шкалы FACIT - утомляемости (пациенты в возрасте < 18 лет).

7. Оценки безопасности.

Исследователь или его/ее уполномоченное лицо встречается с пациентами, чтобы обсудить потенциальные риски ALXN1210 для безопасности и чтобы дать исследователю возможность снять любые опасения пациентов применительно к исследованию.

Набор АЕ мониторируют от времени получения информированного согласия до завершения исследования. Исследователи отслеживают любые АЕ до их завершения (разрешения или стабилизации). В случае исключения пациента из исследования, мониторинг АЕ продолжают до последнего осмотра последнего пациента в рамках исследования, если возможно. Временные рамки клинических и лабораторных оценок устанавливают по расписанию оценок (табл. 23 и 24). Любые клинически значимые аномальные результаты отслеживают до разрешения или стабилизации.

Проводят обзор демографических параметров, включая возраст, пол, расу и этническую принадлежность. Полный медицинский анамнез собирают и документируют. Регистрируют массу и рост. Рост измеряют только при скрининге.

Медицинский анамнез пациента с aHUS, включая начало первого симптома aHUS и дату постановки диагноза, документируют при осмотре при скрининге.

Медицинский анамнез пациента, включая предшествующие и сопутствующие состоя-

ния/нарушения, регистрируют при осмотре при скрининге. Использование лекарственных средств (рецептурных или безрецептурных, включая витамины и/или добавки из растительного сырья) в течение 28 суток (или 3 лет для документации противоменингококковой вакцинации) до начала скрининга также регистрируют, в дополнение к противоменингококковой вакцинации.

Физическое обследование включает следующие оценки: общего внешнего вида; кожи; головы, ушей, глаз, носа и горла; шеи; лимфатических узлов; грудной клетки; сердца; брюшной полости; конечностей; центральной нервной системы; и скелетно-мышечной системы. Сокращенное физическое обследование состоит из значимого обследования системы организма, на основании суждения исследователя и симптомов пациента. Измерения жизненно важных функций проводят после отдыха пациента в течение по меньшей мере 5 мин, и они включают систолическое и диастолическое ВР (миллиметров ртутного столба [мм рт. ст.]), пульсоксиметрию, частоту сердечных сокращений (ударов/минуту), частоту дыхания (вдохов/минуту) и оральную или тимпанальную температуру (градусов Цельсия [°C] или градусов Фаренгейта [°F]).

Сбор образцов для теста сыворотки на беременность, гематологического анализа, химического анализа, анализа свертывания крови и исследования мочи проводят во временных точках, указанных в расписании оценок (табл. 23 и 24). Образцы для лабораторных оценок собирают до введения каждого исследуемого лекарственного средства.

Образцы, собранные при скрининге, можно тестировать либо в локальной, либо в центральной лаборатории. Если тесты в локальной лаборатории используют для анализа LDH, количества тромбоцитов, гемоглобина и сывороточного креатинина, дубликаты образцов собирают для тестирования в центральной лаборатории для получения результатов измерений в исходной точке и после исходной точки из центральной лаборатории. В случае дублирования образцов из локальной и центральной лаборатории, результаты из центральной лаборатории используют для анализа.

Понятно, что некоторые лабораторные значения могут находиться вне диапазона нормальных значений из-за сопутствующего заболевания. Исследователи должны использовать врачебное мнение при оценке клинической значимости этих значений. Клиническую значимость определяют как любое отклонение лабораторных измерений, которое имеет медицинское значение и которое приводит к изменению в медицинском уходе. Если отмечены клинически значимые лабораторные изменения от исходного значения, изменения документируют как АЕ в АЕ eCRF. Исследователь оценивает связь с исследуемым лечением для всех клинически значимых значений вне диапазона. Исследователь продолжает мониторировать пациента посредством дополнительных лабораторных оценок, пока (1) значения не вернуться к нормальному диапазону или исходному уровню, или (2) исследователь не выразит мнения, что значения вне нормального диапазона не связаны с введением исследуемого лекарственного средства или другими специфическими для протокола процедурами.

Для женщин с репродуктивным потенциалом, тест сыворотки или мочи на беременность (т.е. анализ бета-хорионического гонадотропина человека [β -hCG]) проводят в соответствии с расписанием оценок (табл. 23 и 24). Образцы крови анализируют по гематологическим параметрам.

Образцы крови анализируют по химическим параметрам сыворотки. Непрямой билирубин рассчитывают по уровням общего и прямого билирубина; таким образом, результаты для непрямого билирубина недоступны, если прямой билирубин составляет ниже предела количественного определения. Уровни сывороточного FSH измеряют в ходе скрининга для пациентов женского пола после менопаузы для подтверждения их постменопаузального статуса.

Химические оценки проводят во временных точках, указанных в расписании оценок (табл. 23 и 24). eGFR рассчитывают для всех осмотров, при которых проводили химические анализы сыворотки с использованием формулы модификации диеты при почечной недостаточности у пациентов в возрасте ≥ 18 лет и формулы модификации диеты при почечной недостаточности Шварца у пациентов в возрасте < 18 лет.

Образцы крови анализируют по параметрам свертывания крови.

Анализируют образцы мочи. Микроскопическое исследование образцов мочи проводят, если результаты макроскопического анализа являются аномальными. Образцы мочи также анализируют для измерения уровня белков и креатинина для расчета соотношения белок:креатинин в моче.

Для каждого пациента, однократную цифровую ЭКГ в 12 отведениях проводят в соответствии с расписанием оценок (табл. 23 и 24). Пациенты должны лежать на спине в течение приблизительно 5-10 мин до проведения ЭКГ и оставаться на спине, но бодрствовать, во время проведения ЭКГ. Исследователь или уполномоченное лицо, ответственное за рассмотрение ЭКГ, оценивает, находится ли ЭКГ в пределах нормы и определяет клиническую значимость результатов. Эти оценки указывают в CRF.

Образцы крови собирают для тестирования присутствия и титра ADA против ALXN1210 в сыворотке до введения исследуемого лекарственного средства как указано в расписании оценок (см. табл. 23 и 24). Если результаты теста являются положительными, тест можно повторять каждые 3 месяца, пока результаты не станут отрицательными или стабилизированными, на основании измерения титра и оценок безопасности. Дополнительную характеристику ответов антител можно проводить по необходимости,

включая связывающие и нейтрализующие антитела, PK/PD, безопасность и активность ALXN1210.

АЕ представляет собой любое нежелательное медицинское явление у пациента, которому вводят фармацевтический продукт, и оно необязательно имеет причинно-следственную связь с этим лечением. АЕ может, таким образом, представлять собой любой неблагоприятный или непредусмотренный признак (например, аномальное лабораторное обнаружение), симптом или заболевание, ассоциированные по времени с использованием лекарственного препарата, независимо от того, считают или нет их связанными с лекарственным препаратом.

Ситуации, в которых нежелательное медицинское явление не произошло (например, госпитализация из-за планового хирургического вмешательства, если она была запланирована до начала исследования, госпитализации по социальным причинам или для удобства), и предусмотренные суточные колебания предшествующего заболевания(заболеваний) или состояния(состояний), присутствующих или де-тектированных на время начала исследования, которые не ухудшались, не являются АЕ.

Отсутствие эффекта лекарственного средства не является АЕ в клинических исследованиях, поскольку целью клинического исследования является определение эффекта лекарственного средства.

Ошибку в приеме лекарственного средства (включая преднамеренное применение не по назначению, злоупотребление и передозировку продукта) или использование, отличное от определенного в протоколе, не рассматривают как АЕ, если не присутствует нежелательного медицинского явления в результате ошибки в приеме лекарственного средства.

Случаи беременности, возникающие во время подвергания матери или отца воздействию исследуемого продукта, необходимо регистрировать в пределах 24 ч от постановки в известность исследователя/центра. Данные по исходу для плода и грудному вскармливанию собирают для отчета перед регулирующими органами и оценки безопасности.

Неблагоприятные события регистрируют со времени подписания согласия. АЕ, зарегистрированное после информированного согласия, но до введения исследуемого лекарственного средства, рассматривают как АЕ до лечения.

Следующие события представляют собой важные идентифицированные риски в этом исследовании: менингококковые инфекции.

Тяжесть АЕ ранжируют с использованием Общей терминологии критериев неблагоприятных событий (СТСАЕ) версии 4.03 или выше. Шкала ранжирования (тяжести) представлена для каждого термина АЕ. Каждый термин СТСАЕ представляет собой термин низшего уровня (LLT) согласно Медицинскому словарю для регуляторной деятельности (MedDRA®). Каждый LLT кодирован предпочтительным термином MedDRA. Степень относится к тяжести АЕ. СТСАЕ приписывает степень 1-5, с уникальными клиническими описаниями тяжести для каждого АЕ (табл. 28).

Таблица 28

Шкала ранжирования тяжести неблагоприятных событий

Степень	Описание
Степень 1	Мягкое; бессимптомное или мягкие симптомы; только клинические или диагностические наблюдения; вмешательство не показано
Степень 2	Умеренное; показано минимальное, местное или неинвазивное вмешательство; ограничение соответствующей возрасту инструментальной активности в повседневной деятельности (ADL) ^a
Степень 3	Тяжелое или значимое с медицинской точки зрения, но не непосредственно опасное для жизни; показана госпитализация или продление госпитализации; инвалидизирующее; ограничивающее ADL самообслуживания ^b
Степень 4	Опасные для жизни последствия; показано срочное вмешательство.
Степень 5	Связанная с АЕ смерть.

Сокращения: ADL=активность в повседневной деятельности; АЕ=неблагоприятное событие.

^a Инструментальная ADL относится к приготовлению пищи, покупке продуктов или одежды, использованию телефона, управлению денежными средствами и т.д.

^b ADL самообслуживания относится к мытью, одеванию и раздеванию, принятию пищи, использованию туалета, приему лекарственных средств, и отсутствию прикованности к кровати.

Любое изменение тяжести АЕ документируют на основании конкретного руководства в инструкции по заполнению eCRF. Тяжесть и серьезность различаются: тяжесть описывает интенсивность АЕ, в то время как термин серьезность относится к АЕ, удовлетворяющему специфическим критериям серьезного неблагоприятного события (SAE).

Исследователь должен представить оценку причинно-следственной связи (отсутствие связи, маловероятная, возможная, вероятная или определенная) для всех АЕ (как серьезных, так и несерьезных), на основании врачебного мнения исследователя и наблюдаемых симптомов, ассоциированных с событием (табл. 29). Эту оценку регистрировали в eCRF и любых дополнительных формах, по необходимости.

Описания оценки причинно-следственной связи

Оценка	Описание
Не связанные/Отсутствие связи	Предполагает отсутствие причинно-следственной связи между исследуемым продуктом и зарегистрированным событием.
С малой вероятностью связанные	Предполагает, что клиническая картина имеет высокое соответствие с причиной, отличной от исследуемого продукта, но соотношение невозможно выполнить с абсолютной уверенностью, и связь между исследуемым продуктом и АЕ невозможно исключить с полной уверенностью.
Возможно связанные	Предполагает, что лечение с использованием исследуемого продукта может вызывать или вносить вклад в АЕ (т.е., событие следует разумной временной последовательности от времени введения лекарственного средства и/или следует известному паттерну ответа на исследуемый продукт, но может также быть вызвано другими факторами).
Вероятно связанные	Предполагает, что разумная временная последовательность события с введением исследуемого продукта существует, и вероятную причинно-следственную связь события с исследуемым продуктом. Это может быть основано на известном фармакологическом действии исследуемого продукта, известных или ранее опубликованных неблагоприятных реакциях на исследуемый продукт или класс лекарственных средств, или мнении на основании клинического опыта исследователя.
Определенно связанные	Связь по времени с исследуемым продуктом, другие условия (сопутствующее заболевание, реакция на сопутствующее лекарственное средство или прогрессирование/проявление состояния заболевания), по-видимому, не объясняют событие, соответствует известному фармацевтическому профилю, улучшение при прекращении, повторное появление при повторном воздействии.

Серьезное неблагоприятное событие (SAE) представляет собой любое нежелательное медицинское явление, которое приводит к смерти.

Является опасным для жизни (т.е. пациент имеет риск смерти во время события) Требуется госпитализация пациента или продления существующей госпитализации Приводит к постоянной или значительной инвалидности/недееспособности Представляет собой врожденный порок развития плода/патологию родов Важные медицинские события, которые могут не приводить к смерти, не являясь непосредственно опасными для жизни или не требовать госпитализации, можно рассматривать как серьезное неблагоприятное событие, когда, на основании соответствующего врачебного мнения, они могут подвергать риску пациента или требовать вмешательства для предотвращения одного из исходов, перечисленных выше.

Предполагаемые непредвиденные серьезные неблагоприятные реакции (SUSAR) представляют собой серьезные события, которые не перечислены в IB, и которые исследователь идентифицирует как связанные с исследуемым продуктом или способом. Запись 21 свода федеральных правил (CFR) США 312.32 и директива Европейского Союза по клиническим исследованиям 2001/20/ЕС, и связанные подробные руководства или национальные нормативные требования в участвующих странах требуют регистрации SUSAR.

Все АЕ (серьезные и несерьезные) собирают от подписания ICF до 60 суток после последней дозы исследуемого лекарственного средства для пациентов с ET, или до 56 суток после последней дозы исследуемого лекарственного средства для пациентов, завершивших исследование. Все АЕ регистрируют в eCRF после постановки в известность исследователя или его/ее сотрудников об их возникновении.

Все SAE регистрируют, независимо от оценки исследователем причинно-следственной связи. Не существует ограничений по времени для регистрации SAE, которые считают имеющими причинно-следственную связь с исследуемым лекарственным средством. Исследователи имеют право регистрировать SAE, независимо от причинно-следственной связи, в любое время.

Для всех SAE, исследователь должен предоставить следующее: соответствующую и запрашиваемую информацию об отслеживании, причинно-следственную связь SAE (нескольких SAE), лечение/вмешательство по поводу SAE (нескольких SAE), исход SAE (нескольких SAE) и сопровождающие медицинские карты и лабораторную/диагностическую информацию.

Данные о беременности собирают во время этого исследования для всех пациентов и супругов/партнеров женского пола пациентов мужского пола. Воздействие во время беременности (также обо-

значенное как воздействие *in utero*) может являться результатом либо воздействия на мать, либо переноса лекарственного препарата через сперму после воздействия на отца. Собственно беременность не рассматривают как АЕ, если нет подозрения, что исследуемый продукт может создавать помехи для эффективности противозачаточного лекарственного средства. Однако, осложнения беременности и аномальные исходы беременности являются АЕ и могут удовлетворять критериям SAE (например, внематочная беременность, самопроизвольный аборт, внутриматочная гибель плода, смерть новорожденного или врожденная аномалия). Добровольные прерывания беременности без осложнений не следует регистрировать как АЕ.

8. Оценки фармакокинетики и фармакодинамики.

Образцы крови для определения концентраций лекарственного средства в сыворотке и оценок PD собирают до и после введения исследуемого лекарственного средства во временных точках, указанных в расписании оценок (см. табл. 23 и 24). Регистрируют фактическую дату и время (показания 24-часовых часов) каждого отбора образцов. Количество временных точек отбора образцов для РК для любого данного пациента не превышает запланированного на настоящий момент количества временных точек.

Образцы крови для оценки РК и PD собирают из руки, противоположной руке, используемой для инфузии лекарственного средства. Оценки РК/PD являются следующими: (1) изменения концентрации в сыворотке ALXN1210 с течением времени и (2) изменения концентрации свободного C5.

9. Поисковые оценки.

Для поисковых анализов биомаркеров, сводная статистика представлена для фактического изменения и процента изменения, по сравнению с исходным.

Взаимосвязь между концентрацией ALXN1210 и поисковыми биомаркерами или корреляцию между клиническим преимуществом и ключевыми Поисковыми биомаркерами можно оценивать посредством графического представления. Поисковые анализы и анализы потенциальных взаимосвязей между клиническими исходами, РК/PD, генетическим профилем и уровнями биомаркеров, также можно проводить. Активность APC и результаты для аутоантител суммируют, если оценивают.

Поисковые генетические исследования можно проводить для исследования генетических вариантов в генах, как известно, ассоциированных с aHUS, так же как для идентификации новых генетических вариантов, ассоциированных с aHUS, нарушением регуляции комплемента, или метаболизмом или эффективностью ALXN1210.

О генетических мутациях известной клинической значимости при aHUS исследователь сообщает пациенту или опекуну пациента вместе с соответствующей генетической консультацией. О генетических вариантах неизвестной клинической значимости исследователь не сообщает пациентам или их опекунам.

Дополнительные признаки или симптомы aHUS оценивают с использованием опросника по использованию ресурсов пациентом и опросника сообщенных пациентом симптомов aHUS.

Компоненты внепочечных признаков или симптомов aHUS, включая жизненно важные функции и клинические лабораторные параметры, можно суммировать описательно в исходной точке и во временных точках после исходной, и по изменениям от исходной точки. Можно предоставлять список по пациентам.

Анализ признаков, симптомологии и использования ресурсов может включать стандартные способы для категориальных исходов в присутствии или в отсутствие повторяющихся измерений.

Если оценка на сутки 1 отсутствует, оценку при скрининге используют в качестве исходной оценки.

Для оценки полного ответа TMA на протяжении 26-недельного периода начальной оценки (первичная конечная точка), для пациентов с отсутствием оценки эффективности, составляющей часть определения полного ответа TMA, все еще проходящих исследование, осуществляют перенос данных последнего наблюдения вперед (LOCF). Для пациентов, завершивших исследование до недели 26, данные вплоть до времени прекращения используют для оценки полного ответа TMA.

Манипуляции с отсутствующими данными для инструментов QoL проводят, как указано в инструкциях для каждого инструмента.

Промежуточный анализ запланирован для этого исследования по окончании 26-недельного периода начальной оценки, после того, как все пациенты завершили или прекратили 26-недельный период начальной оценки. Кроме того, второй анализ для обобщения параметров длительной эффективности, безопасности и РК проводят в конце 2-летнего периода расширения.

Пример 4.

Рандомизированное, открытое исследование фазы 3, с контролем по активному препарату, для ALXN1210, по сравнению с экулизумабом, у взрослых пациентов с пароксизмальной ночной гемоглобинурией (PNH), ранее подвергавшихся лечению с использованием экулизумаба.

Открытое, рандомизированное, многоцентровое исследование Фазы 3, с контролем по активному препарату, проводили для оценки безопасности и эффективности ALXN1210 (также известного как Ultomiris™, антитело BNJ441 или равулизумаб), по сравнению с экулизумабом, введенного посредством внутривенной (IV) инфузии взрослым пациентам с PNH, которых подвергали лечению с использованием экулизумаба в течение по меньшей мере 6 месяцев.

1. Цели и конечные точки.

Первичной целью являлась оценка не меньшей эффективности ALXN1210 (равулизумаба), по сравнению с экулизумабом, у взрослых пациентов с PNH, которых подвергали лечению с использованием экулизумаба в течение по меньшей мере 6 месяцев.

О не меньшей эффективности заявляли, если через 26 недель лечения верхняя граница 95% доверительного интервала (CI) для различия (ALXN1210-экулизумаб) в проценте изменения уровня LDH (LDH-PCHG) составляла менее 15%.

Вторичные цели включали характеризацию безопасности и переносимости ALXN1210 у пациентов, переведенных с экулизумаба на ALXN1210, оценка эффективности ALXN1210 посредством дополнительных показателей эффективности, характеризующих фармакокинетику/фармакодинамику (PK/PD) и иммуногенность ALXN1210, и оценку длительной безопасности и эффективности ALXN1210.

Первичная конечная точка эффективности исследования представляла собой гемолиз, как измерено напрямую по проценту изменения уровня лактатдегидрогеназы (LDH-PCHG) от исходной точки до суток 183. Ключевыми вторичными конечными точками эффективности исследования (подлежащими тестированию в иерархическом порядке) являлись:

1. Доля пациентов с резким гемолизом, определенным как по меньшей мере один новый или ухудшающийся симптом или признак внутрисосудистого гемолиза (утомляемость, гемоглобинурия, боли в области живота, затруднение дыхания (диспноэ), анемия (гемоглобин <10 г/дл), основное неблагоприятное сосудистое событие (MAVE) (включая тромбоз), дисфагия или эректильная дисфункция) в присутствии увеличенного уровня LDH $\geq 2 \times$ верхнего предела нормы (ULN).

2. Изменение качества жизни (QoL), как оценено посредством шкалы функциональной оценки терапии хронического заболевания (FACIT) - утомляемости, версии 4, от исходной точки до суток 183.

3. Исключение трансфузий (TA), определенное как доля пациентов, которые оставались свободными от трансфузии и не нуждались в трансфузии, как по указанному в протоколе руководству, от исходной точки до суток 183.

4. Доля пациентов с стабилизированным гемоглобином, определенным как исключение уменьшения на ≥ 2 г/дл уровня гемоглобина, по сравнению с исходным, в отсутствие трансфузии, от исходной точки до суток 183.

Другие вторичные конечные точки эффективности исследования включали оценку: (1) общего количества единиц эритроцитарной массы (pRBC), введенных посредством трансфузии от исходной точки до суток 183, (2) доли пациентов с LDH в нормальном диапазоне на сутки 183, (3) изменения по шкале основного опросника-30 качества жизни (QLQ-C30), версии 3.0, Европейской организации по исследованиям и лечению злокачественных опухолей (EORTC), от исходной точки до суток 183, (4) изменения клинических проявлений PNH (утомляемости, гемоглобинурии, боли в области живота, затруднения дыхания, анемии, дисфагии и эректильной дисфункции) от исходной точки до суток 183 и (5) доли пациентов, испытывающих MAVE, от исходной точки до суток 183.

Фармакокинетические и фармакодинамические конечные точки включали оценку:

(1) изменения концентрации в сыворотке ALXN1210 и экулизумаба с течением времени,

(2) изменения гемолитической активности по отношению к эритроцитам курицы (cRBC) с течением времени (поисковые) и (3) изменения концентрации свободного C5 с течением времени.

Поисковые конечные точки включали оценку сообщенных пациентом симптомов PNH и использования ресурсов здравоохранения.

Безопасность и переносимость ALXN1210, по сравнению с экулизумабом, оценивали посредством физических обследований, жизненно важных функций, электрокардиограмм (ЭКГ), лабораторных оценок и встречаемости неблагоприятных событий (AE) и серьезных неблагоприятных событий (SAE). В конце исследования оценивали также долю пациентов, у которых образовались антитела против лекарственного средства (ADA).

2. Дизайн исследования.

Это исследование было предназначено для оценки безопасности и эффективности ALXN1210 (равулизумаба), по сравнению с экулизумабом, введенного посредством внутривенной (IV) инфузии взрослым пациентам с PNH, которых подвергали лечению с использованием экулизумаба в течение по меньшей мере последних 6 месяцев. По дизайну ожидали включение в исследование приблизительно 192 пациентов (96 пациентов на группу лечения), но в конечном счете 195 субъектов зарегистрированы в исследовании, и 186 субъектов анализировали в качестве части анализа по протоколу. Исследование включало 4-недельный период скрининга, 26-недельный период рандомизированного лечения и период расширения вплоть до 2 лет. Пациентов стратифицировали в 1 из 2 групп на основании трансфузий в анамнезе (подвергания трансфузии эритроцитарной массы (pRBC) в пределах 12 месяцев до суток 1, да или нет). Пациентов внутри каждой из 2 групп случайным образом регистрировали в соотношении 1:1 либо для продолжения введения экулизумаба, либо для перевода на ALXN1210. 97 пациентов зарегистрировано в группу ALXN1210 и 98 пациентов зарегистрировано в группу экулизумаба. После завершения исследования, 191 субъект переведены для регистрации в расширенное исследование, поскольку 4 субъекта

екта (1 в группе ALXN1210 и 3 в группе экулизумаба) прекратили лечение.

Перед рандомизацией и в пределах 5 суток до введения исследуемого лекарственного средства на сутки 1, гемоглобин у каждого пациента оценивали либо в локальной, либо в центральной лаборатории. Если на это время уровень гемоглобина у пациента соответствовал указанному в протоколе руководству по трансфузии, пациента подвергали трансфузии с использованием rRBC до уровня гемоглобина выше указанного в протоколе предела для трансфузии, чтобы он подходил для рандомизации. Либо в локальной, либо в центральной лаборатории, подтверждали, что уровень гемоглобина у пациента после трансфузии превышает указанный в протоколе предел для трансфузии.

Сутки 1 исследуемого лечения наступали через 2 недели после введения пациенту последней дозы экулизумаба. Пациентам, случайным образом зарегистрированным в группу ALXN1210, вводили нагрузочную дозу (см. табл. 7) ALXN1210 на сутки 1, с последующими поддерживающими дозами ALXN1210 на сутки 15 и каждые 8 недель (q8w) после этого в течение всего 26 недель лечения. Пациентам, случайным образом зарегистрированным в группу экулизумаба, продолжали введение одобренной дозы экулизумаба для лечения PNH (900 мг каждые 2 недели [q2w]) в течение всего 26 недель исследуемого лечения.

После завершения всех оценок на сутки 183, пациенты переведены в период расширения, и им продолжают вводить ALXN1210 пока продукт не станет зарегистрированным или одобренным (в соответствии с определенными для страны нормативами), или в течение вплоть до 2 лет, в зависимости от того, что наступит ранее. Начиная с суток 183, пациентам, рандомизированным в группу лечения ALXN1210, вводили поддерживающую дозу (как описано выше) ALXN1210 каждые 8 недель (q8w), и пациентам, рандомизированным в группу экулизумаба, вводили нагрузочную дозу (как описано выше) ALXN1210 через 2 недели и каждые 8 недель (q8w) после этого, согласно основанной на массе поддерживающей дозе ALXN1210. Фиг. 25 и 26 иллюстрируют дизайн исследования.

Трансфузию rRBC проводили, когда пациент имел уровень гемоглобина 9 г/дл или ниже с признаками или симптомами достаточной тяжести, чтобы оправдать трансфузию, или уровень гемоглобина 7 г/дл или ниже, независимо от присутствия клинических признаков или симптомов.

Расписание оценок представлено в табл. 30 для скрининга и периода рандомизированного лечения, и в табл. 31 (пациенты, переведенные из группы ALXN1210), и в табл. 32 (пациенты, переведенные из группы экулизумаба) для периода расширения.

Дополнительные (вне расписания) осмотры вне указанных осмотров разрешены по решению исследователя. Процедуры, тесты и оценки проводили по решению исследователя. Любые тесты, процедуры или оценки, проводимые при осмотрах вне расписания, регистрировали в электронных карточках участников клинического исследования (eCRF).

Кроме того, если прогнозируемое событие резкого гемолиза происходило, параметры LDH, PK и PD анализировали в центральной лаборатории. Если прогнозируемое событие резкого гемолиза не происходило на время осмотра по расписанию, проводили осмотр вне расписания для оценки состояния пациента и сбора необходимых параметров LDH, PK и PD. Для целей определения резкого гемолиза, Оценка LDH основана на значении, полученном в центральной лаборатории.

Таблица 30

Расписание осмотров и оценок при исследовании: от скрининга до конца периода рандомизированного лечения

Период	Скрининг	Период рандомизированного лечения																
		г	1	8	15	22	29	43	57	71	85	99	113	127	141	155	169	183/E
Сутки исследования	-28--1																	T
Окно (сутки)	N/A		± 2	± 2	± 2	± 2	± 2	± 2	± 2	± 2	± 2	± 2	± 2	± 2	± 2	± 2	± 2	± 2
Информированное согласие	X																	

Подтверждение или проведение противоменингококковой вакцинации	X	X															
Медицинский анамнез и демографические данные	X																
Тестирование на HIV	X																
Размер клона PNH ^b	X	X							X								X
Рост	X																
Масса	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X
Тест на беременность ^c	X	X		X					X				X				X
Регистрация трансфузий и параметров трансфузии ^d	X ^e	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X
Симптоматология PNH ^{f, g}	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X
FACIT-Утомляемость ^g	X	X	X			X			X				X				X
EORTC QLQ-C30 ^g	X	X	X			X			X				X				X
Опросник для пациентов по симптомам PNH ^g		X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X
Опросник для пациентов по использованию ресурсов ^g		X				X			X				X				X
Физическое обследование	X																
Сокращенное физическое обследование ^h		X							X								X
Жизненно важные функции ⁱ	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X

Безопасность, ЭКГ в 12 отведениях ^j	X							X									X
Химический анализ, включая LDH ^k	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X
Гематология, включая свободный гемоглобин и свертывание крови ^k	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X
Исследование мочи и химический анализ мочи ^k	X	X		X		X			X				X				X
Отбор образцов для PK/PD		X ^l	X ^m	X ^l	X ^m	X ^m	X ^m	X ^m	X ^l	X ^m	X ^m	X ^m	X ^l	X ^m	X ^m	X ^m	X ^l
Иммуногенность (ADA) ⁿ		X							X				X				X
Обзор памятки безопасности		X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X
Резкий гемолиз ^o		←Непрерывное мониторирование→															
Сопутствующие лекарственные средства	X	←Непрерывное мониторирование→															
Неблагоприятные события	X	←Непрерывное мониторирование→															
Рандомизация ^p		X															
Введение ALXN1210 ^q		X		X					X				X				-- ^r
Введение экулизумаба		X		X		X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	

Сокращения: ADA=антитело против лекарственного средства; ЭКГ=электрокардиограмма; EORTC QLQ-C30=Шкала основного опросника-30 качества жизни Европейской организации по исследованиям и лечению злокачественных опухолей; ET=раннее прекращение; FACIT-Утомляемость=Шкала функциональной оценки терапии хронического заболевания - утомляемости; HIV=вирус иммунодефицита человека; LDH=лактатдегидрогеназа; N/A=неприменимо; PD=фармакодинамика PK=фармакокинетика; PNH=пароксизмальная ночная гемоглобинурия.

^a Всех пациентов вакцинировали против менингококковых инфекций в пределах 3 лет до или во время начала введения Исследуемого лекарственного средства. Пациентов, для которых начали лечение исследуемым лекарственным средством менее, чем через 2 недели после введения противоменингококковой вакцины, подвергали лечению подходящими профилактическими антибиотиками до 2 недель после вакцинации.

^b Размер клона лейкоцитов (WBC; гранулоцитов и моноцитов) и эритроцитов (RBC), измеренный посредством высокочувствительной проточной цитометрии при скрининге и на сутки 1; только размер клона RBC на сутки 71 и сутки 183.

^c Только для пациентов женского пола с репродуктивным потенциалом. Тест сыворотки на беременность при скрининге и на сутки 183; тест мочи на беременность во всех других необходимых временных точках. Отрицательный результат теста мочи являлся необходимым перед введением ALXN1210 или экулизумаба для пациентов женского пола с репродуктивным потенциалом при указанных осмотрах.

^d Трансфузии, проведенные во время осмотров и между осмотрами, регистрировали.

^e Перед рандомизацией и в пределах 5 суток до введения исследуемого лекарственного средства на сутки 1, гемоглобин у каждого пациента оценивали либо в локальной, либо в центральной лаборатории. Если на это время уровень гемоглобина у пациента соответствовал указанному в протоколе руководству по трансфузии, пациента подвергали трансфузии с использованием rRBC до уровня гемоглобина выше указанного в протоколе предела для трансфузии, чтобы он подходил для рандомизации. Либо в локальной, либо в центральной лаборатории, подтверждали, что уровень гемоглобина у пациента после транс-

фузии превышает указанный в протоколе предел для трансфузии.

^f Оценка исследователем или уполномоченным лицом следующих событий: утомляемости, боли в области живота, диспноэ, дисфагии, боли в груди и эректильной дисфункции.

^g Сообщенные терапевтом и пациентом оценки получали до введения исследуемого лекарственного средства.

^h Сокращенное физическое обследование состояло из значимого обследования системы организма на основании суждения исследователя (или уполномоченного лица) и симптомов пациента. По меньшей мере 1 систему организма проверяли для сокращенного физического обследования.

ⁱ Измерения жизненно важных функций проводили после отдыха пациента в течение по меньшей мере 5 мин, и они включали систолическое и диастолическое кровяное давление (миллиметров ртутного столба [мм рт. ст.]), частоту сердечных сокращений (ударов/минуту), частоту дыхания (вдохов/минуту), и температура (градусов Цельсия [°C] или градусов Фаренгейта [°F]). На сутки дозирования, Жизненно важные функции определяли до введения исследуемого лекарственного средства.

^j Однократную ЭКГ в 12 отведениях проводили при скрининге и перед дозированием на сутки 57 и сутки 183. Пациенты лежали на спине приблизительно 5-10 мин до проведения ЭКГ и оставались на спине, но бодрствовали, во время проведения ЭКГ.

^k Клинические лабораторные измерения проводили перед дозированием на сутки дозирования. Уровни фолликулостимулирующего гормона измеряли только в ходе скрининга для подтверждения постменопаузального статуса.

^l Образцы сыворотки для анализов PK/PD собирали перед дозированием (в пределах 0,5 ч до начала инфузии) и в конце инфузии (в пределах 0,5 ч после окончания инфузии). Для минимизации уколов пациента иглой, образец перед дозированием можно отбирать через венозный доступ, полученный для инфузии дозы, до введения дозы. Образцы в конце инфузии отбирали из противоположной, не подвергаемой инфузии, руки пациента. Следует отметить, что образец в конце инфузии на сутки 183 рассматривали как оценку в периоде расширения (см. табл. 31 и 32). Все значения времени сбора регистрировали в eCRF. При событии резкого гемолиза, собирали образец сыворотки для анализа PK/PD.

^m Образцы сыворотки для анализов PK/PD собирали перед дозированием (в пределах 0,5 ч до начала инфузии) для пациентов, подвергаемых лечению экулизумабом, и в любое время для пациентов, подвергаемых лечению ALXN1210. Все значения времени сбора регистрировали в eCRF. При событии резкого гемолиза, собирали образец сыворотки для анализа PK/PD.

ⁿ Образцы для ADA собирали перед дозированием.

^o Если прогнозируемое событие резкого гемолиза происходило, параметры LDH, PK и PD анализировали в центральной лаборатории. Если прогнозируемое событие резкого гемолиза не происходило на время осмотра по расписанию, проводили осмотр вне расписания для оценки состояния пациента и сбора необходимых параметров LDH, PK и PD.

^p Пациентов случайным образом регистрировали для лечения, посредством интерактивной системы, позволяющей доступ путем телефонного звонка или через интернет (IxRS).

^q Доза ALXN1210 основана на последней зарегистрированной во время осмотра в рамках исследования массе тела пациента.

^r Оценку первичных конечных точек эффективности проводили до дозирования на сутки 183. Дозирование на сутки 183 являлось началом периода расширения. Дополнительные процедуры на сутки 183 после дозирования см. в табл. 31 и 32.

Расписание осмотров и оценок при исследовании: период расширения - пациенты, переведенные из группы ALXN1210

Период	Период расширения													
	183 ^a	239	295	351	407	463	519	575	631	687	743	799	855	911 EOS/E T
Сутки исследования	± 2	± 7	± 7	± 7	± 7	± 7	± 7	± 7	± 7	± 7	± 7	± 7	± 7	± 7
Окно (сутки)		X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X
размер клона PNH ^b		X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X
Масса		X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X
Тест на беременность ^c		X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X
Регистрация трансфузий и параметров трансфузии ^d		X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X
Симптоматология PNH ^e		X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X
FACIT-Утомляемость ^f				X				X			X			X
EORTC QLQ-C30 ^l				X				X			X			X
Опросник для пациентов по симптомам PNH ^f		X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X
Опросник для пациентов по использованию ресурсов ^f		X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X
Сокращенное физическое обследование ^g		X		X		X		X		X		X		X
Жизненно важные функции ^h		X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X
Безопасность, ЭКГ в 12 отведениях ⁱ														X
Химический анализ, включая LDH ^l		X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X
Гематология, включая свободный гемоглобин и свертывание крови ^l		X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X
Исследование мочи и химический анализ мочи ^l		X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X
отбор образцов для РК/PD ^k	X			X				X			X			X
Иммуногенность (ADA) ^l		X		X		X		X		X		X		X
Обзор памятки безопасности		X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X

Резкий гемолиз ^m	←Непрерывное мониторингирование→													
Сопутствующие лекарственные средства	←Непрерывное мониторингирование→													
Неблагоприятные события	←Непрерывное мониторингирование→													
Введение ALXN1210 ⁿ	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	

Сокращения: ADA=антитело против лекарственного средства; ЭКГ=электрокардиограмма; EORTC QLQ-C30=Шкала основного опросника-30 качества жизни Европейской организации по исследованиям и лечению злокачественных опухолей; EOS=окончание исследования; ET=раннее прекращение; FACIT-Утомляемость=Шкала функциональной оценки терапии хронического заболевания - утомляемости; LDH=лактатдегидрогеназа; PD=фармакодинамика; PK=фармакокинетика; PNH=пароксизмальная ночная гемоглобинурия.

^a Всем пациентам, зарегистрированным для периода расширения, вводили ALXN1210 на сутки 183 после проведения всех оценок.

^b Размер клона гранулоцитов и эритроцитов (RBC), измеренный посредством высокочувствительной проточной цитометрии на сутки 351 и 743; только размер клона RBC при других осмотрах.

^c Только для пациентов женского пола с репродуктивным потенциалом. Тест сыворотки на беременность только при ET; тест мочи на беременность во всех других временных точках. Отрицательный результат теста мочи являлся необходимым перед введением ALXN1210 для пациентов женского пола с репродуктивным потенциалом на сутки дозирования.

^d Трансфузии, проведенные во время осмотров и между осмотрами, регистрировали.

^e Оценка исследователем или уполномоченным лицом следующих событий: утомляемости, боли в области живота, диспноэ, дисфагии, боли в груди и эректильной дисфункции.

^f Сообщенные терапевтом и пациентом оценки получали до введения исследуемого лекарственного средства.

^g Сокращенное физическое обследование состояло из значимого обследования системы организма на основании суждения исследователя (или уполномоченного лица) и симптомов пациента. По меньшей мере одну систему организма проверяли для сокращенного физического обследования.

^h Измерения жизненно важных функций проводили после отдыха пациента в течение по меньшей мере 5 мин, и они включали систолическое и диастолическое кровяное давление (миллиметров ртутного столба [мм рт. ст.]), частоту сердечных сокращений (ударов/минуту), частоту дыхания (вдохов/минуту), и температура (градусов Цельсия [°C] или градусов Фаренгейта [°F]). Жизненно важные функции определяли до введения каждого исследуемого лекарственного средства.

ⁱ Однократную ЭКГ в 12 отведениях проводили на сутки 911 или ET. Пациенты лежали на спине приблизительно 5-10 мин до проведения ЭКГ и оставались на спине, но бодрствовали, во время проведения ЭКГ.

^j Клинические лабораторные измерения проводили перед дозированием на сутки дозирования.

^k Образцы сыворотки для анализов PK/PD собирали в конце инфузии на сутки 183; перед дозированием (в пределах 0,5 ч до начала инфузии) и в конце инфузии (в пределах 0,5 ч после окончания инфузии) на сутки 351, 575 и 743; и в любое время на сутки 911 или ET. Для минимизации уколов пациента иглой, образец перед дозированием отбирали через венозный доступ, полученный для инфузии дозы, до введения дозы. Образцы в конце инфузии отбирали из противоположной, не подвергаемой инфузии, руки пациента. Все значения времени сбора регистрировали в eCRF. При событии резкого гемолиза, собирали образец сыворотки для анализа PK/PD.

^l Образцы для ADA собирали перед дозированием.

^m Если прогнозируемое событие резкого гемолиза происходило, параметры LDH, PK и PD анализировали в центральной лаборатории. Если прогнозируемое событие резкого гемолиза не происходило на время осмотра по расписанию, проводили осмотр вне расписания для оценки состояния пациента и сбора необходимых параметров LDH, PK и PD.

ⁿ Доза ALXN1210 основана на последней зарегистрированной во время осмотра в рамках исследования массе тела пациента.

Расписание осмотров и оценок при исследовании: период расширения - пациенты, переведенные из группы экулизумаба

Период	Период расширения															
	183 ^a	197	225	253	309	365	421	477	533	589	645	701	757	813	869	925 EOS/E T
Сутки исследования	± 2	± 3	± 7	± 7	± 7	± 7	± 7	± 7	± 7	± 7	± 7	± 7	± 7	± 7	± 7	± 7
Окно (сутки)																
размер клона PNH ^b		X		X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X
Масса		X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X
Тест на беременность ^c		X		X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X
Регистрация трансфузий и параметров трансфузии ^d		X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X
Симптоматология PNH ^e		X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X
FACIT-Утомляемость ^f						X				X			X			X
EORTC QLQ-C30 ^f						X				X			X			X
Опросник для пациентов по симптомам PNH ^f		X		X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X
Опросник для пациентов по использованию ресурсов ^f		X		X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X
Сокращенное физическое обследование ^g		X	X	X		X		X		X		X		X		X
Жизненно важные функции ^h		X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X
Безопасность, ЭКГ в 12 отведениях ⁱ																X
Химический анализ, включая LDH ^j		X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X
Гематология, включая свободный гемоглобин и свертывание крови ^j		X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X
Исследование мочи и химический анализ мочи ^j		X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X
Отбор образцов для РК/PD ^k	X	X	X			X				X			X			X
Иммуногенность (ADA) ^l				X		X		X		X		X		X		X
Обзор памятки безопасности		X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X
Резкий гемолиз ^m		←Непрерывное мониторингирование→														
Сопутствующие лекарственные средства		←Непрерывное мониторингирование→														
Неблагоприятные события		←Непрерывное мониторингирование→														
Введение ALXN1210 ⁿ	X	X		X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X

Сокращения: ADA=антитело против лекарственного средства; ЭКГ=электрокардиограмма; EORTC QLQ-C30=Шкала основного опросника-30 качества жизни Европейской организации по исследованиям и

лечению злокачественных опухолей; EOS=окончание исследования; ET=раннее прекращение; FACIT-Утомляемость=Шкала функциональной оценки терапии хронического заболевания - утомляемости; LDH=лактатдегидрогеназа; PD=фармакодинамика; PK=фармакокинетика; PNH=пароксизмальная ночная гемоглобинурия.

^a Всем пациентам, зарегистрированным для периода расширения, вводили ALXN1210 на сутки 183, после проведения всех оценок.

^b Размер клона гранулоцитов и эритроцитов (RBC), измеренный посредством высокочувствительной проточной цитометрии на сутки 365 и 757; только размер клона RBC при других осмотрах.

^c Только для пациентов женского пола с репродуктивным потенциалом. Тест сыворотки на беременность только при ET; тест мочи на беременность во всех других временных точках. Отрицательный результат теста мочи являлся необходимым перед введением ALXN1210 для пациентов женского пола с репродуктивным потенциалом на сутки дозирования.

^d Трансфузии, проведенные во время осмотров и между осмотрами, регистрировали.

^e Оценка исследователем или уполномоченным лицом следующих событий: утомляемости, боли в области живота, диспноэ, дисфагии, боли в груди и эректильной дисфункции.

^f Сообщенные терапевтом и пациентом оценки получали до введения исследуемого лекарственного средства.

^g сокращенное физическое обследование состояло из значимого обследования системы организма на основании суждения исследователя (или уполномоченного лица) и симптомов пациента. По меньшей мере одну систему организма проверяли для сокращенного физического обследования.

^h Измерения жизненно важных функций проводили после отдыха пациента в течение по меньшей мере 5 мин, и они включали систолическое и диастолическое кровяное давление (миллиметров ртутного столба [мм рт. ст.]), частоту сердечных сокращений (ударов/минуту), частоту дыхания (вдохов/минуту), и температура (градусов Цельсия [°C] или градусов Фаренгейта [°F]). Жизненно важные функции определяли до введения каждого исследуемого лекарственного средства.

ⁱ Однократную ЭКГ в 12 отведениях проводили на сутки 925 или ET. Пациенты лежали на спине приблизительно 5-10 мин до проведения ЭКГ и оставались на спине, но бодрствовали, во время проведения ЭКГ.

^j Клинические лабораторные измерения проводили перед дозированием на сутки дозирования.

^k Образцы сыворотки для анализов PK/PD собирали перед дозированием (в пределах 0,5 ч до начала инфузии) и в конце инфузии (в пределах 0,5 ч после окончания инфузии) на сутки 197, 365, 589, и 757; в конце инфузии на сутки 183; и в любое время на сутки 225 и 925 или ET. Для минимизации уколов пациента иглой, образец перед дозированием отбирали через венозный доступ, полученный для инфузии дозы, до введения дозы. Образцы в конце инфузии отбирали из противоположной, не подвергаемой инфузии, руки пациента. Все значения времени сбора регистрировали в eCRF. При событии резкого гемолиза, собирали образец сыворотки для анализа PK/PD. ¹ Образцы для ADA собирали перед дозированием.

^m Если прогнозируемое событие резкого гемолиза произошло, параметры LDH, PK и PD анализировали в центральной лаборатории. Если прогнозируемое событие резкого гемолиза не происходило на время осмотра по расписанию, проводили осмотр вне расписания для оценки состояния пациента и сбора необходимых параметров LDH, PK и PD.

ⁿ Доза ALXN1210 основана на последней зарегистрированной во время осмотра в рамках исследования массе тела пациента.

3. Исследуемая популяция.

Всего 195 пациентов с документированным PNH зарегистрированы и случайным образом назначены для лечения с использованием либо ALXN1210 (равулизумаба), либо экулизумаба, в приблизительно 50 исследовательских центрах во всем мире. Для индивидуумов, которые не соответствовали критериям для участия в этом исследовании (не отобраны при скрининге) можно проводить повторный скрининг. Проспективного одобрения отклонений от протокола по критериям приглашения и регистрации, также известного как разрешения на отступления от протокола или освобождения от ограничений протокола, не допускали.

Пациенты являлись подходящими для регистрации в исследование, только если они соответствовали всем из следующих критериев и ни одному из критериев исключения:

1. Мужчина или женщина, в возрасте 18 лет или старше на время согласия.
2. Лечение с использованием экулизумаба, в соответствии с заявленными рекомендациями по дозированию при PNH, в течение по меньшей мере 6 месяцев до суток 1.
3. Лактатдегидрогеназа (LDH) $\leq 1,5 \times \text{ULN}$ при скрининге. Образец должен быть получен на определенные по расписанию сутки дозирования экулизумаба до введения дозы (т.е. при минимальном уровне экулизумаба) и проанализирован в центральной лаборатории.
4. Документированный диагноз PNH, подтвержденный посредством оценки с помощью высокочувствительной проточной цитометрии (Borowitz MJ et al., Cytometry Part B, 78B:211-230, 2010) RBC и лейкоцитов (WBC), с размером клона гранулоцитов или моноцитов $\geq 5\%$.

5. Для уменьшения риска менингококковых инфекций (*Neisseria meningitidis*), все пациенты должны быть вакцинированы против менингококковых инфекций в пределах 3 лет до или во время начала введения исследуемого лекарственного средства. Пациентов, для которых начали лечение исследуемым лекарственным средством менее, чем через 2 недели после введения противоменингококковой вакцины, подвергали лечению подходящими профилактическими антибиотиками до 2 недель после вакцинации.

6. Пациенты женского пола с репродуктивным потенциалом и пациенты мужского пола с партнерами женского пола с репродуктивным потенциалом должны следовать указанному в протоколе руководству для предотвращения беременности во время лечения и в течение 8 месяцев после последней дозы исследуемого лекарственного средства.

7. Пациенты должны иметь желание и способность дать информированное согласие и соблюдать расписание всех осмотров и процедур при исследовании, включая использование любого устройства(устройств) для сбора данных для прямой регистрации данных пациента.

Пациенты были исключены из регистрации в исследование, если они соответствовали любому из следующих критериев:

1. Уровень LDH $> 2 \times \text{ULN}$ в пределах 6 месяцев до суток 1.
2. MAVE в пределах 6 месяцев до суток 1.
3. Количество тромбоцитов $< 30,000/\text{мм}^3$ ($30 \times 10^9/\text{л}$) при скрининге.
4. Абсолютное количество нейтрофилов $< 500/\text{мкл}$ ($0,5 \times 10^9/\text{л}$) при скрининге.
5. Трансплантация костного мозга в анамнезе.
6. Масса тела < 40 кг при скрининге.
7. Инфекция *N. meningitidis* в анамнезе.
8. Неуточненная, рецидивирующая инфекция в анамнезе.
9. Активная системная бактериальная, вирусная или грибковая инфекция в пределах 14 суток до введения исследуемого лекарственного средства на сутки 1.
10. Присутствие лихорадки $\geq 38^\circ\text{C}$ ($100,4^\circ\text{F}$) в пределах 7 суток до введения исследуемого лекарственного средства на сутки 1.
11. Инфекция вирусом иммунодефицита человека (HIV) (как доказано по титру антитела против HIV-1 или HIV-2).
12. Иммунизация с использованием живой ослабленной вакцины за 1 месяц до введения исследуемого лекарственного средства на сутки 1.
13. Злокачественное новообразование в анамнезе в пределах 5 лет от скрининга, за исключением немеланомного рака кожи или карциномы *in situ* шейки матки, подвергнутых лечению, без доказательств рецидива.
14. Присутствующее в анамнезе или текущее основное заболевание сердца, легких, почек, эндокринной системы или печени (например, активный гепатит), которое, по мнению исследователя или спонсора, предотвращает участие пациента в исследовательских клинических исследованиях.
15. Нестабильные медицинские состояния (например, ишемия миокарда, активное желудочно-кишечное кровотечение, тяжелая застойная сердечная недостаточность, ожидаемая необходимость обширного хирургического вмешательства в пределах 6 месяцев от рандомизации, сопутствующая хроническая анемия, не связанная с PNH), которые делают их с небольшой вероятностью способными переносить требования протокола (например, руководства по трансфузии).
16. Сопутствующее использование антикоагулянтов запрещено, если не проводится в стабильном режиме в течение по меньшей мере 2 недель до суток 1.
17. Гиперчувствительность к любому ингредиенту, содержащемуся в исследуемом лекарственном средстве, в анамнезе, включая гиперчувствительность к мышечным белкам.
18. Женщины, планирующие беременность, или беременные, или кормящие грудью в настоящее время.
19. Женщины, имеющие положительный результат теста на беременность при скрининге или на сутки 1.
20. Участие в другом интервенционном исследовании лечения или использование любой экспериментальной терапии в пределах 30 суток до начала введения исследуемого лекарственного средства на сутки 1 в этом исследовании или в пределах 5 периодов времени полувыведения того исследовательского продукта, в зависимости от того, что из них больше.
21. Известное или подозреваемое пристрастие к наркотикам или алкоголю, или зависимость от них в анамнезе, в пределах 1 года до начала скрининга.
22. Известные медицинское или психологическое состояние(состояния) или фактор риска, которые, по мнению исследователя, могут препятствовать полному участию пациента в исследовании, представлять какой-либо дополнительный риск для пациента, или исказить оценку пациента или исхода исследования.

Пациент имел право на выход из исследования в любое время. Если пациент отзывал согласие, проводили оценки, указанные для осмотра при раннем прекращении (ET). Пациентов, вышедших из иссле-

дования, не заменяли.

Для пациентов окончательно прекращали лечение ALXN1210, если любое из следующего возникало в ходе исследования:

1. Серьезная реакция на инфузию (такая как бронхоспазм со свистящим дыханием или необходимость дыхательной поддержки аппаратом для искусственной вентиляции легких, или симптоматическая гипотензия) или реакции по типу сывороточной болезни, проявляющиеся через 1-14 суток после введения лекарственного средства;

2. Тяжелая неконтролируемая инфекция;

3. Беременность или планирование беременности; или

4. Если это наиболее соответствовало интересам пациента.

Если для пациента прекращено введение исследуемого лекарственного средства, пациента поощряли вернуться к оставшимся в его или ее расписании по протоколу осмотрам до начала отличной нацеленной на комплемент терапии.

Если для пациента прекращено исследование при текущем неблагоприятном событии или непроясненном лабораторном результате, по мнению исследователя, находящемся значительно вне эталонного диапазона и клинически значимом, исследователь предпринимал усилия для обеспечения отслеживания до достижения удовлетворительного клинического разрешения лабораторного результата или неблагоприятного события. Если для пациента женского пола окончательно прекращали лечение ALXN1210 из-за беременности, исследователь предпринимал усилия к отслеживанию до исхода беременности.

Спонсор или орган здравоохранения может прекратить исследование по разумной причине. Окончание исследования определяли как дату последнего осмотра последнего пациента в периоде расширения.

6. Исследуемое лекарственное средство.

Исследуемые лекарственные средства в этом исследовании представляли собой ALXN1210 (равулизумаб) и экулизумаб (активный контроль). Как ALXN1210, так и экулизумаб, представляют собой гуманизированные моноклональные антитела против C5.

Лекарственные препараты ALXN1210 и экулизумаба поставляли для клинических исследований в форме стерильных свободных от консерванта растворов 10 мг/мл в одноразовых флаконах и разрабатывали для инфузии посредством разведения в коммерчески доступном солевом растворе (0,9% хлорид натрия для инъекции; принятая в конкретной стране Фармакопея) для введения посредством IV инфузии (см. табл. 33).

Таблица 33

Исследуемое лекарственное средство

Наименование продукта	Исследуемое лекарственное средство	
	ALXN1210	Экулизумаб
Лекарственная форма	Концентрированный раствор (10 мг/мл) для инфузии	Концентрированный раствор (10 мг/мл) для инфузии
Способ введения	Внутривенная инфузия	Внутривенная инфузия
Физическое описание	От прозрачного до полупрозрачного, имеющий беловатую окраску, практически свободный от частиц	Прозрачный, бесцветный раствор, практически свободный от частиц
Производитель	Alexion Pharmaceuticals, Inc. или организация, изготавливающая по контракту	Alexion Pharmaceuticals, Inc. или организация, изготавливающая по контракту

ALXN1210 и экулизумаб были упакованы в соответствующие Фармакопее США/Европейской фармакопее флаконы типа 1 из боросиликатного стекла и закрыты пробками из бутилкаучука с алюминиевым обжимным колпачком и откидной крышечкой. Исследуемое лекарственное средство поставляли в наборах. Заказы исследуемого лекарственного средства распространяли в каждый центр после получения всех требуемых необходимых документов на основании действующих правил.

После прибытия наборов исследуемого лекарственного средства в исследовательский центр, фармацевт или уполномоченное лицо немедленно извлекали наборы исследуемого лекарственного средства из транспортировочного холодильника и сохраняли их в их оригинальных коробках в условиях охлаждения при 2-8°C (35-47°F) и с защитой от света. ALXN1210 и экулизумаб не были предназначены для замораживания. Исследуемое лекарственное средство сохраняли в безопасном хранилище с ограниченным доступом, и температуру мониторовали ежедневно.

Экулизумаб или ALXN1210 не вводили в форме IV струйной или болусной инъекции. Инфузии исследуемого лекарственного средства подготавливали с использованием асептического способа. Необходимую для пациента дозу ALXN1210 или экулизумаба далее разводили в коммерчески доступном солевом растворе (0,9% хлорид натрия; принятая в конкретной стране Фармакопея) в объеме, указанном в табл. 34 для ALXN1210 или табл. 35 для экулизумаба (см. также одобренную локальную маркировку или

современную ИВ для экулизумаба). Смесь ALXN1210 или экулизумаба вводили пациенту с использованием набора трубок для IV введения посредством инфузионного насоса. Являлось необходимым использование фильтра 0,2 микрон во время инфузии ALXN1210.

Таблица 34

Справочная карта дозирования для подготовки дозы ALXN1210

Тип дозы	Масса тела (кг) ^a	Доза (мг)	Объем ALXN1210 (мл)	Объем солевого раствора (мл)	Общий объем (мл)	Минимальная длительность инфузии, минут (час)	Максимальная скорость инфузии (мл/час)
Нагрузочная	≥ 40 - < 60	2400	240	240	480	114 (1,9)	253
	≥ 60 - < 100	2700	270	270	540	102 (1,7)	318
	≥ 100	3000	300	300	600	108 (1,8)	333
Поддерживающая	≥ 40 - < 60	3000	300	300	600	140 (2,4)	250
	≥ 60 - < 100	3300	330	330	660	120 (2,0)	330
	≥ 100	3600	360	360	720	132 (2,2)	328

Примечание: см. в фармацевтическом руководстве дополнительные инструкции для подготовки дозы.

^a Масса тела, как зарегистрировано при последнем осмотре в исследовании.

Таблица 35

Справочная карта дозирования для подготовки дозы экулизумаба

Тип дозы	Доза (мг)	Объем экулизумаба (мл)	Объем солевого раствора (мл)	Общий объем (мл)	Длительность инфузии (минут)	Приблизительная скорость инфузии (мл/час)
Поддерживающая	900	90	90	180	35	300

Дозы исследуемого лекарственного средства подготавливал и распределял только фармацевт или квалифицированный медицинский работник. Исследуемое лекарственное средство распределяли только среди зарегистрированных пациентов, как подтверждено, подходящих для участия в этом исследовании. После подготовки исследуемого лекарственного средства для пациента, его вводили только этому пациенту. Флаконы исследуемого лекарственного средства предназначены только для однократного использования, и никакой лекарственный препарат, оставшийся в флаконе, не использовали для другого пациента. Никакое лекарственное средство, оставшееся в трубках для инфузии или пакете для инфузии, не использовали для другого пациента.

Пациентов случайным образом регистрировали в соотношении 1:1, либо для продолжения введения экулизумаба, либо для перевода на ALXN1210 в течение 26 недель. Исследуемое лекарственное средство вводили в форме медленной IV инфузии (см. табл. 34 и 35). Сутки 1 введения исследуемого лекарственного средства наступали через 2 недели после введения пациенту последней дозы экулизумаба.

Режим дозирования для ALXN1210 представлял собой нагрузочную дозу на сутки 1 с последующими поддерживающими дозами на сутки 15 и каждые 8 недель (q8w) после этого. Доза ALXN1210 основана на последней зарегистрированной во время осмотра в рамках исследования массе тела пациента, как указано в табл. 36.

Таблица 36

Дозы ALXN1210 на основании массы

Группа лечения ALXN1210, масса тела	Нагрузочная доза	Поддерживающая доза
≥ 40 - < 60 кг	2400 мг	3000 мг
≥ 60 - < 100 кг	2700 мг	3300 мг
≥ 100 кг	3000 мг	3600 мг

Пациентам, случайным образом зарегистрированным для продолжения введения экулизумаба, продолжали вводить поддерживающие дозы экулизумаба, в соответствии с одобренным режимом дозирования по показаниям PNH, который представлял собой 900 мг q2w.

После периода рандомизированного лечения, всех пациентов переводили в период расширения и им вводили и продолжали вводить ALXN1210, пока продукт не становился зарегистрированным или одобренным (в соответствии с определенными для страны нормативами), или в течение вплоть до 2 лет, в зависимости от того, что наступит ранее. Начиная с суток 183, пациентам, рандомизированным в группу лечения ALXN1210, вводили основанную на их массе поддерживающую дозу ALXN1210 каждые 8 недель (q8w), и пациентам, рандомизированным в группу экулизумаба, вводили основанную на массе нагрузочную дозу ALXN1210, за которой следовала, через 2 недели и каждые 8 недель (q8w) после этого, основанная на массе поддерживающая доза ALXN1210 (табл. 36; фиг. 26). Фактическое время введения всех доз регистрировали в электронной карточке участника клинического исследования (eCRF) пациента.

Пациентов, соответствующих всем критериям регистрации, случайным образом регистрировали для исследуемого лечения с использованием ALXN1210 или экулизумаб при исходном осмотре (сутки 1). Приписывание к группе лечения определяли посредством сформированной компьютером случайной последовательности с использованием интерактивной системы, позволяющей доступ путем телефонного звонка или через интернет (IxRS). Рандомизация представляла собой стратифицированную рандомизацию. Пациентов стратифицировали в 1 из 2 групп на основании трансфузий в анамнезе (подвержения трансфузии rRBC в пределах 12 месяцев до суток 1, да или нет). Затем пациентов внутри обеих групп случайным образом регистрировали в соотношении 1:1 либо для продолжения введения экулизумаба, либо для перевода на ALXN1210 во время 26-недельного периода рандомизированного лечения.

Дозы ALXN1210 на основании массы в этом исследовании (табл. 36) были основаны на данных PK/PD из ранних исследований по разработке для здоровых взрослых добровольцев, так же как на доступных данных для пациентов с PNH в текущем исследовании фазы 1b для определения дозы (ALXN1210-PNH-103) и в текущем исследовании фазы 2 для проверки концепции (ALXN1210-PNH-201). Выбор режима дозирования ALXN1210 был основан на направленном немедленном, полном и длительном ингибировании терминального комплекса комплемента у пациентов с PNH.

Доза экулизумаба представляла собой одобренную дозу для лечения пациентов с PNH (Инструкция по медицинскому применению препарата, зарегистрированного в США [USPI], и Краткая характеристика лекарственного препарата [SmPC] для Soliris®).

Инфузия других моноклональных антител была ассоциирована с реакциями на инфузию, с началом, как правило, во время или вскоре после завершения инфузии. Предшествующие лекарственные средства (включая витамины и препараты из растительного сырья) - включая средства, обсуждаемые в разделе критерии и процедуры исключения (любое терапевтическое вмешательство, такое как хирургия/биопсия или физиотерапия), введению которых или которым пациента подвергают в пределах 28 суток (или 3 лет для документации противоменингококковой вакцинации) до начала скрининга, вплоть до первой дозы исследуемого лекарственного средства - регистрировали в электронной карточке участника клинического исследования (eCRF) пациента.

Трансфузии rRBC, проводимые в пределах 1 года до первого введения исследуемого лекарственного средства, регистрировали в eCRF пациента.

Все использование лекарственных средств и осуществленные процедуры в ходе исследования регистрировали в форме регистрации участника клинического исследования/медицинской карте и eCRF пациента. Эта регистрация включала все предписанные лекарственные средства, продукты из растительного сырья, витамины, минералы, безрецептурные лекарственные средства и текущие лекарственные средства против PNH. Сопутствующие лекарственные средства регистрировали от первой инфузии исследуемого лекарственного средства до 56 суток после последней введенной пациенту дозы исследуемого лекарственного средства. Любые изменения сопутствующих лекарственных средств также регистрировали в форме регистрации участника клинического исследования/медицинской карте и eCRF пациента. Любое сопутствующее лекарственное средство, кажущееся необходимым для стандарта лечения пациента в ходе исследования, или для лечения любого неблагоприятного события (AE), вместе с допустимыми лекарственными средствами, описанными ниже, вводили по решению исследователя.

Сопутствующее использование антикоагулянтов было запрещено, если не проводилось в стабильном режиме дозирования в течение по меньшей мере 2 недель до суток 1. Использование ингибиторов комплемента, отличных от назначенного пациенту исследуемого лекарственного средства было запрещено.

Из-за их механизма действия, использование экулизумаба или ALXN1210 увеличивает чувствительность пациента к менингококковые инфекции (*N. meningitidis*). Для уменьшения риска менингококковых инфекций, всех пациентов вакцинировали против менингококковых инфекций в пределах 3 лет до или во время начала введения исследуемого лекарственного средства. Пациентов, для которых начали лечение исследуемым лекарственным средством менее чем через 2 недели после введения противоменингококковой вакцины, подвергали лечению подходящими профилактическими антибиотиками до 2 недель после вакцинации. Вакцины против серотипов A, C, Y, W135 и B, когда доступны, рекомендованы для предотвращения инфекции распространенными патогенными менингококковыми серотипами. Пациентов вакцинировали или ревакцинировали в соответствии с современными национальными рекомендациями по вакцинации или местной практикой для использования вакцинации с ингибиторами комплемента (например, экулизумабом).

Вакцинация может являться недостаточной для предотвращения менингококковой инфекция. Можно учитывать официальное руководство и местную практику для соответствующего использования антибактериальных средств. Всех пациентов можно мониторить по ранним признакам менингококковой инфекции, оценивать немедленно при подозрении на инфекцию, и лечить с использованием подходящих антибиотиков, при необходимости.

7. Оценки эффективности.

Трансфузию эритроцитарной массы (pRBC) проводили, когда пациент имел:

уровень гемоглобина 9 г/дл или ниже с признаками или симптомами достаточной тяжести, чтобы

оправдать трансфузию;

уровень гемоглобина 7 г/дл или ниже, независимо от присутствия клинических признаков или симптомов.

Признаки или симптомы как правило, ассоциированные с необходимостью пациента в трансфузии, или провоцирующие ее, документировали в eCRF для каждого индивидуального пациента. Типичные связанные с анемией симптомы, оправдывающие трансфузии, включали стенокардию, изменение психического состояния (например, обморок, головокружение, спутанность сознания, инсульт, транзиторную ишемическую атаку), тяжелое или ухудшающееся затруднение дыхания, и тяжелую или ухудшающуюся утомляемость. Другие симптомы, провоцирующие потенциальную необходимость трансфузии, можно обсуждать с медицинским наблюдателем до проведения трансфузии.

Если пациент удовлетворял любому критерию трансфузии в ходе исследования, исследователь определял соответствующее количество единиц rRBC для введения посредством трансфузии. Было рекомендовано проводить трансфузию в пределах 48 ч от определения уровня гемоглобина, приведшего к трансфузии. Проведение трансфузии, включая результат для гемоглобина и симптомы, являющиеся пусковыми факторами для трансфузии, и количество единиц, введенных посредством трансфузии, документировали в eCRF.

Перед рандомизацией и в пределах 5 суток до введения исследуемого лекарственного средства на сутки 1, гемоглобин у каждого пациента оценивали либо в локальной, либо в центральной лаборатории. Если на это время уровень гемоглобина у пациента соответствовал этому руководству по трансфузии, пациента подвергали трансфузии с использованием rRBC до уровня гемоглобина выше предела для трансфузии, чтобы он подходил для рандомизации. Либо в локальной, либо в центральной лаборатории, подтверждали, что уровень гемоглобина у пациента после трансфузии превышает предел для трансфузии.

Е. LDH и другие связанные с заболеванием лабораторные параметры.

Собирали образцы крови и мочи. Следующие связанные с заболеванием лабораторные параметры измеряли в ходе исследования: LDH, свободный гемоглобин, скрытая кровь, анализ мочи, общий уровень C5, гаптоглобин, количество ретикулоцитов, размер клон RBC при PNH, оцененный посредством высокочувствительной проточной цитометрии, концентрация D-димера, оцененная скорость клубочковой фильтрации (рассчитанная с использованием формулы модификации диеты при почечной недостаточности), соотношение альбумин:креатинин в разовой порции мочи и C-реактивный белок.

Ф. Опросники качества жизни, дополнительных признаков и симптомов PNH, и использования ресурсов.

Две проверенные шкалы QoL предлагали пациентам до введения исследуемого лекарственного средства. Шкала FACIT-утомляемости, версии 4.0, представляет собой коллекцию опросников QoL, относящихся к управлению симптомами утомляемости из-за хронического заболевания. FACIT-Утомляемость представляет собой опросник из 13 пунктов, оценивающий сообщенную пациентом утомляемость и ее влияние на повседневную деятельность и функции в течение предшествующих 7 суток. Пациенты оценивали каждый пункт по 5-балльной шкале: 0 (совсем не) - 4 (очень сильно). Общий балл лежал в диапазоне от 0 до 52, где более высокий балл указывал на лучший показатель QoL.

Шкала основного опросника-30 качества жизни (QLQ-C30), версии 3.0, Европейской организации по исследованиям и лечению злокачественных опухолей (EORTC), представляет собой опросник, разработанный для оценки QoL пациентов с злокачественными опухолями. Опросник включает следующие подшкалы: общее состояние здоровья, функциональные шкалы (физическое функционирование, ролевое функционирование, эмоциональное функционирование, когнитивное функционирование и социальная активность), шкалы симптомов (утомляемость, тошнота и рвота, и боль), и отдельные пункты (диспноэ, бессонница, потеря аппетита, констипация, диарея и финансовые затруднения). Тридцать вопросов относились к QoL, где первые 28 вопросов оценивали по 4-балльной шкале (1=совсем не - 4=очень сильно) и последние 2 вопроса, анализирующие общее состояние здоровья и QoL пациента, оценивали по шкале 1 (очень плохо) - 7 (отлично). Каждая подшкала имела диапазон 0-100%, где высокий балл представлял более высокий уровень ответа. Таким образом, высокий балл для функциональной шкалы представлял высокий уровень функционирования, но высокий балл по шкале симптома представлял высокий уровень симптоматологии/проблемы.

Пациенты заполняли два дополнительных опросника для оценки нагрузки заболевания. Эти опросники предлагали пациентам до инфузии исследуемого лекарственного средства. В опроснике по симптомам PNH перечислены следующие симптомы: пожелтение глаз, изменение цвета мочи, боль в груди, затруднение дыхания, головная боль, утомляемость, боли в области живота, спутанность сознания, эректильная дисфункция, затрудненное глотание и другие. Пациенты указывали, испытывали они каждый из симптомов на прошедшей неделе, и если да, они оценивали частоту (по 4-балльной шкале в диапазоне редко - почти постоянно), тяжесть (по 4-балльной шкале в диапазоне слабая - очень тяжелая) и ассоциированную с этим степень стресса/беспокойства (по 5- балльной шкале в диапазоне совсем не - очень сильно).

В опроснике по использованию ресурсов просили пациентов предоставить количество раз в преде-

лах последнего месяца, когда они были вынуждены: посетить своего поставщика медицинских услуг, в первую очередь, для лечения PNH (исключая указанные в протоколе осмотра в рамках исследования), прибыть в пункт неотложной помощи, в первую очередь, для лечения PNH, поступить в больницу, в первую очередь, для лечения PNH, имели потемневшую мочу и/или пропустили рабочий день в результате симптомов PNH.

а) Основные неблагоприятные сосудистые события.

Основные неблагоприятные сосудистые события (MAVE) оценивали в качестве части плановой оценки неблагоприятных событий (AE). Описание MAVE, включая способ диагностики и дату разрешения (или текущее), собирали в eCRF в качестве части медицинского анамнеза пациента (до исходной точки).

MAVE определяли следующим образом: тромбоз глубоких вен, легочная эмболия, инфаркт миокарда, транзиторная ишемическая атака, нестабильная стенокардия, тромбоз почечных вен, острая окклюзия периферических сосудов, тромбоз или инфаркт мезентериальных/висцеральных вен, тромбоз или инфаркт мезентериальных/висцеральных артерий, тромбоз печеночных/воротных вен (синдром Бадда-Киари), окклюзия церебральных артерий/острое нарушение мозгового кровообращения, окклюзия церебральных вен, тромбоз почечных артерий, гангрена (нетравматическая; недиабетическая), ампутация (нетравматическая; недиабетическая) и дермальный тромбоз, другое.

Г. Оценки безопасности.

Исследователь или его/ее уполномоченное лицо встречались с пациентами, чтобы обсудить потенциальные риски ALXN1210 (равулизумаба) и экулизумаба для безопасности, и чтобы дать исследователю возможность снять любые опасения пациентов применительно к исследованию. Исследователи отслеживали любые AE до их завершения (разрешения или стабилизации). Временные рамки клинических и лабораторных оценок указаны в расписании оценок. Любые клинически значимые аномальные результаты отслеживали до разрешения или стабилизации.

Проводили обзор демографических параметров, включая возраст, пол, расу и этническую принадлежность. Полный медицинский анамнез собирали и документировали. Регистрировали массу и рост. Рост измеряли только при скрининге.

Медицинский анамнез пациента с PNH, включая начало первого симптома PNH, дату постановки диагноза, размер клона PNH, трансфузии rRBC и любые MAVE в анамнезе, документировали при осмотре при скрининге.

Медицинский анамнез пациента, включая предшествующие и сопутствующие состояния/нарушения и трансфузии в анамнезе, регистрировали при осмотре при скрининге. Использование лекарственных средств (рецептурных или безрецептурных, включая витамины и/или добавки из растительного сырья) в пределах 28 суток до начала скрининга и противоменингококковую вакцинацию в пределах 3 лет до первой дозы исследуемого лекарственного средства, также регистрировали.

Физическое обследование включало следующие оценки: общего внешнего вида; кожи; головы, ушей, глаз, носа и горла; шеи; лимфатических узлов; грудной клетки; сердца; брюшной полости; конечностей; центральной нервной системы; и скелетно-мышечной системы. Сокращенное физическое обследование состояло из значимого обследования системы организма, на основании суждения исследователя и симптомов пациента.

Измерения жизненно важных функций проводили после отдыха пациента в течение по меньшей мере 5 мин, и они включали систолическое и диастолическое кровяное давление (BP; миллиметров ртутного столба [мм рт. ст.]), частоту сердечных сокращений (ударов/минуту), частоту дыхания (вдохов/минуту), и оральную или тимпанальную температуру (градусов Цельсия [°C] или градусов Фаренгейта [°F]).

Собирали образцы для теста сыворотки на беременность, гематологического анализа, химического анализа, анализа свертывания крови и исследования мочи. Образцы для лабораторных оценок собирали до введения каждого исследуемого лекарственного средства. Если прогнозируемое событие резкого гемолиза происходило, проводили осмотр вне расписания, при котором образец собирали для анализа LDH и РК/PD в центральной лаборатории.

Понятно, что некоторые лабораторные значения могут находиться вне диапазона нормальных значений из-за сопутствующего заболевания. Исследователи использовали врачебное мнение при оценке клинической значимости этих значений. Клиническую значимость определяли как любое отклонение лабораторных измерений, которое имело медицинское значение и которое приводило к изменению в медицинском уходе. Если отмечали клинически значимые лабораторные изменения от исходного значения, изменения документировали как AE в AE eCRF. Исследователь также оценивал связь с исследуемым лечением для всех клинически значимых значений вне диапазона. Исследователь продолжал мониторить пациента посредством дополнительных лабораторных оценок, пока (1) значения не возвращались к нормальному диапазону или исходному уровню, или (2) исследователь не выражал мнения, что значения вне нормального диапазона не связаны с введением исследуемого лекарственного средства или другими специфическими для протокола процедурами.

Для женщин с репродуктивным потенциалом, проводили тест сыворотки или мочи на беременность

(т.е. бета-хорионический гонадотропин человека [β -hCG]).

Образцы крови анализировали по химическим параметрам сыворотки. Непрямой билирубин рассчитывали по уровням общего и прямого билирубина; таким образом, результаты для непрямого билирубина были недоступны, если прямой билирубин составлял ниже предела количественного определения. Уровни сывороточного FSH измеряли в ходе скрининга для пациентов женского пола после менопаузы для подтверждения их постменопаузального статуса. Проводили химические оценки. Оцененную скорость клубочковой фильтрации рассчитывали с использованием формулы модификации диеты при почечной недостаточности при всех осмотрах, при которых проводили химические анализы сыворотки. Образцы крови анализировали по параметрам свертывания крови.

Анализировали образцы мочи. Микроскопическое исследование образцов мочи проводили, если результаты макроскопического анализа были аномальными. Образцы мочи также анализировали для измерения уровня белков и креатинина для расчета соотношения белок:креатинин в моче.

Тестирование на HIV по вирусу иммунодефицита человека типа 1 (HIV-1) и вирусу иммунодефицита человека типа 2 (HIV-2) являлось необходимым для всех пациентов до регистрации. Известных положительных по HIV пациентов не регистрировали.

Для каждого пациента проводили однократную цифровую ЭКГ в 12 отведениях. Пациенты лежали на спине приблизительно 5-10 мин до проведения ЭКГ и оставались на спине, но бодрствовали, во время проведения ЭКГ.

Образцы крови собирали для тестирования присутствия и титра ADA против ALXN1210 или экулизумаба в сыворотке до введения исследуемого лекарственного средства. Дополнительную характеристику ответов антител проводили по необходимости, включая связывающие и нейтрализующие антитела, PK/PD, безопасность и активность ALXN1210 или экулизумаба.

Неблагоприятное событие (АЕ) представляло собой любое нежелательное медицинское явление у пациента, которому вводили фармацевтический продукт, и оно необязательно имело причинно-следственную связь с этим лечением. АЕ могло, таким образом, представлять собой любой неблагоприятный или непредусмотренный признак (например, аномальное лабораторное обнаружение), симптом или заболевание, ассоциированные по времени с использованием лекарственного препарата, независимо от того, считали или нет их связанными с лекарственным препаратом.

Ситуации, в которых нежелательное медицинское явление не произошло (например, госпитализация из-за планового хирургического вмешательства, если она была запланирована до начала исследования, госпитализации по социальным причинам или для удобства), и предусмотренные суточные колебания предшествующего заболевания (заболеваний) или состояния (состояний), присутствующих или детектированных на время начала исследования, которые не ухудшились, не являлись АЕ.

Отсутствие эффекта лекарственного средства не являлось АЕ в клинических исследованиях, поскольку целью клинического исследования являлось определение эффекта лекарственного средства.

Ошибка в приеме лекарственного средства (включая преднамеренное применение не по назначению, злоупотребление и передозировку продукта) или использование, отличное от определенного в протоколе, не рассматривали как АЕ, если не присутствовало нежелательного медицинского явления в результате ошибки в приеме лекарственного средства.

Случаи беременности, возникшие во время подвержания матери или отца воздействию исследуемого продукта, регистрировали в пределах 24 ч от постановки в известность исследователя/центра. Данные по исходу для плода и грудному вскармливанию собирали для отчета перед регулирующими органами и оценки безопасности.

Неблагоприятные события регистрировали со времени подписания согласия. АЕ, зарегистрированное после информированного согласия, но до введения исследуемого лекарственного средства, рассматривали как АЕ до лечения.

Известно, что ингибирование C5 увеличивает чувствительность к инфекциям, вызванным инкапсулированными бактериями, в частности, *N. meningitidis*. Следующие события представляли собой важные идентифицированные риски в этом исследовании: менингококковые инфекции, сепсис, серьезные инфекции, инфекция *aspergillus*, реакции на инфузию. Дополнительные представляющие интерес события в этом исследовании включали следующие: серьезные кожные неблагоприятные реакции, кардиологические нарушения (включая фибрилляция желудочков) и ангиоэдему.

Тяжесть неблагоприятных событий (АЕ) ранжировали с использованием Общей терминологии критериев неблагоприятных событий (СТСАЕ) версии 4.03 или выше. Шкала ранжирования (тяжести) представлена для каждого термина АЕ. Каждый термин СТСАЕ представлял собой термин низшего уровня (LLT) согласно Медицинскому словарю для регуляторной деятельности (MedDRA®). Каждый LLT был кодирован предпочтительным термином (PT) MedDRA.

Степень относилась к тяжести АЕ. СТСАЕ приписывала степень 1-5, с уникальными клиническими описаниями тяжести для каждого АЕ (табл. 37).

Таблица 37

Шкала ранжирования тяжести неблагоприятных событий	
Степень	Описание
Степень 1	Мягкое; бессимптомное или мягкие симптомы; только клинические или диагностические наблюдения; вмешательство не показано
Степень 2	Умеренное; показано минимальное, местное или неинвазивное вмешательство; ограничение соответствующей возрасту инструментальной активности в повседневной деятельности (ADL) ^a
Степень 3	Тяжелое или значимое с медицинской точки зрения, но не непосредственно опасное для жизни; показана госпитализация или продление госпитализации; инвалидизирующее; ограничивающее ADL самообслуживания ^b
Степень 4	Опасные для жизни последствия; показано срочное вмешательство.
Степень 5	Связанная с АЕ смерть.

Сокращения: ADL=активность в повседневной деятельности; АЕ=неблагоприятное событие.

^a Инструментальная ADL относится к приготовлению пищи, покупке продуктов или одежды, использованию телефона, управлению денежными средствами и т.д.

^b ADL самообслуживания относится к мытью, одеванию и раздеванию, принятию пищи, использованию туалета, приему лекарственных средств, и отсутствию прикованности к кровати.

Любое изменение тяжести АЕ документировали на основании конкретного руководства в инструкции по заполнению eCRF. Тяжесть и серьезность различали: тяжесть описывала интенсивность АЕ, в то время как термин серьезность относился к АЕ, удовлетворявшему специфическим критериям SAE.

Исследователь должен представить оценку причинно-следственной связи (отсутствие связи, маловероятная, возможная, вероятная или определенная) для всех АЕ (как серьезных, так и несерьезных), на основании врачебного мнения исследователя и наблюдаемых симптомов, ассоциированных с событием (табл. 38). Эту оценку регистрировали в eCRF и любых дополнительных формах по необходимости.

Таблица 38

Описания оценки причинно-следственной связи

Оценка	Описание
Не связанные/Отсутствие связи	Предполагает отсутствие причинно-следственной связи между исследуемым продуктом и зарегистрированным событием.
С малой вероятностью связанные	Предполагает, что клиническая картина имеет высокое соответствие с причиной, отличной от исследуемого продукта, но соотнесение невозможно выполнить с абсолютной уверенностью, и связь между исследуемым продуктом и АЕ невозможно исключить с полной уверенностью.
Возможно связанные	Предполагает, что лечение с использованием исследуемого продукта может вызывать или вносить вклад в АЕ (т.е., событие следует разумной временной последовательности от времени введения лекарственного средства и/или следует известному паттерну ответа на исследуемый продукт, но может также быть вызвано другими факторами).
Вероятно связанные	Предполагает, что разумная временная последовательность события с введением исследуемого продукта существует, и вероятную причинно-следственную связь события с исследуемым продуктом. Это основано на известном фармакологическом действии исследуемого продукта, известных или ранее опубликованных неблагоприятных реакциях на исследуемый продукт или класс лекарственных средств, или мнении на основании клинического опыта исследователя.
Определенно связанные	Связь по времени с исследуемым продуктом, другие условия (сопутствующее заболевание, реакция на сопутствующее лекарственное средство или прогрессирование/проявление состояния заболевания), по-видимому, не объясняют событие, соответствует известному фармацевтическому профилю, улучшение при прекращении, повторное появление при повторном воздействии.

Серьезное неблагоприятное событие (SAE) представляло собой любое нежелательное медицинское явление, которое:

1. Приводило к смерти.
2. Являлось опасным для жизни (т.е. пациент имел риск смерти во время события).
3. Требовало госпитализации пациента или продления существующей госпитализации.
4. Приводило к постоянной или значительной инвалидности/недееспособности.
5. Представляло собой врожденный порок развития плода/патологию родов.

Важные медицинские события, которые могли не приводить к смерти, не являясь непосредственно опасными для жизни или не требовать госпитализации, можно было рассматривать как серьезное неблагоприятное событие, когда, на основании соответствующего врачебного мнения, они подвергали риску пациента или требовали вмешательства для предотвращения одного из исходов, перечисленных выше.

Предполагаемые непредвиденные серьезные неблагоприятные реакции (SUSAR) представляли собой серьезные события, которые не были перечислены в IB, и которые исследователь идентифицировал

как связанные с исследуемым продуктом или способом.

Все АЕ (серьезные и несерьезные) собирали от подписания ICF до 56 суток после последней дозы исследуемого лекарственного средства для пациентов с ЕТ, или до 56 суток после последней дозы исследуемого лекарственного средства для пациентов, завершивших исследование.

(i) Фармакокинетика и фармакодинамика.

Образцы крови для определения концентраций лекарственного средства в сыворотке и оценок PD собирали до и после введения исследуемого лекарственного средства. Регистрировали фактическую дату и время (показания 24-часовых часов) каждого отбора образцов. Количество временных точек отбора образцов для РК для любого данного пациента не превышало запланированного на настоящий момент количества временных точек. При событии резкого гемолиза, дополнительный образец для РК/PD являлся необходимым.

Образцы крови для оценки РК и PD в конце инфузии отбирали из руки, противоположной руке, используемой для инфузии лекарственного средства.

Оценки РК/PD являлись следующими: изменение концентрации в сыворотке ALXN1210 и экулизумаба с течением времени, изменение гемолитической активности в сRBC с течением времени (поисковые), и изменение концентрации свободного C5 и общей концентрации C5 с течением времени.

(ii) Статистические способы и запланированные анализы.

Все собранные данные представляли в табличных обобщениях. Все данные, так же как любые исходные, выведенные из данных, представлены в подробных перечнях данных. Представлены также графические представления, когда это целесообразно. Все анализы проводили с использованием выпуска SAS®, версии 9.4 или выше (SAS Institute Inc., Cary, NC, USA) или другого проверенного статистического программного обеспечения. Непрерывные переменные суммировали с использованием описательной статистики, включая количество наблюдений и среднее, стандартное отклонение, медианные, минимальные и максимальные значения. Категориальные переменные суммировали посредством значений частоты и процента пациентов. Все проведенные статистические тесты были основаны на 2-стороннем 5% уровне значимости, если не указано иное. Исключения, все без исключения, документировали в списках пациентов.

Детали статистических анализов, описанных ниже, указывали в отдельном Плане статистического анализа (SAP) до закрытия доступа к базе данных и ее анализа. Любое изменение способов анализа данных, описанных в протоколе, требовало улучшения, только если оно изменяло первичные или ключевые вторичные цели, или проведение исследования. Любое другое изменение способов анализа данных, описанных в протоколе или SAP, и обоснование для осуществления изменения, описано в отчете о клиническом исследовании (CSR). Дополнительные поисковые анализы данных проводили, как считали необходимым.

CSR получали на основании данных эффективности, безопасности, РК и PD, и иммуногенности, когда все пациенты, оставшиеся в исследовании, завершили 26-недельный период рандомизированного лечения. Конечный CSR для обобщения данных длительной эффективности, безопасности, РК и PD, и иммуногенности получали по завершении исследования.

195 пациентов случайным образом регистрировали в соотношении 1:1 для продолжения введения экулизумаба (N=98) или для перевода на ALXN1210 (N=97) для обеспечения по меньшей мере 172 подлежащих оценке пациентов (принимая частоту отсева не более 10%). Оценка размера выборки была основана на дизайне не меньшей эффективности, сравнивающим пациентов, подвергнутых лечению с использованием ALXN1210, с пациентами, подвергнутыми лечению с использованием экулизумаба.

Первичную конечную точку гемолиза, как измерено напрямую по LDH-PCHG от исходной точки до суток 183, использовали для оценки не меньшей эффективности.

Таблица 39

Обобщение параметров, используемых для определения размера выборки	
Параметры	Процент изменения уровня LDH
Мощность	90%
Ошибка I типа	1-сторонняя 0,025
Предел не меньшей эффективности	0,15
Соотношение распределения	1:1
Стандартное отклонение для ответа экулизумаба/ALXN1210	0,30/0,30
Предполагаемое различие в способах лечения	0
Оцененный размер выборки (SS)	172
Скорректированный SS для 10% отсева	192

Примечание: Пакет программного обеспечения: Hintze, J. (2011). PASS 11. NCSS, LLC. Kaysville, Utah, US. www.ncss.com.

Анализ эффективности проводили для полной популяции для анализа (FAS). Анализы первичных конечных точек эффективности, так же как анализы ключевых вторичных конечных точек, проводили для популяции анализа по протоколу (PP). FAS представляла собой первичную популяцию для всех анализов эффективности. FAS включала всех пациентов, которым вводили по меньшей мере 1 дозу

ALXN1210 или экулизумаба.

Популяция PP, окончательно оформленная до закрытия доступа к базе данных, состояла из пациентов FAS, удовлетворявших всем из следующих критериев:

Не пропускали доз ALXN1210 или пропускали не более 1 дозы экулизумаба во время 26-недельного периода рандомизированного лечения.

Удовлетворяли критериям включения #2, 3 и 4.

Не удовлетворяли критериям исключения #1, 2, 3, 4 или 5.

Никогда не подвергались неправильному рандомизированному лечению.

Следовали указанному в протоколе руководству по трансфузии.

Анализ безопасности проводили для популяции безопасности, определенной как все пациенты, которым вводили по меньшей мере 1 дозу ALXN1210 или экулизумаба. Анализ фармакокинетики и PD проводили для всех пациентов, которым вводили по меньшей мере 1 дозу исследуемого лекарственного средства, и которые имели поддающиеся оценке данные PK и PD. Демографические и исходные характеристики пациентов, включая медицинский анамнез и трансфузии в анамнезе, суммировали по группе лечения и в совокупности для популяций FAS и безопасности. Количество инфузий, проведенных для пациента, представляли в форме таблицы по группе лечения для популяций FAS и безопасности.

Первичной конечной точкой эффективности являлось различие между группами лечения в LDH-RCHG от исходной точки до суток 183. Исходную точку определяли как среднее для всех оценок, анализированных в центральной лаборатории, до первого введения исследуемого лекарственного средства.

Процент изменения LDH анализировали с использованием модели смешанных эффектов для повторных измерений (MMRM) с фиксированными, категориальными эффектами лечения, осмотром в рамках исследования и взаимодействием осмотра в рамках исследования с группой лечения, так же как с непрерывной, фиксированной ковариацией исходной LDH и с показателем стратификационной рандомизации для трансфузий rRBC в анамнезе (да/нет в пределах 12 месяцев до суток 1). Аппроксимацию Кенварда-Роджера использовали для оценки степеней свободы знаменателя. Рассчитывали различие в LDH-RCHG между группами лечения ALXN1210 и экулизумаба, вместе с двусторонним 95% CI.

Если верхняя граница 95% CI для различия (ALXN1210-экулизумаб) составляла менее NIM 15%, тогда заключали, что лечение ALXN1210 имеет не меньшую эффективность, по сравнению с экулизумабом. Если получена не меньшая эффективность, и наблюдали больший эффект для ALXN1210, тогда оценивали превосходство с использованием двустороннего 5% критерия.

Ключевые вторичные конечные точки эффективности долю пациентов с резким гемолизом, изменение, по сравнению с исходной точкой, по шкале FACIT-Утомляемости, долю пациентов, не требовавших трансфузии, и долю пациентов со стабилизированным гемоглобином, суммировали по группе лечения. Процент пациентов с резким гемолизом рассчитывали для обеих групп лечения ALXN1210 и экулизумаба. Различие в проценте пациентов с резким гемолизом в 2 группах лечения рассчитывали, вместе с 95% CI для различия. 95% CI для различия между группами лечения ALXN1210 и экулизумаба рассчитывали с использованием способа определения доверительного интервала Ньюкомба. Такой же способ использовали для исключения трансфузий и стабилизированного гемоглобина. Исключение трансфузий получали только для тех пациентов, которых не подвергали трансфузии, и которые не соответствовали указанному в протоколе руководству для трансфузии. Для изменения, по сравнению с исходной точкой, по шкале FACIT-Утомляемости, такой же способ использовали для первичной конечной точки.

Эти ключевые вторичные конечные точки тестировали в иерархическом порядке, при условии, что не меньшая эффективность заявлена для первичной конечной точки. Если не меньшая эффективность получена для ключевой вторичной конечной точки и наблюдали больший эффект для ALXN1210, тогда оценивали превосходство с использованием 2-стороннего критерия 0,05 для каждого параметра.

При проведении анализов ключевых вторичных конечных точек эффективности, использовали способ замкнутого тестирования; отсутствие значимости теста предотвращало анализ последующих тестов. Оценки и CI рассчитывали для всех ключевых вторичных конечных точек эффективности, независимо от того, предотвращало ли отсутствие значимости теста анализ последующих тестов.

1. Если верхняя граница 95% CI для различия между группами лечения ALXN1210 и экулизумаба в доле пациентов с резким гемолизом составляла менее NIM 20%, тогда заявляли, что ALXN1210 не уступает по этому параметру, и тестировали следующий параметр.

2. Если нижняя граница 95% CI для различия между группами лечения ALXN1210 и экулизумаба в изменении, по сравнению с исходным, по шкале FACIT-Утомляемости превышала NIM -3, тогда заявляли, что ALXN1210 не уступает по этому параметру, и тестировали следующий параметр.

3. Если нижняя граница 95% CI для различия между группами лечения ALXN1210 и экулизумаба для TA превышала NIM -20%, тогда заявляли, что ALXN1210 не уступает экулизумабу, и тестировали следующий параметр.

4. Если нижняя граница 95% CI для различия между группами лечения ALXN1210 и экулизумаба в доле пациентов со стабилизированным гемоглобином превышала NIM -20%, тогда заявляли, что ALXN1210 не уступает по этому параметру.

Общее количество единиц rRBC, введенных посредством трансфузии во время лечения, и количе-

ство (%) пациентов с LDH в пределах нормального диапазона при каждом осмотре в рамках исследования рассчитывали для обеих групп лечения ALXN1210 и экулизумаба. Изменения от исходной точки в EORTC-QLQ-C30 суммировали по группе лечения в исходной точке и при осмотрах в рамках исследования где эти оценки собирали. Сдвиги от исходной точки в клинических проявлениях PNH суммировали по группе лечения и при осмотрах в рамках исследования, где эти оценки собирали. Количество любых вызванных лечением MAVE (n) и количество пациентов с событиями (n, %) отображали по группе лечения.

Все анализы безопасности проводили для популяции безопасности, определенной как все пациенты, которым вводили по меньшей мере 1 дозу ALXN1210 или экулизумаба. Результаты для безопасности регистрировали по группе лечения.

Следующие определения использовали для АЕ:

Неблагоприятные события до лечения: любое АЕ, которое началось после предоставления информированного согласия, но до первой инфузии исследуемого лекарственного средства.

Вызванное лечением неблагоприятное событие (TEAE): любое АЕ, которое началось во время или после первой инфузии исследуемого лекарственного средства.

Встречаемость TEAE, TEAE, приводящих к прекращению исследования, TEAE, приводящих к прекращению введения исследуемого лекарственного средства, связанных с введением лекарственного средства TEAE, TEAE во время введения исследуемого лекарственного средства, тяжелых TEAE и SAE суммировали. Все АЕ кодировали с использованием MedDRA версии 18 или выше и суммировали по классу системы органов (SOC) и PT.

Неблагоприятные изменения от исходной точки в обнаружениях при физическом осмотре классифицировали как АЕ и анализировали соответственно. Жизненно важные функции суммировали описательно в исходной точке и во временных точках после исходной, и по изменениям от исходной точки по группе лечения.

Наблюдаемые значения и изменения от исходной точки для клинической химии, гематологии и исследования мочи суммировали описательно в исходной точке и в каждой временной точке после исходной. Для лабораторных результатов, которые можно классифицировать как нормальные, низкие или высокие, на основании нормального диапазона значений, сдвиги от исходных в классификации суммировали для всех осмотров в рамках исследования.

Получали списки данных для параметров ЭКГ по пациентам. Изменения от исходной точки в интервалах электрокардиограммы (PR, RR, QT и QTcF) представляли по группе лечения. Интервал QT корректировали по частоте сердечных сокращений с использованием формулы Фридерика (QTcF).

Обнаружения аномальной иммуногенности, включая встречаемость и титры ADA против ALXN1210 или экулизумаба, обобщали в табличном формате по группе лечения. Можно анализировать долю пациентов, когда-либо положительных, и долю пациентов, всегда отрицательных.

Индивидуальные данные по концентрации в сыворотке для всех пациентов, которым вводили по меньшей мере 1 дозу исследуемого лекарственного средства (т.е. ALXN1210 или экулизумаба), и которые имели поддающиеся оценке данные PK, использовали для выведения параметров PK для ALXN1210 и экулизумаба.

Строили графики профилей средней концентрации в сыворотке в зависимости от времени. Можно получать также графики профилей концентрации в сыворотке в зависимости от времени для индивидуальных пациентов. Фактическое время введения доз и отбора образцов использовали для всех расчетов. Показатели описательной статистики рассчитывали для данных концентрации в сыворотке в каждой временной точке отбора образцов, по необходимости. Оценку популяции по PK можно рассматривать с использованием данных из этого исследования или в комбинации с данными из других исследований.

Описательную статистику представляли для всех конечных точек PD ALXN1210 и экулизумаба в каждой временной точке отбора образцов. Эффекты PD ALXN1210 и экулизумаба, введенных IV, оценивали посредством оценки абсолютных значений и изменений, и процента изменения от исходной точки для общей концентрации C5 в сыворотке и концентрации свободного C5 в сыворотке, и гемолиза cRBC с течением времени, по необходимости. Оценки взаимосвязей PK/PD ALXN1210 можно исследовать с использованием данных из этого исследования или в комбинации с данными из других исследований.

Если оценка на сутки 1 отсутствовала, оценку при скрининге использовали в качестве исходной оценки. Манипуляции с отсутствующими данными для инструментов QoL проводили, как указано в инструкциях для каждого инструмента.

Пример 5.

Результаты рандомизированного, открытого исследования фазы 3, с контролем по активному препарату, для ALXN1210, по сравнению с экулизумабом у взрослых пациентов с пароксизмальной ночной гемоглобинурией (PNH), ранее подвергавшихся лечению с использованием экулизумаба.

Ниже приведено обобщение данных, полученных для текущего открытого клинического исследования фазы 3, проведенного в соответствии с протоколом, описанным выше в примере 4. Обобщение результатов для эффективности и безопасности представлено ниже.

1. Обобщение исследования.

Это клиническое исследование фазы 3 для человека представляло собой открытое, рандомизированное, многоцентровое исследование, с контролем по активному препарату, проведенное для оценки безопасности и эффективности ALXN1210 (также известного как Ultomiris™, антитело BNJ441 или равулизумаб), по сравнению с экулизумабом (Soliris®), введенного посредством внутривенной (IV) инфузии взрослым пациентам с PNH, которых подвергали лечению с использованием экулизумаба в течение по меньшей мере 6 месяцев. В исследовании зарегистрировано всего 195 пациентов. Всего 191 пациент завершил исследование, и 186 из этих пациентов включены в этот анализ по протоколу. Только для 4 субъектов прекращено исследование в ходе исследования (1 из группы ALXN1210 и 3 из группы экулизумаба).

Это исследование фазы 3 достигло своей первичной цели и показало, что ALXN1210 (равулизумаб) не уступал экулизумабу. Конкретно, в исследовании достигнуты предварительно назначенные пределы не меньшей эффективности (NIM) для процента изменения LDH (LDH-PCHG) от исходной точки, с значениями, лучшими, чем 15% пределы, требуемые FDA, и как указано в протоколе, но не совсем достигнуто преимущество в этом исследовании ($p < 0,0583$). Кроме того, для всех 4 ключевых вторичных конечных точек показано преимущество ALXN1210 и показана не меньшая эффективность, по сравнению с экулизумабом. Для резкого гемолиза (ВТН) также показана количественная тенденция к преимуществу ALXN1210, по сравнению с экулизумабом, с 0% против 5,1% соответственно. Фактически, никакие пациенты с введением ALXN1210 не испытывали ВТН, по сравнению с 5 для экулизумаба (1 пациент с экулизумабом имел 3 события ВТН). Важно, что анализ чувствительности показал надежные результаты для всех конечных точек эффективности. Данные представлены в прилагаемых фигурах и таблицах, и их более полно обсуждают ниже.

Дизайн исследования не меньшей эффективности, сравнивающего ALXN1210 и экулизумаб, показан на фиг. 25. В исследовании сравнивали индивидуализированную схему дозирования на основании массы для ALXN1210 с существующей одобренной схемой дозирования для экулизумаба при PNH в попытке показать не меньшую эффективность у пациентов с PNH, которым вводили экулизумаб в течение по меньшей мере 6 месяцев до начала этого исследования. Доза, выбранная для ALXN1210, была основана на массе и включала нагрузочную дозу (2400 мг для пациентов ≥ 40 кг - < 60 кг, 2700 мг для пациентов ≥ 60 кг - < 100 кг, 3000 мг для пациентов ≥ 100 кг) на сутки 1, с последующими поддерживающими дозами ALXN1210 (3000 мг для пациентов ≥ 40 кг - < 60 кг, 3300 мг для пациентов ≥ 60 - < 100 кг, 3600 мг для пациентов ≥ 100 кг) на сутки 15 и каждые 8 недель после этого. См. фиг. 25. В отличие от этого, доза экулизумаба включает поддерживающую дозу 900 мг, вводимых IV на сутки 1 и каждые 2 недели после этого. См. фиг. 25. После завершения исследования, субъектов в обеих группах ALXN1210 и экулизумаба перевели в период расширения, как описано в примере 4. Во время периода расширения, в группе ALXN1210 продолжали введение ALXN1210 каждые 8 недель. В группе экулизумаба вводили нагрузочную дозу ALXN1210 (2400 мг для пациентов ≥ 40 кг - < 60 кг, 2700 мг для пациентов ≥ 60 кг - < 100 кг, 3000 мг для пациентов ≥ 100 кг) на сутки 183, с последующими поддерживающими дозами ALXN1210 (3000 мг для пациентов ≥ 40 кг - < 60 кг, 3300 мг для пациентов ≥ 60 - < 100 кг, 3600 мг для пациентов ≥ 100 кг) на сутки 197 и каждые 8 недель после этого. Полная схема дозирования для обеих групп ALXN1210 и экулизумаба показана на фиг. 26.

В исследовании зарегистрировано больше пациентов, чем планировали исходно. Конкретно, 195 пациентов, зарегистрированы в исследовании и рандомизированы либо в группу ALXN1210, либо в группу экулизумаба (см. фиг. 27). Всего 13 субъектов не прошли отбор при скрининге. Из 195 пациентов, подлежащих включению в 26-недельный период лечения и его завершению, 191 переведены в текущее расширенное исследование (см. фиг. 27). Исходные характеристики и демографические данные для исследуемой популяции показаны на фиг. 28. Исходные характеристики заболевания показаны на фиг. 29.

Из 197 рандомизированных пациентов, 195 подвергнутых лечению пациентов (97 пациентов в группе ALXN1210 и 98 пациентов в группе экулизумаба) включены в популяции FAS и безопасности, как показано ниже в табл. 40.

Таблица 40

Популяции для анализа данных (все рандомизированные пациенты)			
	ALXN1210, n (%)	Экулизумаб, n (%)	Всего, n (%)
Количество рандомизированных пациентов	98 (100)	99 (100)	197 (100)
Количество пациентов в FAS	97 (99,0)	98 (99,0)	195 (99,0)
Количество пациентов, исключенных из FAS	1 (1,0)	1 (1,0)	2 (1,0)
Количество пациентов в популяции PP	93 (94,9)	93 (93,9)	186 (94,4)
Количество пациентов, исключенных из популяции PP	5 (5,1)	6 (6,1)	11 (5,6)
Количество пациентов в популяции безопасности	97 (99,0)	98 (99,0)	195 (99,0)
Количество пациентов, исключенных из популяции безопасности	1 (1,0)	1 (1,0)	2 (1,0)
Количество пациентов в популяции для анализа РК	97 (99,0)	98 (99,0)	195 (99,0)
Количество пациентов, исключенных из популяции для анализа РК	1 (1,0)	1 (1,0)	2 (1,0)

Сокращения: FAS=полная популяция для анализа; PP=по протоколу.

Одиннадцать пациентов исключены из популяции PP (ALXN1210: n=5, экулизумаб, n=6). Ниже приведены причины исключения. Двух пациентов рандомизировали, но не подвергали лечению из-за исключений пациентов до первой дозы (см. табл. 41). Определили, что два пациента в группе ALXN1210 не удовлетворяли критериям лечения с использованием экулизумаба, в соответствии с заявленной рекомендацией дозирования при PNH (экулизумаб каждые 14 ± 2 суток) в пределах 6 месяцев до суток 1, поскольку некоторые из доз экулизумаба вводили вне окна ± 2 суток. Определили, что два пациента в группе экулизумаба имели уровень LDH $> 2 \times$ ULN в пределах 6 месяцев до суток 1. Пять пациентов (ALXN1210: n=2, экулизумаб: n=3) соответствовали указанным в протоколе критериям для трансфузии rRBC (гемоглобин ≤ 7 г/дл), но их не подвергали трансфузии на это время или в любое другое время во время периода первичной оценки. Несмотря на то, что другие пациенты соответствовали критериям для трансфузии при конкретном осмотре, но их не подвергали трансфузии, эти пациенты включены в популяцию PP, поскольку их подвергали по меньшей мере 1 трансфузии в соответствии с критериями для трансфузии.

Три различия в фактической стратификации на время рандомизации, по сравнению с наблюдаемой стратификацией, для трансфузий в анамнезе, присутствовали в этом исследовании, как указано в табл. 41. Из 24 пациентов, стратифицированных по трансфузии в анамнезе "Да", 1 пациент, как определено, не имел трансфузий в анамнезе. Из 173 пациентов, стратифицированных по трансфузии в анамнезе "Нет", 2 пациента имели предшествующие трансфузии в анамнезе.

Таблица 41

Стратификационные группы при рандомизации и наблюдении (все рандомизированные пациенты)

Стратификационные группы при рандомизации	Наблюдаемые стратификационные группы	ALXN1210 (N=98)	Экулизумаб (N=99)	Всего (N=197)
Трансфузии в анамнезе, n (%)				
Да	Да	12 (12,2)	11 (11,1)	23 (11,7)
Да	Нет	0	1 (1,0)	1 (0,5)
Нет	Да	1 (1,0)	1 (1,0)	2 (1,0)
Нет	Нет	85 (86,7)	86 (86,9)	171 (86,8)

Примечание: Исходную точку определяли как последнее не отсутствующее значение до первой дозы исследуемого лекарственного средства. ULN для LDH составляет 246 ед./л.

В исследуемой популяции пациентов со стабильным заболеванием, только 12,8% имели трансфузии rRBC в анамнезе в пределах года до первой дозы исследуемого лекарственного средства, как показано в табл. 42. Среднее количество трансфузий в пределах 1 года от первой дозы было выше в группе ALXN1210, чем в группе экулизумаба, так же как среднее количество единиц, введенных посредством трансфузии.

Это различие можно приписать 2 пациентам с ALXN1210 с тяжелой зависимостью от трансфузий.

Таблица 42

Трансфузии эритроцитов в пределах 12 месяцев до первой дозы (полная популяция для анализа)

Категория переменной	ALXN1210 (N=97)	Экулизумаб (N=98)	Всего (N=195)
Количество пациентов с трансфузиями рRBC/цельной крови в пределах 1 года до первой дозы, n (%)	13 (13,4)	12 (12,2)	25 (12,8)
Трансфузий рRBC/цельной крови в пределах 1 года до первой дозы			
Всего	64	30	94
Среднее (SD)	4,9 (5,51)	2,5 (2,32)	3,8 (4,38)
Медиана	3,0	1,5	2,0
Мин, макс	1, 17	1, 8	1, 17
Единиц рRBC/цельной крови, введенных посредством трансфузии в пределах 1 года до первой дозы			
Всего	103	50	153
Среднее (SD)	7,9 (8,78)	4,2 (3,83)	6,1 (7,00)
Медиана	4,0	2,5	3,0
Мин, макс	1, 32	2, 15	1, 32

Сокращения: макс=максимум; мин=минимум; рRBC=эритроцитарная масса; SD=стандартное отклонение.

Типы симптомов PNH, которые пациенты испытывали до информированного согласия, являлись сходными между группами лечения, где наиболее распространенными (> 20% от всех пациентов) являлись утомляемость или астения (общая слабость), красная или темная моча, боли в области живота, затруднение дыхания (диспноэ), разлитие желчи, связанные с ЦНС симптомы, такие как головная боль, головокружение или сложности с концентрацией, разлитие желчи (пожелтение кожи или глаз) и дисфагия.

В общей популяции, 95,4% пациентов имели документированные ассоциированные с PNH состояния, диагностированные до информированного согласия, как указано в табл. 43. Следует отметить, что 37,4% пациентов имели апластическую анемию в анамнезе, 9,2% пациентов имели почечную недостаточность в анамнезе, и 4,6% пациентов имели миелодиспластический синдром.

Таблица 43

Ассоциированные с PNH состояния, диагностированные в любое время до информированного согласия (полная популяция для анализа)

Ассоциированные с PNH состояния, n (%)	ALXN1210 (N=97)	Экулизумаб (N=98)	Всего (N=195)
Пациенты с любыми состояниями PNH до информированного согласия	90 (92,8)	96 (98,0)	186 (95,4)
Анемия	64 (66,0)	67 (68,4)	131 (67,2)
Гематурия или гемоглобинурия	47 (48,5)	48 (49,0)	95 (48,7)
Апластическая анемия	34 (35,1)	39 (39,8)	73 (37,4)
Почечная недостаточность	11 (11,3)	7 (7,1)	18 (9,2)
Осложнение при беременности	4 (4,1)	9 (9,2)	13 (6,7)
Миелодиспластический синдром	3 (3,1)	6 (6,1)	9 (4,6)
Другие ^a	14 (14,4)	14 (14,3)	28 (14,4)

Примечание: Состояния, как документировано в медицинской карте пациента. Пациентов можно учитывать в более, чем одной категории.

^a "Другая" категория включала нейтропению (n=3), протеинурию, дисфункцию почки (n=3), лимфоидную гиперплазию, панцитопению (n=2), тромбопению (n=3), железодефицитную анемию (n=2), не тяжелую аплазию, спленомегалию, цитолиз печени степени 1 (n=2), гемолитическую анемию, резкое снижение уровня гаптоглобина, легочную гипертензию, моносомию 7, мягкую гипоклеточность костного мозга, уменьшенный трехлинейный гемопоэз, медуллярную гипоплазию, недостаточность гаптоглобина и гиперретикулоцитоз, лейкопению, дизгранулопоэз, дизэритропоэз, диспластический дизэритропоэз, рецидив идиопатической медуллярной аплазии, тромбоцитоз, тромбоцитопения, лейкоцитоз, мышечные боли и боли, и камни в желчном пузыре.

Сокращение: PNH=пароксизмальная ночная гемоглобинурия.

Одно или более MAVE в анамнезе зарегистрировано всего для 25,6% пациентов, как указано ниже в табл. 44.

Основные неблагоприятные сосудистые события в анамнезе (полная популяция для анализа)

Категории MAVE	ALXN1210 (N=97)	Экулизумаб (N=98)	Всего (N=195)
Пациенты с MAVE в анамнезе	28 (28,9)	22 (22,4)	50 (25,6)
Тромбофлебит/тромбоз глубоких вен	11 (11,3)	5 (5,1)	16 (8,2)
Тромбоз печеночных/воротных вен (синдром Бадда-Киари)	8 (8,2)	6 (6,1)	14 (7,2)
Окклюзия церебральных артерий/острое нарушение мозгового кровообращения	5 (5,2)	6 (6,1)	11 (5,6)
Окклюзия церебральных вен	3 (3,1)	2 (2,0)	5 (2,6)
Тромбоз или инфаркт мезентериальных/висцеральных артерий	2 (2,1)	3 (3,1)	5 (2,6)
Тромбоз или инфаркт мезентериальных/висцеральных вен	1 (1,0)	4 (4,1)	5 (2,6)
Легочная эмболия	5 (5,2)	0 (0,0)	5 (2,6)
Дермальный тромбоз	2 (2,1)	0 (0,0)	2 (1,0)
Транзиторная ишемическая атака	1 (1,0)	1 (1,0)	2 (1,0)
Инфаркт миокарда	1 (1,0)	0 (0,0)	1 (0,5)
Острая окклюзия периферических сосудов	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)
Ампутация (нетравматическая; недиабетическая)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)
Гангрена (нетравматическая; недиабетическая)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)
Тромбоз почечных артерий	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)
Тромбоз почечных вен	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)
Нестабильная стенокардия	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)
Другая ^a	2 (2,1)	3 (3,1)	5 (2,6)

Примечание: Пациентов можно учитывать в более, чем одной категории.

^a "Другая" категория включала рецидивирующий тромбоз трансгепатического портосистемного шунта, тромбоз нижней полой вены, тромбоз ретинальных вен, тромбоз левого предсердия, поверхностный тромбоз левой нижней конечности, ишемический энтерит.

Сокращение: MAVE=основное неблагоприятное сосудистое событие. Как требовалось, все 195 пациентов имели использование экулизумаба в анамнезе. Двух пациентов в группе ALXN1210 не вакцинировали против менингококковой инфекции в пределах 3 лет до или во время начала введения исследуемого лекарственного средства. Всем другим пациентам вводили противоменингококковую вакцину не позже, чем на сутки 1.

Наиболее часто регистрируемыми ($\geq 10\%$ пациентов) группами предшествующих лекарственных средств, отличных от противоменингококковой вакцины, являлись витамин B12 и фолиевая кислота (59,5%), бета-лактамы антибактериальные средства (пенициллины) (43,1%), противотромботические средства (19,0%), лекарственные средства против пептической язвы и заболеваний желудочно-пищеводного рефлюкса (15,4%), и другие анальгетики и антипиретические средства (12,8%). Всего, 97,9% пациентов (97,9% в группе ALXN1210 и 98,0% в группе экулизумаба) вводили по меньшей мере одно сопутствующее лекарственное средство. Наиболее часто регистрируемыми ($\geq 10\%$ пациентов) группами предшествующих лекарственных средств являлись витамин B12 и фолиевая кислота (62,1%), бета-лактамы антибактериальные средства (пенициллины) (52,8%), другие анальгетики и антипиретические средства (36,9%), антибактериальные вакцины (29,2%), противотромботические средства (22,6%), противовирусные вакцины (19,5%), лекарственные средства против пептической язвы и заболевания желудочно-пищеводного рефлюкса (19,0%), хинолоновые антибактериальные средства (16,4%), противовоспалительные и противоревматические средства, нестероидные средства (13,3%) и опиоиды (10,3%). В ходе исследования, всего 30,3% подвергались нефармакологической медицинской процедуре.

2. Первичные/вторичные конечные точки и связанные с заболеванием параметры.

Для ALXN1210 достигли статистически значимой не меньшей эффективности, по сравнению с экулизумабом, для первичной конечной точки, процента изменения уровня LDH (LDH-PCHG) от исходной точки до суток 183, для FAS. Конкретно, первичная конечная точка эффективности процент изменения LDH (LDH-PCHG) имела очень явное соответствие и превосходство, как показано на фиг. 30. Красный треугольник на фиг. 30 обозначает предел не меньшей эффективности, требуемый FDA и указанный в протоколе. Для конечной точки LDH-PCHG, 15% пределы не меньшей эффективности значительно превзойдены и достигнут предел не меньшей эффективности лучше, чем 1%. См. фиг. 30.

Ключевые вторичные конечные точки резкий гемолиз (BTH), изменение балла FACIT-утомляемости, исключение трансфузий (TA) и стабилизация гемоглобина (HGB-S) также являлись положительными и показывали преимущество ALXN1210 по сравнению с экулизумабом (см. фиг. 30). Более того, все вторичные конечные точки не только показывали преимущество ALXN1210, но они все значительно превосходили пределы не меньшей эффективности, показанные красными треугольниками на графике (см. фиг. 30).

Ключевые первичные и вторичные конечные точки представлены в форме таблицы на фиг. 31. Показано также преимущество эффекта лечения для каждой конечной точки для ALXN1210, над эффектом для экулизумаба. Например, в первом ряду показано, что эффект лечения для процента изменения LDH (LDH-PCHG) для ALXN1210, по сравнению с экулизумабом, составлял -9,2%, намного больше, чем требуемый предел не меньшей эффективности 15%, и явно представлено обнаружение препарата не меньшей эффективности. Подобным образом, все первичные и вторичные конечные точки приводили к такому же заключению о не меньшей эффективности ALXN1210, по сравнению с экулизумабом. Иными словами, обнаружено, что ALXN1210 лучше, чем экулизумаб; достижение статистического заключения о превосходстве являлось невозможным, вероятно, из-за размера выборки (см. фиг. 31).

Данные эффективности для этого исследования для LDH-PCHG подвергали множеству различных анализов чувствительности. Результаты показаны на фиг. 32. Например, эффект лечения (точечная оценка) для 1210 был на -9,2% лучше, чем для экулизумаба, с 95% доверительными интервалами (CI) -18,8%-0,42%. Число 0,42% значительно лучше, чем предварительно определенный предел не меньшей эффективности 15%. В этой таблице показано множество анализов чувствительности, которые все поддерживают надежные обнаружения первичного анализа. Стоит отметить, что это постоянство является необычным для клинических исследований этого типа и поддерживает идею, что это исследование проводили с очень высоким качеством.

Результаты эффективности для первичной конечной точки LDH-PCHG анализировали в форме подгрупп популяции пациентов, и они показаны на фиг. 33. LDH-PCHG (процент изменения уровня лактатдегидрогеназы) относится к проценту изменения уровня LDH от исходной точки до суток 183. Анализы подгрупп для LDH-PCHG выявили, что наличие более веских доказательств показывало преимущество ALXN1210. Серые линии представляют собой 95% доверительные интервалы, и синие квадраты представляют собой точечные оценки. Оценка была основана на способе общих оценочных уравнений (GEE). Модель включала следующие термины: группа лечения, количество трансфузий в анамнезе и исходные уровни LDH. Оценки справа от 1 показывают преимущество ALXN1210, и оценки слева показывают преимущество экулизумаба. Все точечные оценки находились справа от предопределенного предела не меньшей эффективности (красный треугольник) (15%). Ни для одной конечной точки явно не показано преимущество экулизумаба. В заключение, для всех подгрупп показано преимущество ALXN1210, по сравнению с экулизумабом (см. фиг. 33).

На фиг. 34 показаны средние значения для процента изменения от исходной точки (верхняя панель) и общего уровня (нижняя панель) LDH с течением времени. Как показано на фиг. 34, средние значения для уровня LDH находились в пределах нормального диапазона для популяции пациентов в начале исследования и оставались меньше верхнего предела нормы ($1 \times \text{ULN LDH}$) на протяжении всего исследования для группы лечения ALXN1210. В отличие от этого, средний уровень LDH превышал этот верхний предел нормы в группе лечения экулизумаба на сутки 29, 113 и 127. Точечная линия на фиг. 34 показывает значение верхнего предела нормы для LDH или $1 \times \text{ULN LDH}$. Рамка ниже графика показывает количество пациентов в каждой группе, которое вносит вклад в среднее на эти сутки. В заключение, явно, что среднее значение LDH у пациентов с введением ALXN1210 оставалось ниже критического уровня $1,5 \times \text{ULN}$ (см. фиг. 34). Процент пациентов, сохраняющих нормализацию LDH в различных временных точках в ходе исследования, показан на фиг. 35. Более 50% пациентов с введением как ALXN1210, так и экулизумаба, оставались в нормальном диапазоне на протяжении исследования (см. фиг. 35). На фиг. 36 показано среднее изменение, по сравнению с исходным, качества жизни, оцененное посредством шкалы функциональной оценки терапии хронического заболевания (FACIT) - утомляемости, версии 4, с течением времени. На фиг. 37 показано среднее оцененное значение для FACIT-утомляемости с течением времени. Как показано на фиг. 36, для среднего изменения, по сравнению с исходным, показано улучшение для группы лечения ALXN1210 на протяжении исследования, и для большинства временных точек показана тенденция к более высокому улучшению, чем улучшение, наблюдаемое для группы лечения экулизумаба. Однако, несмотря на улучшение баллов по шкале FACIT-утомляемости, по сравнению с исходными, ни для одной из групп не показано среднее увеличение более 3 пунктов (> 3 пунктов), как указано пунктирной линией. Рамка ниже графика показывает количество пациентов в каждой группе, которое вносит вклад в среднее на эти сутки. Как показано на фиг. 37, показывающей средние оцененные баллы по шкале FACIT-утомляемости (0-52, где более высокий балл показывает меньшую утомляемость), для группы лечения ALXN1210 показаны более высокие средние баллы по шкале FACIT-утомляемости, чем для группы лечения экулизумаба во всех временных точках.

В дополнение к первичным и вторичным конечным точкам, следующие связанные с заболеванием лабораторные параметры измеряли в ходе исследования: свободный гемоглобин, скрытая кровь в моче, общий уровень C5, гаптоглобин, количество ретикулоцитов, размер клона RBC при PNH, концентрация D-димера, eGFR, соотношение альбумин:креатинин в разовой порции мочи и C-реактивный белок. Общий размер клона RBC при PNH являлся сходным между группами лечения в исходной точке, с отсутствием заметных изменений в каждой группе в ходе исследования. Не наблюдали очевидной тенденции к изменению среднего уровня свободного гемоглобина, по сравнению с исходным с течением времени.

Средние уровни D-димера уменьшались, по сравнению с исходным, при большинстве осмотров после исходной точки в рамках исследования в каждой группе лечения. Средний уровень гаптоглобина являлся низким (эталонный диапазон: 0,4-2,4 г/л) в исходной точке и на протяжении 26-недельного периода лечения в обеих группах лечения (ALXN1210: 0,283-0,298 г/л; экулизумаб: 0,255-0,257 г/л от исходной точки до суток 183). Анализ скрытой крови в моче являлся отрицательным у большинства пациентов в обеих группах лечения ALXN1210 и экулизумаба, и оставался отрицательным во время периода лечения. Соотношение ретикулоцитов/эритроцитов являлось стабильным и постоянным в обеих группах на протяжении 26-недельного периода лечения (ALXN1210: 5,70-6,54%; экулизумаб: 5,54-5,87% от исходной точки до суток 183). Не наблюдали заметного изменения, по сравнению с исходным, в среднем соотношении микроальбумин:креатинин в моче с течением времени в обеих группах лечения. Средние уровни С-реактивного белка являлись сходными между группами лечения в исходной точке, с небольшими изменениями, отмеченными с течением времени, в каждой группе лечения.

3. Безопасность.

Фиг. 38 является табличным представлением ключевых результатов безопасности в клиническом исследовании ALXN1210-PNH-301 фазы III. В общем, различия безопасности, применительно к неблагоприятным событиям (АЕ), наблюдали, как правило, со сходными частотами между ALXN1210 и экулизумабом, и не присутствовало прекращений из-за АЕ или случаев смерти, наблюдаемых во время периода первичной оценки (см. фиг. 38). Серьезные неблагоприятные события (SAE) являлись менее частыми для ALXN1210, по сравнению с экулизумабом (4% против 8%), как показано на фиг. 39. Наиболее частыми АЕ являлись головная боль (27% против 17%) и назофарингит (22% против 20%), как показано на фиг. 40 и 41. Кроме того, не присутствовало менингококковых инфекций во время периода первичной оценки (см. фиг. 42).

Не присутствовало наблюдаемых вызванных лечением случаев образования антитела против лекарственного средства (ADA) для ALXN1210, и присутствовал 1 случай, наблюдаемый для экулизумаба. Не присутствовало образования нейтрализующих антител, и не присутствовало явного эффекта на PK/PD, эффективность или безопасность.

Соблюдение пациентами режима введения лекарственного средства являлось совершенным для этого клинического исследования, показывая 100% соблюдение пациентами режима введения лекарственного средства на протяжении 6-месячного периода лечения (см. фиг. 43).

2. Фармакокинетические результаты.

Фармакокинетические параметры для ALXN1210 обобщены ниже в табл. 45 и 46 для первой (индукционной) и последней (поддерживающей) доз соответственно. Геометрическое среднее (геометрическое CV%) C_{\max} и C_{\min} ALXN1210 после первой дозы у всех пациентов составляло 822,3 (22,03) и 390,9 (26,78) мкг/мл соответственно. После последней дозы ALXN1210, геометрическое среднее (%CV) C_{\max} и C_{\min} у всех пациентов составляло 1359,3 (19,50) и 479,8 (30,68) мкг/мл соответственно.

Таблица 45

Фармакокинетические параметры ALXN1210 (C_{\max} и C_{\min}) после первой (нагрузочной) дозы ALXN1210 (популяция фармакокинетических анализов)

Параметр	Статистика	Все пациенты (N=96)	≥ 40 - < 60 кг (N=26)	≥ 60 - < 100 кг (N=63)	≥ 100 кг (N=7)
C_{\max} (мкг/мл)	n	95	26	62	7
	Среднее	842,9	903,2	823,1	794,7
	SD	203,47	150,42	216,00	239,70
	CV%	24,14	16,65	26,24	30,16
	Медиана	811,0	893,0	779,5	802,0
	Минимум	511	656	536	511
	Максимум	1750	1450	1750	1240
	Геометрическое среднее	822,3	892,6	801,0	765,1
	Геометрическое CV%	22,03	15,41	22,77	30,39
C_{\min} (мкг/мл)	n	96	26	63	7
	Среднее	405,4	448,2	394,5	344,3
	SD	121,24	151,41	108,28	50,29
	CV%	29,91	33,78	27,45	14,61
	Медиана	384,0	440,5	373,0	352,0
	Минимум	197	219	197	294
	Максимум	1040	1040	896	421
	Геометрическое среднее	390,9	428,6	382,1	341,2
	Геометрическое CV%	26,78	30,34	25,37	14,61

Сокращения: C_{\max} =максимальная концентрация в сыворотке; C_{\min} =минимальная концентрация в сыворотке; CV=коэффициент изменчивости; SD=стандартное отклонение.

Таблица 46

Фармакокинетические параметры ALXN1210 ($C_{\text{макс}}$ и $C_{\text{мин}}$) после последней поддерживающей дозы ALXN1210 (популяция фармакокинетических анализов)

Параметр	Статистика	Все пациенты (N=96)	≥ 40 - < 60 кг (N=27)	≥ 60 - < 100 кг (N=61)	≥ 100 кг (N=8)
$C_{\text{макс}}$ (мкг/мл)	n	96	27	61	8
	Среднее	1384,5	1561,1	1347,4	1071,1
	SD	267,61	261,30	231,75	115,87
	CV%	19,33	16,74	17,20	10,82
	Медиана	1395,0	1520,0	1360,0	1040,0
	Минимум	902	1040	902	924
	Максимум	2320	2320	1850	1240
	Геометрическое среднее	1359,3	1540,8	1327,6	1065,8
$C_{\text{мин}}$ (мкг/мл)	n	95	27	60	8
	Среднее	500,8	560,7	484,1	423,5
	SD	143,17	135,18	143,05	108,74
	CV%	28,59	24,11	29,55	25,68
	Медиана	508,0	542,0	472,5	472,5
	Минимум	232	340	240	232
	Максимум	854	854	853	520
	Геометрическое среднее	479,8	544,9	462,9	408,9
Геометрическое CV%	30,68	25,00	31,38	30,43	

Сокращения: $C_{\text{макс}}$ = максимальная концентрация в сыворотке; $C_{\text{мин}}$ = минимальная концентрация в сыворотке; CV = коэффициент изменчивости; SD = стандартное отклонение.

Параметры некомпартментной PK после последней поддерживающей дозы ALXN1210 представлены в табл. 47. PK ALXN1210 в состоянии равновесия получали после введения множественных доз, для всех поддерживающих доз на основе массы (табл. 48).

Таблица 47

Обобщение некомпартментного анализа фармакокинетических параметров ALXN1210 после последней поддерживающей дозы ALXN1210 (популяция фармакокинетических анализов)

PK параметр (единиц)	Все пациенты (N=96)	≥ 40 - < 60 кг (N=27)	≥ 60 - < 100 кг (N=61)	≥ 100 кг (N=8)
	Среднее±SD (% CV)	Среднее±SD (% CV)	Среднее±SD (% CV)	Среднее±SD (% CV)
$t_{\text{макс}}$ (час) ^a	2,42 (2,0, 307,0)	2,58 (2,3, 3,5)	2,32 (2,0, 307,0)	2,43 (2,3, 2,8)
$C_{\text{макс}}$ (мкг/мл)	1384,5±267,6 (19,3)	1561,1±261,3 (16,7)	1347,4±231,8 (17,2)	1071,1±115,9 (10,8)
$C_{\text{мин}}$ (мкг/мл)	500,8±143,2 (28,6)	560,7±135,2 (24,1)	484,1±143,1 (29,6)	423,5±108,7 (25,7)
AUC_t (час·мкг/мл)	1043617,0±205648,0 (19,7)	1178769,2±185661,1 (29,8)	1004866,7±192953,0 (19,2)	895000,0±137834,3 (15,4)
CL (л/час)	0,0015±0,0006 (35,8)	0,0019±0,0004 (29,0)	0,002±0,0007 (34,5)	0,0022±0,0007 (33,1)
V_z (л)	3,0±0,7 (22,7)	2,4±0,4 (18,2)	3,2±0,5 (17,3)	3,8±0,9 (23,7)

Примечание: Среднее время полувыведения невозможно надежно оценить из-за постоянного терапевтического поддерживающего дозирования.

^a Значения $t_{\text{макс}}$ представлены как медиана (минимум, максимум). Сокращения: AUC_t = площадь под кривой зависимости концентрации в сыворотке от времени на протяжении интервала дозирования; $C_{\text{макс}}$ = максимальная наблюдаемая концентрация в сыворотке; $C_{\text{мин}}$ = концентрация в конце интервала дозирования; CL = общее выведение; CV = коэффициент изменчивости; SD = стандартное отклонение; $t_{\text{макс}}$ = время до максимальной наблюдаемой концентрации в сыворотке; V_z = объем распределения в состоянии равновесия.

Таблица 48

Оценка достижения состояния фармакокинетического равновесия ALXN1210 (популяция фармакокинетических анализов)

Достижение состояния равновесия	Поддерживающаяся доза в мг (группа массы тела)	Угол наклона	Нижний 95% CI	Верхний 95% CI	Достигнуто состояние равновесия?
Сутки 15, 71, 127, 183	3000 (≥ 40 - < 60 кг)	-0,00001448	-0,00019039	0,00016143	Да
Сутки 15, 71, 127, 183	3300 (≥ 60 - < 100 кг)	0,00003648	-0,00006497	0,00013793	Да
Сутки 15, 71, 127, 183	3600 (≥ 100 кг)	-0,00001702	-0,00021949	0,00018545	Да
Сутки 15, 71, 127, 183	Все пациенты	0,00001648	-0,00007798	0,00011093	Да

Сокращения: CI=доверительный интервал.

На фиг. 44 показана средняя концентрация в сыворотке каждого исследуемого лекарственного средства, ALXN1210 и экулизумаба, на протяжении исследования. Дозирование на основании массы каждые 8 недель приводило к максимальному воздействию в состоянии равновесия и минимальному воздействию, как показано на фиг. 44. Кроме того, концентрации в сыворотке ALXN1210 были постоянно выше, чем соответствующие концентрации экулизумаба, в каждой временной точке (см. фиг. 44).

4. Фармакодинамика.

Лечение с использованием ALXN1210 приводило к длительному и полному ингибированию компонента комплемента C5 на протяжении исследования и каждого интервала дозирования, по сравнению с большими колебаниями, как наблюдали для группы лечения экулизумаба, как показано на фиг. 45. В табл. 49 обобщены средняя концентрация сывороточного свободного C5 и количество (%) пациентов с концентрацией сывороточного свободного C5 $\geq 0,5$ мкг/мл с течением времени после лечения с использованием ALXN1210 (доза на основании массы q8w) или экулизумаба (900 мг q2w). Средние уровни свободного C5 являлись ингибированными более чем на 99% к концу первой инфузии ALXN1210 и оставались ингибированными более чем на 99% на протяжении периода лечения в исследовании (см. фиг. 45, верхняя панель). В отличие от этого, свободный C5 не оставался ингибированным более чем на 99% во всех временных точках в группе экулизумаба (см. фиг. 45, нижняя панель).

Таблица 49

Средняя концентрация в сыворотке свободного C5 и количество (процент) пациентов с концентрацией в сыворотке свободного C5 $\geq 0,5$ мкг/мл с течением времени (полная популяция для анализа)

Осмотр	ALXN1210 (N=97)			Экулизумаб (N=98)		
	п	Средняя конц. в сыворотке свободного C5, мкг/мл	п (%), пациентов с конц. в сыворотке свободного C5 $\geq 0,5$ мкг/мл	п	Средняя конц. в сыворотке свободного C5, мкг/мл	п (%), пациентов с конц. в сыворотке свободного C5 $\geq 0,5$ мкг/мл
Исходный	96	0,02	0	97	0,05	0
Сутки 1, EOI	97	0,01	0	98	0,02	0
Сутки 8	95	0,02	0	98	0,03	0
Сутки 15, перед дозированием	96	0,02	0	96	0,06	1 (1,0)
Сутки 15, EOI	93	0,01	0	94	0,02	0
Сутки 22	95	0,02	0	96	0,03	0
Сутки 29	95	0,02	0	96	0,55	2 (2,1)
Сутки 43	96	0,04	0	97	0,20	3 (3,1)
Сутки 57	96	0,05	0	97	0,33	2 (2,1)
Сутки 71, перед дозированием	96	0,06	0	96	0,52	2 (2,1)
Сутки 71, EOI	94	0,02	0	92	0,02	0
Сутки 85	95	0,04	0	97	0,12	2 (2,1)
Сутки 99	93	0,05	0	96	0,26	3 (3,1)
Сутки 113	94	0,06	0	96	0,06	1 (1,0)
Сутки 127, перед дозированием	96	0,08	0	95	0,44	1 (1,1)
Сутки 127, EOI	95	0,02	0	91	0,02	0
Сутки 141	96	0,05	0	95	0,07	1 (1,1)
Сутки 155	95	0,06	0	95	0,06	1 (1,1)
Сутки 169	95	0,07	0	94	0,49	1 (1,1)
Сутки 183	95	0,08	0	94	0,36	3 (3,2)

Примечание: По одному исходному образцу свободного C5 на сутки 1 из каждой группы лечения были исключены, поскольку данные считали биологически неправдоподобными. Исключения подтверждали с использованием парных данных РК, поскольку образцы для РК и свободного C5 собирали при одном и том же заборе крови.

Примечание: Сутки 29, 43, 57, 85, 99, 113, 141, 155 и 169 представляют собой любое время для ALXN1210 и перед дозированием для экулизумаба. Для свободного C5, BLOQ/2=0,00915 мкг/мл использовали для результатов, которые являлись BLOQ. Проценты рассчитывали с использованием n в качестве знаменателя.

Данные свободного C5 для ALXN1210 и экулизумаба получены из различных биоаналитических анализов.

Сокращения: BLOQ=ниже предела количественного определения; C5=компонент комплемента 5; EO1=конец инфузии.

Среднее (\pm 95% CI) изменение, по сравнению с исходным, для профиля общей концентрации сывороточного C5 в зависимости от времени показано на фиг. 46. Значения общего уровня C5 в сыворотке являлись сходными в исходной точке между видами лечения и оставались относительно стабильными на протяжении периода лечения, с временными уменьшениями общих концентраций C5, наблюдаемых для ALXN1210 в EO1 после всех инфузий.

Пример 6.

Описательная статистика фармакокинетических параметров равулизумаба из ALXN-PNH-301 и ALXN-PNH-302 фазы 3, описанных выше, указана ниже в табл. 50.

Таблица 50

Обобщение параметров популяции модели РК для равулизумаба в исследованиях фазы 3 (ALXN-PNH-301 и ALXN-PNH-302)

Группа дозирования	Арифметическое среднее (SD), медиана [2,5 ^и - 97,5 ^и процентиль]					
	CL (л/час)	Q (л/час)	Vc (л)	Vp (л)	Vss (л)	t1/2 β (суток)
2400/3000 мг (N=68)	0,00266 (0,000544) 0,00260 [0,00172-	0,0131 (0,000803) 0,0133 [0,0114-	2,87 (0,401) 2,86 [2,18-	1,55 (0,121) 1,58 [1,28-	4,42 (0,475) 4,47 [3,52-	50,6 (8,38) 50,9 [38,0
2700/3300 мг (N=141)	0,00354 (0,000897) 0,00341 [0,00220-	0,0165 (0,00140) 0,0162 [0,0144-	3,65 (0,529) 3,61 [2,63-	2,02 (0,216) 1,98 [1,68-	5,67 (0,668) 5,69 [4,44-	49,5 (9,25) 48,9 [33,5
3000/3600 мг (N=13)	0,00441 (0,000964) 0,00440 [0,00334-	0,0208 (0,00108) 0,0202 [0,0199-	4,28 (0,709) 4,08 [3,30-	2,48 (0,221) 2,42 [2,20-	6,77 (0,830) 6,53 [5,71-	47,1 (8,29) 50,3 [34,5
Все пациенты фазы 3 (N=222)	0,00332 (0,000941) 0,00320 [0,00190-	0,0157 (0,00236) 0,0155 [0,0118-	3,45 (0,652) 3,44 [2,41-	1,91 (0,321) 1,88 [1,38-	5,35 (0,916) 5,35 [3,74-	49,7 (8,94) 49,5 [34,2

Сокращения: CL=выведение; CV=коэффициент изменчивости; РК=фармакокинетика; Q=межкомпарментное выведение; SD=стандартное отклонение; t1/2 β =терминальный период полувыведения; Vc=объем распределения в центральном компарменте; Vp=объем распределения в периферическом компарменте.

Средняя оценка выведения (CL) для равулизумаба составляла 0,00332 л/час (стандартное отклонение (SD), 0,00094). Среднее SD выведения составляло 0,00266 л/час (0,00054) для пациентов с массой тела \geq 40 - <60 кг, 0,00354 л/час (0,00090) для пациентов с массой тела \geq 60 - <100 кг, и 0,00441 л/час (0,00096) для пациентов с массой тела \geq 100 кг. Средний (SD) терминальный период полувыведения равулизумаба у 222 пациентов с PNH из фазы 3 составлял 1193 ч или 49,7 (8,94) суток. Средний (SD) Vss равулизумаба составлял 5,35 (0,916) л.

Обобщение индивидуальных байесовских оценок для исследования фазы 3 с использованием экулизумаба (ECU-MG-301) показано ниже в табл. 51.

Таблица 51

Обобщение индивидуальных байесовских оценок конечной популяции фармакокинетической модели (прогон 72) для исследования ECU-MG-301

	CL (л/час)	V1 (л)	V2 (л)	Q (л/час)	Наблюд аемая Смакс (мкг/мл)	SS Смакс (мкг/мл)	SS Смин (мкг/мл)	Термин. ½ выведени е (час)	AUC SS (мкг*час/ мл)
Средне	0,0106	2,54	2,73	0,251	939	845	348	436	154000
SD	0,00783	0,758	0,554	0,107	353	295	180	152	68600
Медиан а	0,00785	2,44	2,61	0,218	912	878	348	453	153000
Мин	0,00362	1,32	1,76	0,0956	265	253	29,6	136	26800
Макс	0,0448	5,25	4,26	0,605	1640	1580	831	952	331000

SS=состояние равновесия; SD=стандартное отклонение; AUC_{ss} рассчитывали как: ДОЗА/CL_i, где ДОЗА представляет собой специфическую для исследования поддерживающую дозу (1200 мг для ECU-MG-301) и CL_i представляет собой индивидуальное ретроспективное выведение.

Для экулизумаба, средний терминальный период полувыведения для исследования ECU-MG-301 фазы 3 составлял 436 ч или 18,1 суток.

Пациента, имеющего ассоциированное с комплементом нарушение (например, PNH или aHUS), подвергают лечению с использованием первого антитела против C5 и затем переводят на лечение с использованием второго отличного антитела против C5. В предпочтительном варианте осуществления, второе антитело против C5 связывается с эпитопом, отличным от эпитопа для первого антитела против C5. Чтобы убедиться, что первое антитело против C5 выведено (например, "вымыто") из организма пациента до введения второго (отличного) антитела против C5 (например, чтобы избежать проблем, ассоциированных с агрегацией, формированием иммунного комплекса и т.д.), время полувыведения первого антитела против C5 принимают во внимание. В одном варианте осуществления, второе (отличное) антитело против C5 не вводят, пока не истечет продолжительность времени, соответствующего 2, 2,5, 3, 3,5, 4, 4,5, 5, 5,5, 6, 6,5, 7 или 7,5-кратному времени полувыведения первого антитела против C5 после последнего введения первого антитела против C5.

В одном случае, пациента ранее подвергали лечению с использованием экулизумаба и затем переводят на лечение с использованием отличного антитела против C5 (например, равулизумаба, антитела 7086, антитела 8110, антитела 305LO5, антитела SKY59 или антитела REGN3918). Когда экулизумаб представляет собой первое вводимое антитело, второе (отличное) антитело против C5 не вводят, например, пока не пройдет по меньшей мере 36, 45, 54, 63, 72, 81, 90, 99, 108, 117 или 126 суток после последнего введения экулизумаба.

В другом случае, пациента ранее подвергали лечению с использованием равулизумаба и затем переводят на лечение с использованием отличного антитела против C5 (например, экулизумаба, антитела 7086, антитела 8110, антитела 305LO5, антитела SKY59 или антитела REGN3918). Когда равулизумаб представляет собой первое вводимое антитело, второе (отличное) антитело против C5 не вводят, например, пока не пройдет по меньшей мере 100, 125, 150, 175, 200, 225, 250, 275, 300, 325, 375 или 400 суток после последнего введения равулизумаба.

Дополнительно или альтернативно, используют способы для выведения или усиления выведения первого антитела против C5 перед переводом на лечение с использованием второго (отличного) антитела против C5. Иллюстративные способы включают, но без ограничения, плазмаферез, трансфузии крови или введение антитела против первого антитела против C5 (например, антитела против экулизумаба, антитела против равулизумаба, антитела против антитела 7086, антитела против антитела 8110, антитела против антитела 305LO5, антитела против антитела SKY59 или антитела против антитела REGN3918) для выведения или усиления выведения первого антитела против C5 перед введением второго (отличного) антитела против C5.

Обобщение последовательностей

SEQ ID NO:1 GYIFSNIWQ
SEQ ID NO:2 EILPGSGSTEYTFNKD
SEQ ID NO:3 YFFGSSPNWYFDV
SEQ ID NO:4 GASENIYGALN
SEQ ID NO:5 GATNLAD
SEQ ID NO:6 QNVLNTPLT
SEQ ID NO:7 QVQLVQSGAEVKKPGASVKVSCKASGYIFSNIWQWVRQAPGQGLEWM GEILPGSGSTEYTFNKDTRDTSTSTVYMESSLRSEDNAVYYCARY FFGSSPNWYFDVWGQGLVTVSS
SEQ ID NO:8 DIQMTQSPSSLSASVGRVTITCGASENIYGALNWIYQKPKGKAPKLLIYGA TNLADGVPSRFSGSGSDFTLTISSLQPEDFATYYCQNVLNTPLTFGQGTK VEIK
SEQ ID NO:9 ASTKGPSVFPLAPCSRSTSESTAALGCLVKDYFPEPVTVSWNSGALTSVH TFPAVLQSSGLYSLSSVTVPSNFGTQTYTCNVDHKPSNTKVDKTKVERKC CVECPCPAPPVAGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPVTCVVVDVSDQEDPEVQF NWIYVDGVEVHNAKTKPREEQFNSTYRVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKV SNKGLPSSIEKTISKAKGQPREPQVYTLPPSQEEMTKNQVSLTCLVKGFYPS DIAVEWESNGQPENNYKTTTPVLDSDGSFFLYSRLTVDKSRWQEGNVFSCS VMHEALHNHYTQKSLSLGLK
SEQ ID NO:10 QVQLVQSGAEVKKPGASVKVSCKASGYIFSNIWQWVRQAPGQGLEWM GEILPGSGSTEYTFNKDTRDTSTSTVYMESSLRSEDNAVYYCARY YFFGSSPNWYFDVWGQGLVTVSSASTKGPSVFPLAPCSRSTSESTAALGCL VKDYFPEPVTVSWNSGALTSVHTFPAVLQSSGLYSLSSVTVPSNFGTQTYT CNVDHKPSNTKVDKTKVERKCCVECPCPAPPVAGPSVFLFPPKPKDTLMISR TPVTCVVVDVSDQEDPEVQFNWIYVDGVEVHNAKTKPREEQFNSTYRVVSVLT VLHQDWLNGKEYKCKVSNKGLPSSIEKTISKAKGQPREPQVYTLPPSQEEMT KNQVSLTCLVKGFYPSDIAVEWESNGQPENNYKTTTPVLDSDGSFFLYSRLTV DKSRWQEGNVFSCSVMHEALHNHYTQKSLSLGLK

<p>SEQ ID NO:11 DIQMTQSPSSLSASVGDRTTTCGASENIYGALNWWYQKPKGAPKLLIYG ATNLADGVPSRFSGSGTDFLTITSSLPEDFATYYCQNVLNTPLTFGQ GTKVEIKRTVAAPSVFIFPPSDEQLKSGTASVVCLLNNFYPREAKVQWKVDN ALQSGNSQESVTEQDSKDSTYLSSTLTLKADYEKHKVYACEVTHQGLSSPV TKSFNRGEC</p>
<p>SEQ ID NO:12 QVQLVQSGAEVKKPGASVKVSKKASGHIFSNIYWIQWVRQAPGQGLEW MGEILPGSGHTEYTENFKDRVTMTRDTSTSTVYMESSLRSEDTAVYYC ARYFFGSSPNWYFDVWGQGLTVTVSS</p>
<p>SEQ ID NO:13 ASTKGPSVFPLAPCSRSTSESTAALGCLVKDYFPEPVTVSWNSGALTSGV HTFPAVLQSSGLYSLSSVVTVPSSNFGTQTYTCNVDPKPSNTKVDKTKVER KCCVECPAPPCAPPVAGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPETVTCVVDVSDQEDPE VQFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQFNSTYRVVSVLTVLHQDWLNGKEYK CKVSNKGLPSSIEKTKAKGQPREPQVYTLPPSQEEMTKNQVSLTCLVKG FYPSDIAVEWESNGQPENNYKTPPVLDSDGSFFLYSRLTVDKSRWQEGN VFSCSVLHEALHSHYTKQKLSLSLGG</p>
<p>SEQ ID NO:14 QVQLVQSGAEVKKPGASVKVSKKASGHIFSNIYWIQWVRQAPGQGLEWM GEILPGSGHTEYTENFKDRVTMTRDTSTSTVYMESSLRSEDTAVYYCAR YFFGSSPNWYFDVWGQGLTVTVSS ASTKGPSVFPLAPCSRSTSESTAALGCL VKDYFPEPVTVSWNSGALTSGVHTFPAVLQSSGLYSLSSVVTVPSSNFGTQTYT CNVDHKPSNTKVDKTKVERKCCVECPAPPCAPPVAGPSVFLFPPKPKDTLMISR TPEVTCVVDVSDQEDPEVQFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQFNSTYRVVSVLT VLHQDWLNGKEYKCKVSNKGLPSSIEKTKAKGQPREPQVYTLPPSQEEMT KNQVSLTCLVKGFYPSDIAVEWESNGQPENNYKTPPVLDSDGSFFLYSRLTV DKSRWQEGNVFSCSVLHEALHSHYTKQKLSLSLGG</p>
<p>SEQ ID NO:15 ASTKGPSVFPLAPCSRSTSESTAALGCLVKDYFPEPVTVSWNSGALTSGVH TFPAVLQSSGLYSLSSVVTVTSSNFGTQTYTCNVDPKPSNTKVDKTKVERKC CVECPAPPCAPPVAGPSVFLFPPKPKDTLYITREPEVTCVVDVSHEDPEVQF NWWYVDGMEVHNAKTKPREEQFNSTFRVSVLTVVHQDWLNGKEYKCKV SNKGLPAPIEKTISKTKGQPREPQVYTLPPSREEMTKNQVSLTCLVKGFY SDIAVEWESNGQPENNYKTPPMLDSDGSFFLYSKLTVDKSRWQQGNVF SCSVMHHEALHNHYTKQKLSLSPGK</p>
<p>SEQ ID NO:16 QVQLVQSGAEVKKPGASVKVSKKASGYIFSNIYWIQWVRQAPGQGLEWM GEILPGSGSTEYTENFKDRVTMTRDTSTSTVYMESSLRSEDTAVYYCAR YFFGSSPNWYFDVWGQGLTVTVSSASTKGPSVFPLAPCSRSTSESTAALG CLVKDYFPEPVTVSWNSGALTSGVHTFPAVLQSSGLYSLSSVVTVTSSNF GTQTYTCNVDPKPSNTKVDKTKVERKCCVECPAPPCAPPVAGPSVFLFPPK KDTLYITREPEVTCVVDVSHEDPEVQFNWYVDGMEVHNAKTKPREEQ FNSTFRVSVLTVVHQDWLNGKEYKCKVSNKGLPAPIEKTISKTKGQPRE PQVYTLPPSREEMTKNQVSLTCLVKGFYPSDIAVEWESNGQPENNYKTP PMLDSDGSFFLYSKLTVDKSRWQQGNVFSCSVMHHEALHNHYTKQKLSLS PGK</p>
<p>SEQ ID NO:17 GASENIYHALN</p>
<p>SEQ ID NO:18 EILPGSGHTEYTENFKD</p>

SEQ ID NO:19 GHIFSNIWQ
SEQ ID NO:20 QVQLVQSGAEVKKPGASVKVSCKASGHIFSNIWQWVRQAPGQGLEW MGEILPGSGHTEYTENFKDRVTMTRDTSTSTVYMELSSLRSEDTAVYYC ARYFFGSSPNWYFDVWGQGLVTVSSASTKGPSVFLAPCSRSTSESTAALG CLVKDYFPEPVTVSWNSGALTSQVHTFPAVLQSSGLYSLSSVTVPSNFGTQT YTCNVDHKPSNTKVDKTVKCCVECPAPPVAGPSVFLFPPKPKDTLMIS RTEPVTQVVDVSDQEDPEVQFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQFNSTYRVVSVL TVLHQDWLNGKEYKCKVSNKGLPSSIEKTISKAKGQPREPVYTLPPSQEEMT KNQVSLTCLVKGFYPSDIAVEWESNGQPENNYKTTTPVLDSDGSFFLYSRLTV DKSRWQEGNVFSCSVMHEALHNHYTQKSLSLGLK
SEQ ID NO:21 SYAIS
SEQ ID NO:22 GIGPFFGTANYAQKFQG
SEQ ID NO:23 DTPYFDY
SEQ ID NO:24 SGDSIPNYYVY
SEQ ID NO:25 DDSNRPS
SEQ ID NO:26 QSFDSLNAEV
SEQ ID NO:27 QVQLVQSGAEVKKPGSSVKVSCKASGGTFSSYAISVWRQAPGQGLEWMGGIGPFFGT ANYAQKFQGRVTITADESTSTAYMELSSLRSEDTAVYYCARDTPYFD YWGQGLVTVSS
SEQ ID NO:28 DIELTQPPSVSVAPGQTARISCSGDSIPNYYVYVYQKPGQAPVLYYDDSNRPSGIPER FSGNSGNTATLTISGTQAEDEADYYCQSFDSLNAEVFGGGTK LTVL
SEQ ID NO:29 NYIS
SEQ ID NO:30 IIDPDDSYTEYSPSFQG
SEQ ID NO:31 YEYGGFDI
SEQ ID NO:32 SGDNIGNSYVH
SEQ ID NO:33 KDNRPS
SEQ ID NO:34 GTYDIESYV
SEQ ID NO:35 EVQLVQSGAEVKKPGESLKISCKGSGYSFTNYISWVRQMPGKGLEWMGIIDPDDSYTE YSPSFQGVTI SADKSISTAYLQWSSLKASDTAMYCYARYEYGGFDI WGQGLVTVSS
SEQ ID NO:36 SYELTQPPSVSVAPGQTARISCSGDNIGNSYVHWYQKPGQAPVLYYKDNRPSGIPE RFGNSGNT ATLTISGTQAEDEADYYCGTYDIESYVFGGGTKLTV L
SEQ ID NO:37 SSYYVA

SEQ ID NO:38 AIYTGSGATYKASWAKG
SEQ ID NO:39 DGGYDYPHTAMHY
SEQ ID NO:40 QASQNISSLA
SEQ ID NO:41 GASKTHS
SEQ ID NO:42 QSTKVGSSYGNH
SEQ ID NO:43 QVQLVESGGGLVQPGGSLRLSCAASGFTSHSSYYVAWVRQAPGKGLEWVGAIYTGSG ATYKASWAKGRFTISKDTSKNQVVLMTNMDPVDATYYCASDGGYDYPHTAMHY WGQGTLLTVSS
SEQ ID NO:44 DVMVTQSPSSLSASVGDRTITCRASQNISSSLAWYQQKPGQAPRLLIYGASKTHSGV PSRFSGSGSGTDFTLTISSLQPEDVATYYCQSTKVGSSYGNHFGGGTKVEIK
SEQ ID NO:45 QVQLVESGGGLVQGRSLRLSCAASGFTVHSSYYMAWVRQAPGKGLEWVGAIFTGS GAEYKAWEAKGRVTISKDTSKNQVVLMTNMDPVDATYYCASDAGYDYPHTAMH YWGQGTLLTVSSASTKGPSVFPLAPSSKSTSGGTAALGCLVKDYFPEPVTVSWNSGAL TSGVHTFPAVLQSSGLYSLSSVTVPSSSLGTQTYICNVNHKPSNTKVDKKEPKSCDK THTCPPCPAPELRRGPKVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVVDVSHEDPEVKFNWYVD GVEVHNAKTKPREEQYNSTYRVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKGLPSSIEKTIS KAKGQPREPQVYTLPPSREEMTKNQVSLTCLVKGFYPSDIAVEWESNGQPENNYKTTTP PVLDSGDSFFLYSKLTVDKSRWQQGNVFCFVLSLDELTAQHAEKTHLTHGKLSLSP
SEQ ID NO:46 DIQMTQSPSSLSASVGDRTITCRASQGISSSLAWYQQKPGKAPKLLIYGASETESGVPS RFSGSGSGTDFTLTISSLQPEDFATYYCQNTKVGSSYGNTFGGGKTKVEIKRTVAAPSVFI FPPSDEQLKSGTASVCLLNNFYPREAKVQWKVDNALQSGNSQESVTEQDSKSTYS LSSTLTLSKADYEKHKVYACEVTHQGLSPVTKSFNRGEC
SEQ ID NO:47 QVQLQESGPGLVKPSSETLSLTCTVSGDSVSSSYWTWIRQPPGKGLEWIGYIYSGSSNY NPSLKSRAISVDTSKNQFSLKLSVTAADTAVYYCAREGNVDTTMIFDYWGQGTLLTV VSS
SEQ ID NO:48 AIQMTQSPSSLSASVGDRTITCRASQGISSSLAWYQQKPGKAPKLLIYAASSLQSGVP SRFAGRGSSTDFLTISSLQPEDFATYYCQDFNYPWTFGGGKTKVEIK
SEQ ID NO:49 QVQLQESGPGLVKPSSETLSLTCTVSGDSVSSSYWTWIRQPPGKGLEWIGYIYSGSSNY NPSLKSRAISVDTSKNQFSLKLSVTAADTAVYYCAREGNVDTTMIFDYWGQGTLLTV VSSASTKGPSVFPLAPCSRSTSESTAALGCLVKDYFPEPVTVSWNSGALTSGVHTFPAV LQSSGLYSLSSVTVPSSSLGTQTYICNVNHKPSNTKVDKRVESKYGPPCPAPEFL GGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVVDVSDPEVQFNWYVDGVEVHNAKTKPR EEQFNSTYRVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKGLPSSIEKTISKAKGQPREPQVY TLPPSREEMTKNQVSLTCLVKGFYPSDIAVEWESNGQPENNYKTTTPVLDSDGDSFFLY SLTLDKSRWQEGNVFCFVLSLDELTAQHAEKTHLTHGKLSLSP
SEQ ID NO:50 AIQMTQSPSSLSASVGDRTITCRASQGISSSLAWYQQKPGKAPKLLIYAASSLQSGVP SRFAGRGSSTDFLTISSLQPEDFATYYCQDFNYPWTFGGGKTKVEIKRTVAAPSVFI FPPSDEQLKSGTASVCLLNNFYPREAKVQWKVDNALQSGNSQESVTEQDSKSTYSLS STLTLSKADYEKHKVYACEVTHQGLSPVTKSFNRGEC

ФОРМУЛА ИЗОБРЕТЕНИЯ

1. Способ лечения пациента-человека с пароксизмальной ночной гемоглобинурией (PNH) или атипичным гемолитико-уремическим синдромом (аHUS), включающий введение пациенту во время цикла введения эффективного количества антитела против C5 комплемента (антитела против C5) или его антигенсвязывающего фрагмента, содержащего последовательности CDR1, CDR2 и CDR3 тяжелой цепи, указанные в SEQ ID NO: 19, 18 и 3 соответственно, и последовательности CDR1, CDR2 и CDR3 легкой цепи, указанные в SEQ ID NO: 4, 5 и 6 соответственно, где антитело против C5 или его антигенсвязывающий фрагмент вводят:

(a) один раз на сутки 1 цикла введения в дозе: 2400 мг для пациента массой ≥ 40 - < 60 кг, 2700 мг для пациента массой ≥ 60 - < 100 кг или 3000 мг для пациента массой ≥ 100 кг; и

(b) на сутки 15 цикла введения и каждые восемь недель после этого в дозе 3000 мг для пациента массой ≥ 40 - < 60 кг, 3300 мг для пациента массой ≥ 60 - < 100 кг или 3600 мг для пациента массой ≥ 100 кг.

2. Способ лечения пациента-человека с пароксизмальной ночной гемоглобинурией (PNH) или атипичным гемолитико-уремическим синдромом (аHUS), включающий введение пациенту во время цикла введения эффективного количества антитела против C5 комплемента (антитела против C5) или его антигенсвязывающего фрагмента, содержащего последовательности CDR1, CDR2 и CDR3 тяжелой цепи, указанные в SEQ ID NO: 19, 18 и 3 соответственно, последовательности CDR1, CDR2 и CDR3 легкой цепи,

указанные в SEQ ID NO: 4, 5 и 6 соответственно, и вариант константной области Fc человека, который связывает неонатальный рецептор Fc человека (FcRn), где вариант CH3 константной области Fc человека содержит замены Met-429-Leu и Asn-435-Ser в остатках, соответствующих метионину 428 и аспарагину 434 нативной константной области Fc IgG человека, каждый согласно нумерации EU, где антитело против C5 или его антигенсвязывающий фрагмент вводят:

(a) один раз на сутки 1 цикла введения в дозе: 2400 мг для пациента массой ≥ 40 - < 60 кг, 2700 мг для пациента массой ≥ 60 - < 100 кг или 3000 мг для пациента массой ≥ 100 кг; и

(b) на сутки 15 цикла введения и каждые восемь недель после этого в дозе 3000 мг для пациента массой ≥ 40 - < 60 кг, 3300 мг для пациента массой ≥ 60 - < 100 кг или 3600 мг для пациента массой ≥ 100 кг.

3. Способ по п.1 или 2, где пациента ранее подвергали лечению с использованием экулизумаба.

4. Способ по любому из предшествующих пунктов, где цикл введения начинается по меньшей мере через две недели после последней введенной пациенту дозы экулизумаба.

5. Способ по любому из предшествующих пунктов, где пациента подвергали лечению с использованием экулизумаба в течение по меньшей мере 6 месяцев до суток 1 цикла введения.

6. Способ по любому из предшествующих пунктов, где пациента ранее подвергали лечению с использованием экулизумаба в дозе 900 мг каждые 2 недели.

7. Способ по любому из предшествующих пунктов, где антитело против C5 или его антигенсвязывающий фрагмент содержит вариабельную область тяжелой цепи, показанную в SEQ ID NO: 12, и вариабельную область легкой цепи, показанную в SEQ ID NO: 8.

8. Способ по любому из предшествующих пунктов, где антитело против C5 или его антигенсвязывающий фрагмент дополнительно содержит константную область тяжелой цепи, показанную в SEQ ID NO: 13.

9. Способ по любому из предшествующих пунктов, где антитело или его антигенсвязывающий фрагмент содержит полипептид тяжелой цепи, содержащий аминокислотную последовательность, показанную в SEQ ID NO: 14, и полипептид легкой цепи, содержащий аминокислотную последовательность, показанную в SEQ ID NO: 11.

10. Способ по любому из предшествующих пунктов, где антитело против C5 или его антигенсвязывающий фрагмент связывает C5 человека при pH 7,4 и 25°C с константой аффинной диссоциации (K_D), лежащей в диапазоне $0,1 \text{ nM} \leq K_D \leq 1 \text{ nM}$.

11. Способ по любому из предшествующих пунктов, где антитело против C5 или его антигенсвязывающий фрагмент связывает C5 человека при pH 6,0 и 25°C с $K_D \geq 10 \text{ nM}$.

12. Способ по любому из предшествующих пунктов, где антитело против C5 или его антигенсвязывающий фрагмент вводят пациенту массой ≥ 40 - < 60 кг:

(a) один раз на сутки 1 цикла введения в дозе 2400 мг; и

(b) на сутки 15 цикла введения и каждые восемь недель после этого в дозе 3000 мг.

13. Способ по любому из пп.1-11, где антитело против C5 или его антигенсвязывающий фрагмент вводят пациенту массой ≥ 60 - < 100 кг:

(a) один раз на сутки 1 цикла введения в дозе 2700 мг; и

(b) на сутки 15 цикла введения и каждые восемь недель после этого в дозе 3300 мг.

14. Способ по любому из пп.1-11, где антитело против C5 или его антигенсвязывающий фрагмент вводят пациенту массой ≥ 100 кг:

(a) один раз на сутки 1 цикла введения в дозе 3000 мг; и

(b) на сутки 15 цикла введения и каждые восемь недель после этого в дозе 3600 мг.

15. Способ по любому из предшествующих пунктов, где лечение поддерживает минимальную концентрацию в сыворотке антитела против C5 или его антигенсвязывающего фрагмента 100 мкг/мл или более во время цикла введения.

16. Способ по любому из предшествующих пунктов, где лечение поддерживает минимальную концентрацию в сыворотке антитела против C5 или его антигенсвязывающего фрагмента 200 мкг/мл или более во время цикла введения.

17. Способ по любому из предшествующих пунктов, где лечение поддерживает концентрацию свободного C5 0,309-0,5 мкг/мл или ниже.

18. Способ по любому из предшествующих пунктов, где лечение уменьшает концентрацию свободного C5 более чем на 99% на протяжении периода лечения.

19. Способ по любому из предшествующих пунктов, где лечение уменьшает концентрацию свободного C5 более чем на 99,5% на протяжении периода лечения.

20. Способ по любому из предшествующих пунктов, где антитело против C5 или его антигенсвязывающий фрагмент вводят в дозе 3000 мг, 3300 мг или 3600 мг каждые восемь недель после цикла введения в течение вплоть до двух лет.

21. Способ по любому из предшествующих пунктов, где антитело против C5 или его антигенсвязывающий фрагмент составляют для внутривенного введения.

22. Способ по любому из предшествующих пунктов, где цикл введения составляет всего 26 недель лечения.

23. Способ по любому из предшествующих пунктов, где лечение приводит к ингибированию терминального комплекса комплемента.

24. Способ по любому из предшествующих пунктов, где лечение приводит к уменьшению гемолиза, как оценено по уровням лактатдегидрогеназы (LDH).

25. Способ по любому из предшествующих пунктов, где лечение приводит к нормализации уровней LDH.

26. Способ по любому из предшествующих пунктов, где лечение приводит к нормализации уровней LDH по меньшей мере на сутки 24 лечения.

27. Способ по любому из предшествующих пунктов, где лечение приводит к проценту изменения уровней LDH (LDH-PCHG) менее 15%, по сравнению с лечением с использованием экулизумаба.

28. Способ по любому из предшествующих пунктов, где лечение приводит к уменьшению резкого гемолиза по сравнению с лечением с использованием экулизумаба.

29. Способ по любому из предшествующих пунктов, где лечение приводит к исключению резкого гемолиза во время периода лечения.

30. Способ по любому из предшествующих пунктов, где лечение приводит к уменьшению резкого гемолиза по сравнению с исходным уровнем резкого гемолиза до лечения.

31. Способ по любому из предшествующих пунктов, где лечение оказывает по меньшей мере один терапевтический эффект, выбранный из группы, состоящей из уменьшения или прекращения боли в области живота, диспноэ, дисфагии, боли в груди, эректильной дисфункции.

32. Способ по любому из предшествующих пунктов, где лечение обеспечивает сдвиг по направлению к нормальным уровням связанного с гемолизом гематологического биомаркера, выбранного из группы, состоящей из свободного гемоглобина, гаптоглобина, количества ретикулоцитов, клона PNH эритроцитов (RBC) и D-димера.

33. Способ по любому из предшествующих пунктов, где лечение оказывает по меньшей мере один терапевтический эффект, выбранный из группы, состоящей из уменьшения или прекращения тяжелой гипертензии, протеинурии, уремии, летаргии, утомляемости, раздражительности, тромбоцитопении, микроангиопатической гемолитической анемии и нарушения функции почек.

34. Способ по любому из предшествующих пунктов, где лечение обеспечивает сдвиг по направлению к нормальным уровням фактора Ва, растворимого рецептора 1 фактора некроза опухоли [sTNFR1]), растворимой молекулы 1 адгезии сосудистого эндотелия [sVCAM1], тромбомодулина, D-димера и цистатина С.

35. Способ по любому из предшествующих пунктов, где лечение приводит к увеличению стабилизации гемоглобина от исходной точки до лечения.

36. Способ по любому из предшествующих пунктов, где лечение приводит к уменьшению необходимости трансфузий крови.

37. Способ по любому из предшествующих пунктов, где лечение приводит к более чем 70% увеличению исключения трансфузий.

38. Способ по любому из предшествующих пунктов, где лечение приводит к уменьшению количества основных неблагоприятных сосудистых событий (MAVE).

39. Способ по любому из предшествующих пунктов, где лечение обеспечивает сдвиг по направлению к нормальным уровням ассоциированного с хроническим заболеванием биомаркера, выбранного из группы, состоящей из оцененной скорости клубочковой фильтрации (eGFR) и соотношения альбумин:креатинин в разовой порции мочи, и натрийуретического пептида головного мозга (BNP) в плазме.

40. Способ по любому из предшествующих пунктов, где лечение приводит к изменению, по сравнению с исходной точкой, качества жизни, оцененного посредством шкалы функциональной оценки терапии хронического заболевания (FACIT) утомляемости версии 4, и шкалы основного опросника-30 качества жизни Европейской организации по исследованиям и лечению злокачественных опухолей.

41. Способ по любому из предшествующих пунктов, где лечение приводит к изменению, по сравнению с исходной точкой, качества жизни, оцененного посредством шкалы функциональной оценки терапии хронического заболевания (FACIT) -утомляемости версии 4, и шкалы основного опросника-30 качества жизни Европейской организации по исследованиям и лечению злокачественных опухолей, по меньшей мере на 7 пунктов, по сравнению с исходным баллом для пациентов без лечения.

42. Применение антитела против C5 комплемента (антитела против C5) или его антигенсвязывающего фрагмента в способе лечения пациента-человека с пароксизмальной ночной гемоглобинурией (PNH) или атипичным гемолитико-уремическим синдромом (aHUS),

где указанное антитело или его антигенсвязывающий фрагмент содержат последовательности CDR1, CDR2 и CDR3 тяжелой цепи, указанные в SEQ ID NO: 19, 18 и 3 соответственно, и последовательности CDR1, CDR2 и CDR3 легкой цепи, указанные в SEQ ID NO: 4, 5 и 6 соответственно,

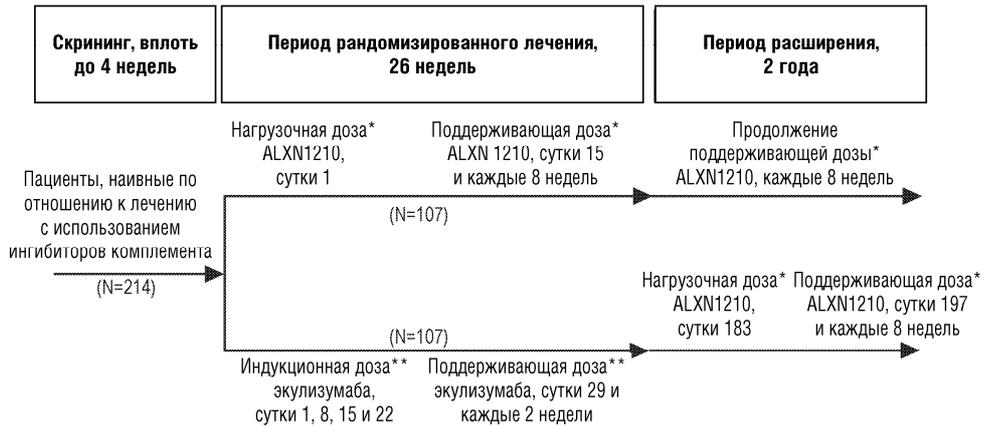
где указанный способ включает введение пациенту во время цикла введения эффективного количества антитела против C5 или его антигенсвязывающего фрагмента:

- (а) один раз на сутки 1 цикла введения в дозе: 2400 мг для пациента массой ≥ 40 - < 60 кг, 2700 мг для пациента массой ≥ 60 - < 100 кг или 3000 мг для пациента массой ≥ 100 кг; и
- (б) на сутки 15 цикла введения и каждые восемь недель после этого в дозе 3000 мг для пациента массой ≥ 40 - < 60 кг, 3300 мг для пациента массой ≥ 60 - < 100 кг или 3600 мг для пациента массой ≥ 100 кг.

43. Применение по п.42, где пациента ранее подвергали лечению с использованием экулизумаба.

44. Применение по п.42 или 43, где определяют, что антитело является безопасным, переносимым и достаточно неиммуногенным после множества IV доз для применения для пациентов с PNH.

Схема дизайна исследования для клинического протокола ALXN1210-PNH-301



* Дозирование ALXN1210: Нагрузочная доза=2400 мг для пациентов массой ≥ 40 - < 60 кг, 2700 мг для пациентов массой ≥ 60 - < 100 кг, 3000 для пациентов массой ≥ 100 кг; поддерживающая доза = 3000 мг для пациентов массой ≥ 40 - < 60 кг, 3300 мг для пациентов массой ≥ 60 - < 100 кг, 3600 мг для пациентов массой ≥ 100 кг

** Дозирование экулизумаба: Индукционная доза=600 мг; поддерживающая доза=900 мг

Фиг. 1

Распределение пациентов



* 244/246 включены в анализ по протоколу

(а) 39 субъектов не прошли скрининг, но 46 несоответствий скринингу, из-за нескольких субъектов, не прошедших скрининг более одного раза. (б) Рандомизированные=Подвергнутые лечению; (с) Решение терапевта (N=1), Решение субъекта (N=1); (д) Решение субъекта не продолжать расширение

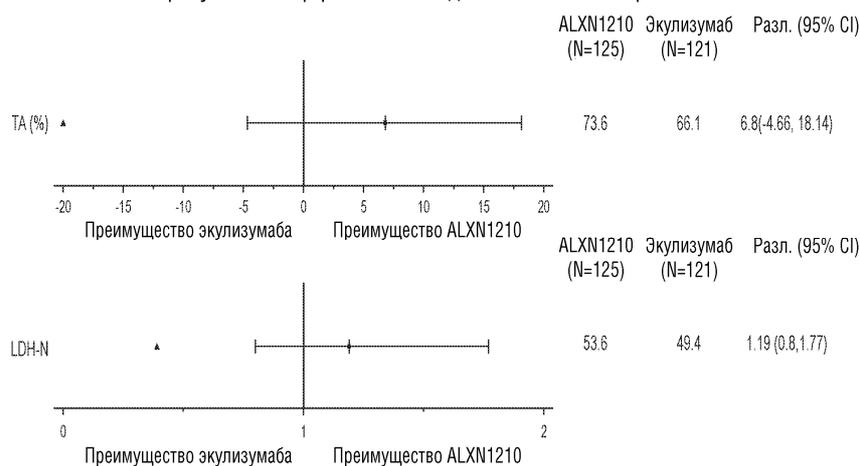
Фиг. 2

Исходные характеристики и демографические данные

Переменная	Статистика	ALXN1210 (N=125)	Экулизумаб (N=121)	Всего (N=246)
Пол	Мужчины	65 (52%)	69 (57%)	134 (54%)
	Женщины	60 (48%)	52 (43%)	112 (46%)
Возраст при инфузии (лет)	Среднее (SD)	44.8 (15.2)	46.2 (16.2)	45.5 (15.7)
Этнич. принадл. (не исп./латиноам.)	N (%)	116 (93%)	102 (84%)	218 (89%)
Раса	Азиаты	72 (58%)	57 (47%)	129 (52%)
	Не японцы	53 (42%)	42 (35%)	95 (39%)
	Японцы	19 (15%)	15 (12%)	34 (14%)
	Европеоиды	43 (34%)	51 (42%)	94 (38%)
	Другие	10 (8%)	13 (11%)	23 (9%)
Масса тела (кг)	Среднее (SD)	68.2 (15.6)	69.2 (14.9)	68.7 (15.2)
Рост (см)	Среднее (SD)	166.3 (9.0)	166.2 (10.7)	166.2 (9.8)
LDH (рандомизированные)	1.5 - <3xULN	18 (14%)	16 (13%)	34 (14%)
	> 3xULN	107 (86%)	105 (87%)	212 (86%)
pRBC (рандомизированные)	0 единиц	23 (18%)	21 (17%)	43 (18%)
	1-14 единиц	79 (63%)	78 (64%)	156 (63%)
	>14 единиц	23 (18%)	22 (18%)	45 (19%)

Фиг. 3

Ключевые результаты эффективности для совместных первичных конечных точек



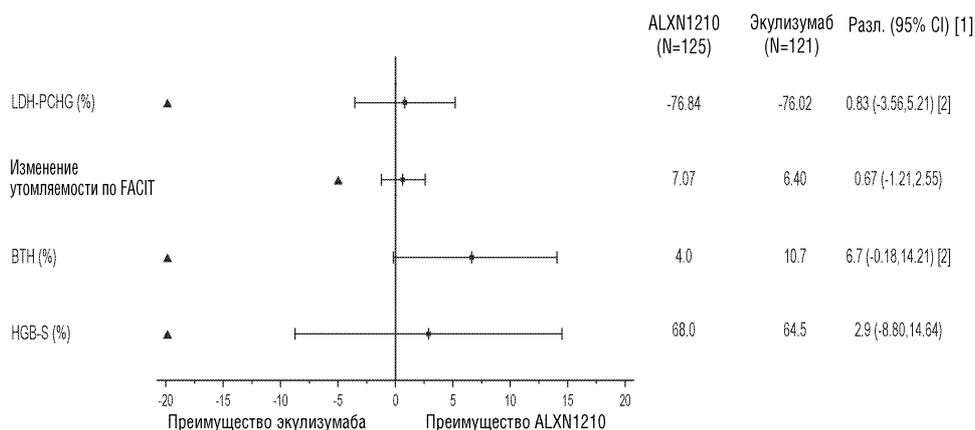
Примечание: CI=Доверительный интервал; Разл. = Различие; TA=Исключение трансфузий; LDH-N=Нормализация LDH.

Примечание: Черным треугольником показан предел не меньшей эффективности.

Примечание: Для конечных точек TA, разл. (95% CI) основаны на оцененных различиях в процентах с 95% CI. Для LDH-N, разл. (95% CI) основаны на отношении шансов. Различие лечения определено для ALXN1210- экулизумаба.

Фиг. 4

Ключевые результаты эффективности для совместных первичных конечных точек



Примечание: CI=Доверительный интервал; Разл. = Различие; LDH-PCNG=Процент изменения LDH; BTN=Резкий гемолиз; HGB-S=Стабилизированный гемоглобин.

Примечание: Черным треугольником показан предел не меньшей эффективности.

[1] Для конечных точек LDH-PCNG, BTN и HGB-S, разл. (95% CI) основаны на оцененных различиях в процентах с 95% CI. Для FACIT-утомляемости, разл. (95% CI) основаны на оцененных различиях в изменении от исходной точки с 95% CI.

[2] Различие лечения определено для ALXN1210-экулизумаба, за исключением LDH-PCNG и BTN, где различие лечения основано на сравнении экулизумаба-ALXN1210.

Фиг. 5

Ключевые результаты эффективности для первичных и вторичных конечных точек

Конечная точка	ALXN1210 (N=125)	Экулизумаб (N=121)	Стат. для сравн. лечения	Эффект лечения	NIM	Заключение(1)
СОВМЕСТНЫЕ ПЕРВИЧНЫЕ						
TA	73.6% (65.9%, 81.3%)	66.1% (57.7%, 74.6%)	Различие в частоте	6.8% (-4.7%, 18.1%)	-20%	Не уступающий
LDH-N	53.6% (45.9%, 61.2%)	49.4% (41.7%, 57.0%)	Отношение шансов	1.19 (0.80, 1.77)	0.39	Не уступающий
КЛЮЧЕВЫЕ ВТОРИЧНЫЕ						
LDH-PCNG	-76.8% (-80.0%, -73.7%) (N=124)	-76.0% (-79.2%, -72.8%) (N=118)	Различие в % изменения от исходной точки	-0.83% (-5.2%, 3.6%)	20%	Не уступающий
FACIT	7.1 (5.6, 8.6) (N=125)	6.4 (4.9, 8.0) (N=119)	Различие в изменении от исходной точки	0.67 (-1.2, 2.6)	-5.0	Не уступающий
BTN	4.0% (0.6%, 7.4%)	10.7% (5.2%, 16.3%)	Различие в частоте	-6.7% (-14.2%, 0.18%)	20%	Не уступающий
HGB-S	68.0% (59.8%, 76.2%)	64.5% (55.9%, 73.0%)	Различие в частоте	2.9% (-8.8%, 14.6%)	-20%	Не уступающий

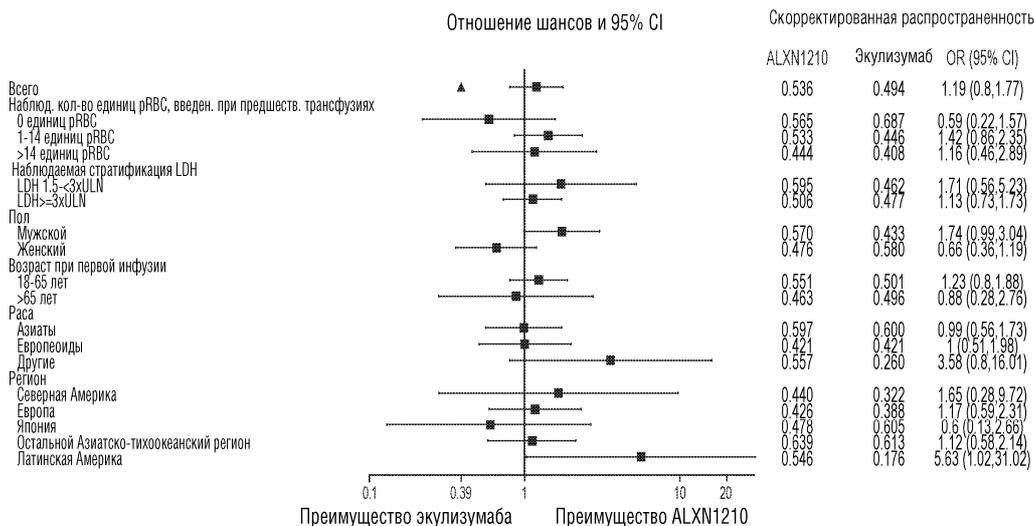
Фиг. 6

Анализ чувствительности для TA

Анализ	Эффект лечения (95%CI)
Полный анализ	6.8% (-4.7%, 18.1%)
По протоколу	7.2% (-4.1%, 18.9%)
Категории рRBC: 0, 1-4, >4-14 и >14 ед.	7.5% (-4.1%, 18.9%)
Независимо от указанного в протоколе руководства	6.9% (-4.6%, 18.1%)
Независимо от факторов рандомизации	7.5% (-4.0%, 18.7%)

Фиг. 7

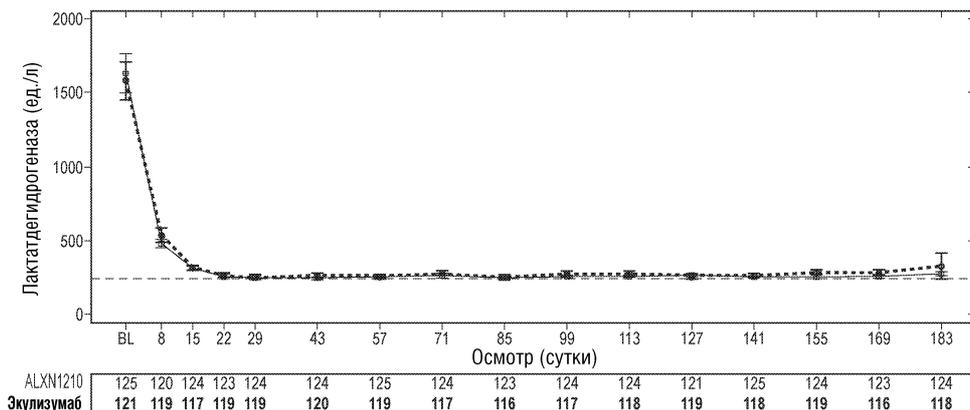
Результаты эффективности для подгрупп LDH-N



Примечания: CI=Доверительный интервал; NE=не поддается оценке; OR=Отношение шансов; LDH-N=Нормализация лактатдегидрогеназы; ULN=верхний предел нормы. ULN для LDH составляет 246 ед./л; Черным треугольником показан предел не меньшей эффективности, и X-ось представлена в логарифмической шкале.

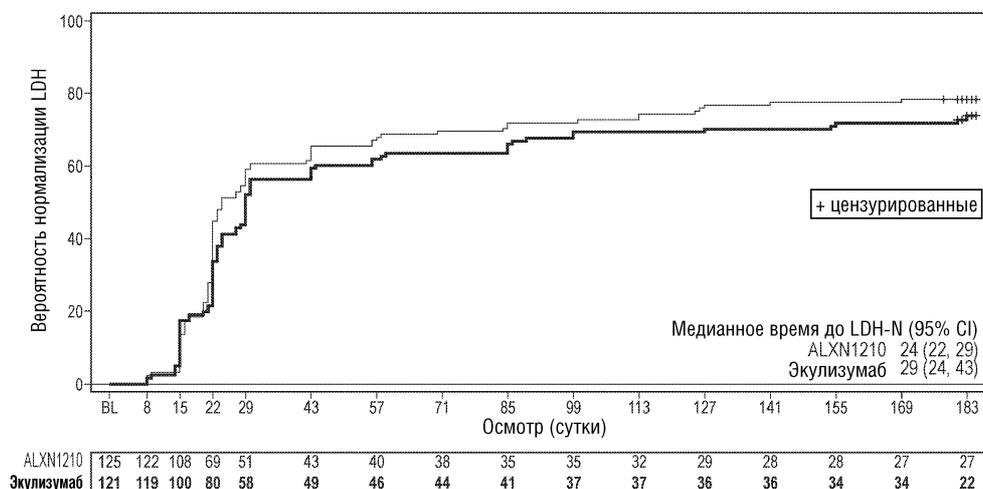
Фиг. 8

Ключевые результаты эффективности: Средний (95% CI) уровень LDH с течением времени



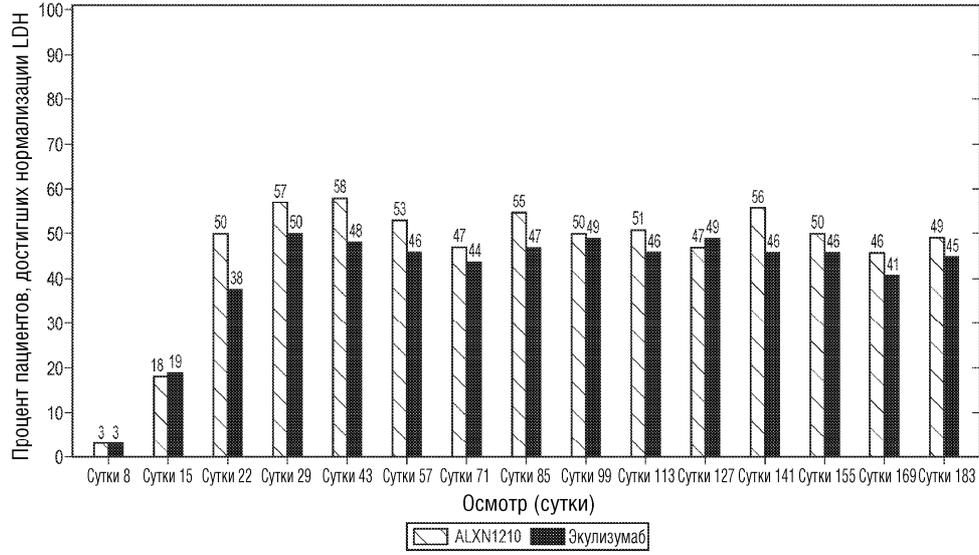
Фиг. 9

Время до достижения первой LDH-N



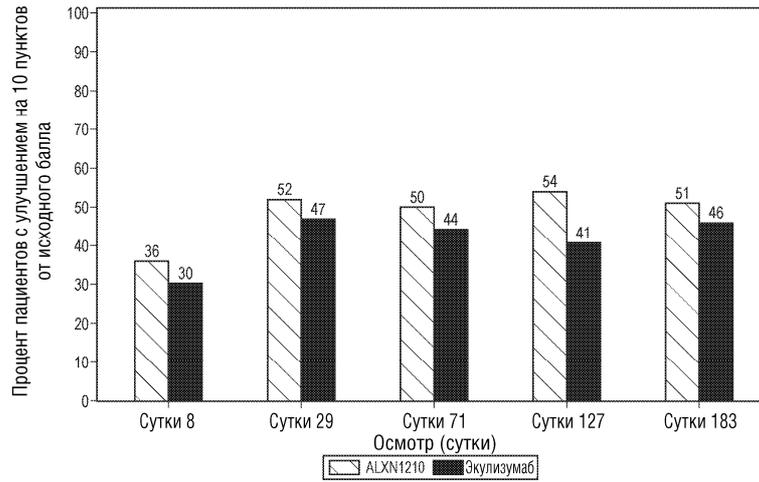
Фиг. 10

LDH-N с течением времени



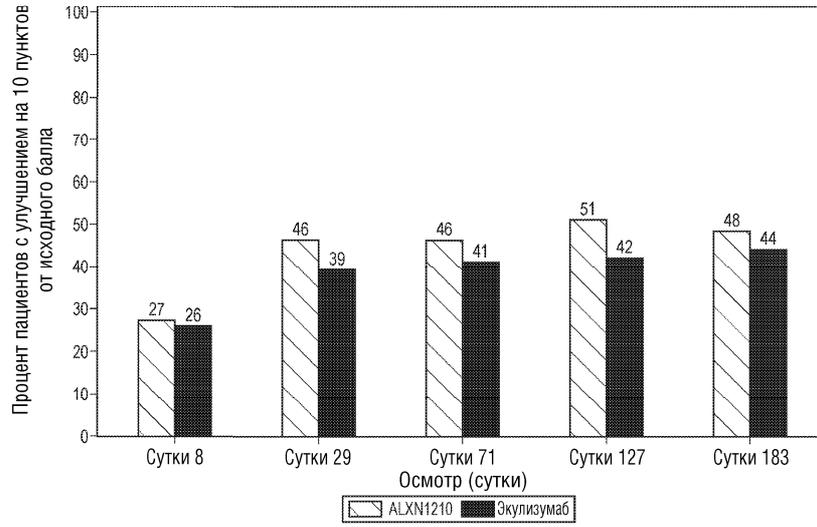
Фиг. 11

Подшкала общего состояния здоровья основного опросника-30 качества жизни Европейской организации по исследованиям и лечению злокачественных опухолей:
 Процент пациентов с улучшением на 10 пунктов от исходного балла, при осмотре (полный набор анализов)



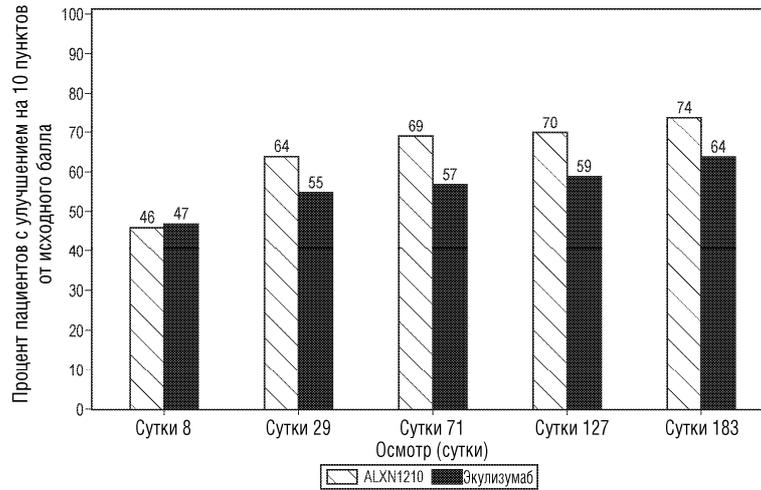
Фиг. 12

Подшкала функционального статуса основного опросника-30 качества жизни Европейской организации по исследованиям и лечению злокачественных опухолей: Процент пациентов с улучшением на 10 пунктов от исходного балла, при осмотре (полный набор анализов)



Фиг. 13

Подшкала утомляемости основного опросника-30 качества жизни Европейской организации по исследованиям и лечению злокачественных опухолей: Процент пациентов с улучшением на 10 пунктов от исходного балла, при осмотре (полный набор анализов)



Фиг. 14

Обзор ключевых результатов безопасности

	ALXN1210 (N=125)		Экулизумаб (N=121)		Всего (N=246)	
	n (%)	E	n (%)	E	n (%)	E
Любое неблагоприятное событие (AE)	110 (88.0)	566	105 (86.8)	556	215 (87.4)	1122
Любое серьезное AE (SAE)	11 (8.8)	15	9 (7.4)	13	20 (8.1)	28
Смерть	0 (0.0)	0	1 (0.8)	1	1 (0.4)	1
AE, приводящие к отмене исследуемого лек. ср-ва	0 (0.0)	0	1 (0.8)	1	1 (0.4)	1
SAE, приводящие к отмене исследуемого лек. ср-ва	0 (0.0)	0	1 (0.8)	1	1 (0.4)	1
AE по связи						
Связанные [a]	51 (40.8)	118	50 (41.3)	117	101 (41.1)	235
Определенно связанные	3 (2.4)	3	7 (5.8)	15	10 (4.1)	18
Вероятно связанные	17 (13.6)	27	22 (18.2)	35	39 (15.9)	62
Возможно связанные	38 (30.4)	88	30 (24.8)	67	68 (27.6)	155
Не связанные	103 (82.4)	448	101 (83.5)	439	204 (82.9)	887
С малой вероятностью связанные	32 (25.6)	78	37 (30.6)	77	69 (28.0)	155
Не связанные	94 (75.2)	370	94 (77.7)	362	188 (76.4)	732
AE по токсичности						
Степени 1	98 (78.4)	379	94 (77.7)	388	192 (78.0)	767
Степени 2	65 (52.0)	149	56 (46.3)	130	121 (49.2)	279
Степени 3	21 (16.8)	33	19 (15.7)	35	40 (16.3)	68
Степени 4	5 (4.0)	5	2 (1.7)	2	7 (2.8)	7
Степени 5	0 (0.0)	0	1 (0.8)	1	1 (0.4)	1
SAE по связи						
Связанные [a]	4 (3.2)	5	1 (0.8)	1	5 (2.0)	6
Определенно связанные	0 (0.0)	0	0 (0.0)	0	0 (0.0)	0
Вероятно связанные	0 (0.0)	0	0 (0.0)	0	0 (0.0)	0
Возможно связанные	4 (3.2)	5	1 (0.8)	1	5 (2.0)	6
Не связанные	7 (5.6)	10	8 (6.6)	12	15 (6.1)	22
С малой вероятностью связанные	2 (1.6)	2	3 (2.5)	3	5 (2.0)	5
Не связанные	5 (4.0)	8	5 (4.1)	9	10 (4.1)	17

Фиг. 15

Наиболее распространенные TEAE ($\geq 5\%$)

Предпочтительное обозначение класса системы органов	ALXN1210 (N=125)		Экулизумаб (N=121)		Всего (N=246)	
	n (%)	E	n (%)	E	n (%)	E
Нарушения желудочно-кишечного тракта						
Тошнота	11 (8.8)	14	10 (8.3)	14	21 (8.5)	28
Диарея	10 (8.0)	12	5 (4.1)	7	15 (6.1)	19
Боль в области живота	7 (5.6)	7	7 (5.8)	7	14 (5.7)	14
Диспепсия	4 (3.2)	6	6 (5.0)	7	10 (4.1)	13
Общие нарушения и нарушения в участке введения						
Пирексия	6 (4.8)	7	13 (10.7)	16	19 (7.7)	23
Инфекции и заражения						
Назофарингит	11 (8.8)	14	18 (14.9)	20	29 (11.8)	34
Инфекция верхних дыхательных путей	13 (10.4)	15	7 (5.8)	7	20 (8.1)	22
Вирусная инфекция верхних дыхательных путей	9 (7.2)	10	10 (8.3)	12	19 (7.7)	22
Нарушения метаболизма и питания						
Гипокалиемия	6 (4.8)	11	6 (5.0)	8	12 (4.9)	19
Нарушения скелетной мускулатуры и соединительной ткани						
Артралгия	8 (6.4)	12	8 (6.6)	9	16 (6.5)	21
Миалгия	7 (5.6)	8	9 (7.4)	12	16 (6.5)	20
Боль в конечностях	9 (7.2)	10	7 (5.8)	8	16 (6.5)	18
Боль в спине	7 (5.6)	9	6 (5.0)	6	13 (5.3)	15
Нарушения нервной системы						
Головная боль	45 (36.0)	70	40 (33.1)	72	85 (34.6)	142
Головокружение	9 (7.2)	9	7 (5.8)	10	16 (6.5)	19
Психиатрические нарушения						
Бессонница	2 (1.6)	2	6 (5.0)	7	8 (3.3)	9
Нарушения дыхат. системы, органов грудной клетки и средостения						
Боль в ротоглотке	8 (6.4)	10	6 (5.0)	6	14 (5.7)	16
Кашель	4 (3.2)	4	8 (6.6)	11	12 (4.9)	15

Фиг. 16

Вызванные лечением серьезные неблагоприятные события

Класс системы органов	ALXN1210 (N=125)		Экулизумаб (N=121)		Всего (N=246)	
	n (%)	E	n (%)	E	n (%)	E
Пациенты с вызванными лечением серьезными неблагоприятными событиями	11 (8.8)	15	9 (7.4)	13	20 (8.1)	28
Нарушения крови и лимфатической системы	4 (3.2)	5	0 (0.0)	0	4 (1.6)	5
Кардиологические нарушения	2 (1.6)	2	0 (0.0)	0	2 (0.8)	2
Нарушения желудочно-кишечного тракта	0 (0.0)	0	2 (1.7)	3	2 (0.8)	3
Общие нарушения и нарушения в участке введения	1 (0.8)	1	2 (1.7)	2	3 (1.2)	3
Инфекции и заражения	2 (1.6)	2	4 (3.3)	5	6 (2.4)	7
Повреждения, отравления и осложнения процедур	1 (0.8)	1	0 (0.0)	0	1 (0.4)	1
Доброкачественные, злокачественные и неуточненные новообразования (включая кисты и полипы)	1 (0.8)	2	2 (1.7)	2	3 (1.2)	4
Нарушения почек и мочевыводящих путей	1 (0.8)	1	1 (0.8)	1	2 (0.8)	2
Нарушения сосудов	1 (0.8)	1	0 (0.0)	0	1 (0.4)	1

Фиг. 17

Представляющие особенный интерес вызванные лечением АЕ

Представляющие особенный интерес АЕ	ALXN1210 (N=125)		Экулизумаб (N=121)		Всего (N=246)	
	n (%)	E	n (%)	E	n (%)	E
Представляющие особенный интерес АЕ						
Менингококковые инфекции	0 (0.0)	0	0 (0.0)	0	0 (0.0)	0
Инфекции Aspergillus	0 (0.0)	0	0 (0.0)	0	0 (0.0)	0
Другие серьезные инфекции	2 (1.6)	2	4 (3.3)	5	6 (2.4)	7
Сепсис	0 (0.0)	0	0 (0.0)	0	0 (0.0)	0
Реакции на инфузию	11 (8.8)	12	10 (8.3)	10	21 (8.5)	22
Серьезные кожные неблагоприятные реакции	0 (0.0)	0	0 (0.0)	0	0 (0.0)	0
Кардиологические нарушения	2 (1.6)	2	0 (0.0)	0	2 (0.8)	2
Ангиоэдема	3 (2.4)	4	0 (0.0)	0	3 (1.2)	4

[а]: Связанные АЕ определяют как АЕ, которые возможно, вероятно или определено связаны с исследуемым лечением. Не связанные АЕ определяют как АЕ, которые с малой вероятностью связаны или не связаны с исследуемым лечением.
 Примечание: Пациенты подсчитывают в каждой связи и категории тяжести, в случае множественных событий.
 Примечание: % = n/N * 100. E=количество событий.
 Примечание: Вызванные лечением АЕ представляют собой АЕ с датой начала на дату первой дозы в исследовании или после нее.
 Примечание: Степень 1=мягкая; степень 2=умеренная; степень 3=тяжелая; степень 4=опасная для жизни; степень 5=летальная.
 Примечание: Токсичность АЕ ранжируют с использованием СТСАЕ версии 4.03 или выше.
 Примечание: АЕ кодируют с использованием MedDRA версии 20.1.

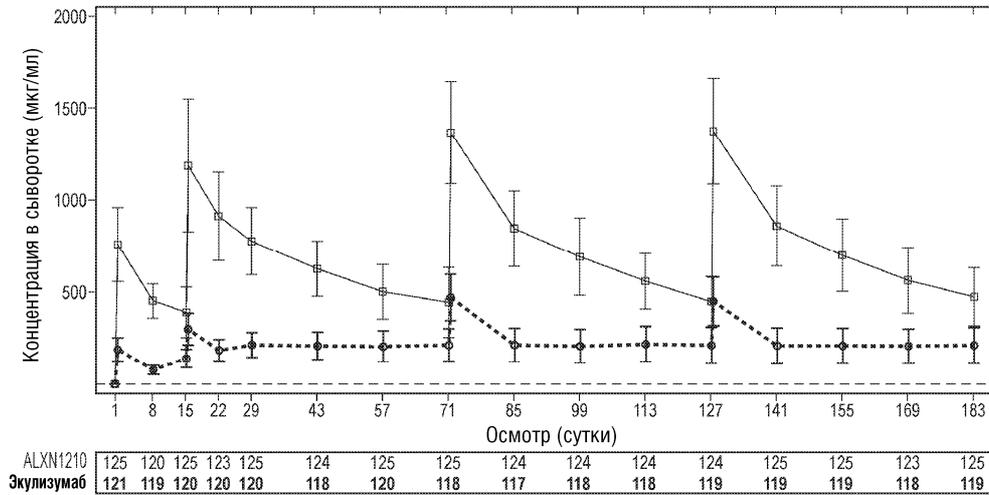
Фиг. 18

Соблюдение режима введения лекарственного средства

Переменная	ALXN1210 (N=125)	Экулизумаб (N=121)
Соблюдение режима введения от суток 1 до суток 183, n (%)		
>=100%	125 (100)	120 (99.2)
>= 90% - < 100%	0 (0.0)	1 (0.8)
>= 80% - < 90%	0 (0.0)	0 (0.0)
>= 70% - < 80%	0 (0.0)	0 (0.0)
>= 60% - < 70%	0 (0.0)	0 (0.0)
>= 50% - < 60%	0 (0.0)	0 (0.0)
>= 40% - < 50%	0 (0.0)	0 (0.0)
>= 30% - < 40%	0 (0.0)	0 (0.0)
>= 20% - < 30%	0 (0.0)	0 (0.0)
>= 10% - < 20%	0 (0.0)	0 (0.0)
>= 0% - < 10%	0 (0.0)	0 (0.0)

Фиг. 19

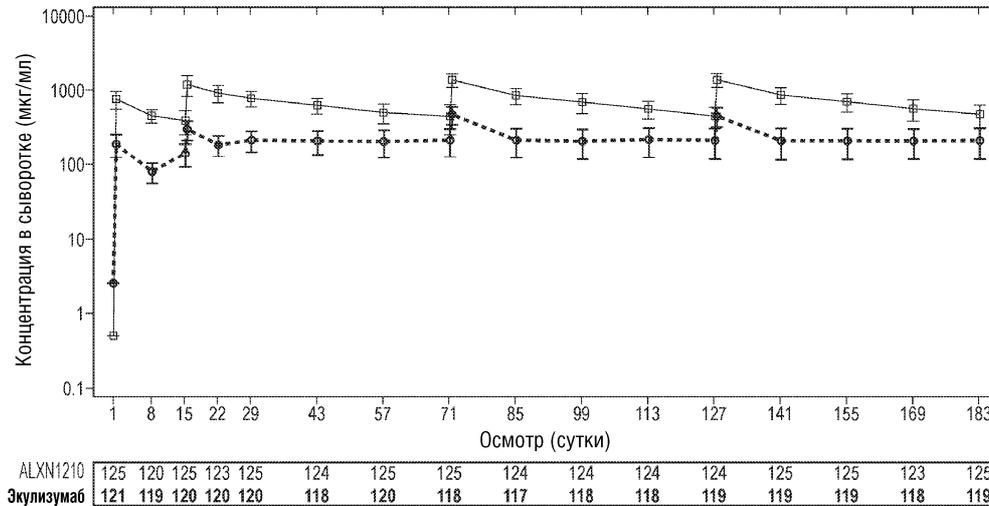
PK средней (SD) концентрации в сыворотке в зависимости от времени используемого для лечения лекарственного средства в линейной шкале



Примечание: Пунктирная горизонтальная линия - нижнее нормальное значение
 Примечание 2: Сутки 8, 22, 29, 43, 57, 85, 99, 113, 141, 155 и 169 представляют любое время для ALXN1210 и перед дозированием для экулизумаба

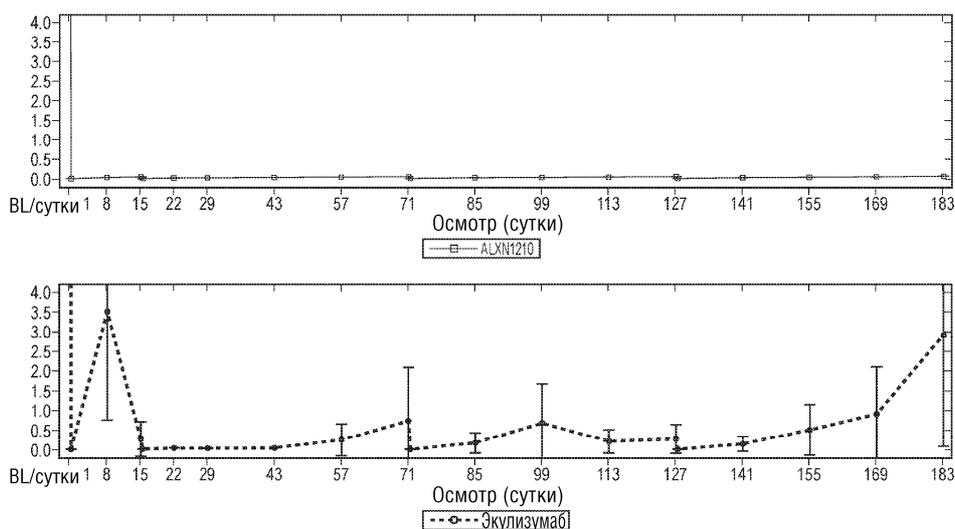
Фиг. 20

PK средней (SD) концентрации в сыворотке в зависимости от времени используемого для лечения лекарственного средства в полулогарифмической шкале



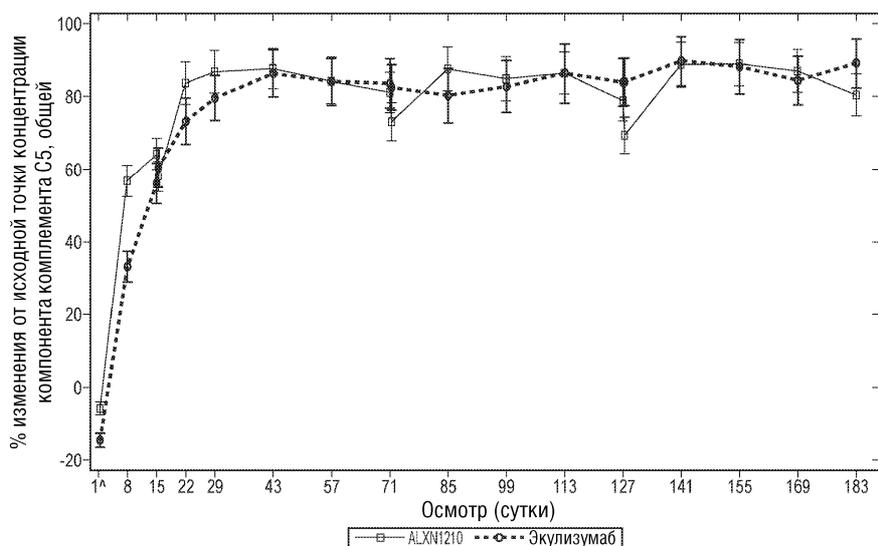
Фиг. 21

PD Среднего (95%CI) свободного C5 в зависимости от времени при лечении



Фиг. 22

Средний ($\pm 95\%$ CI) процент изменения от исходной точки в профиле зависимости от времени общей концентрации сывороточного C5 (полный набор анализов)



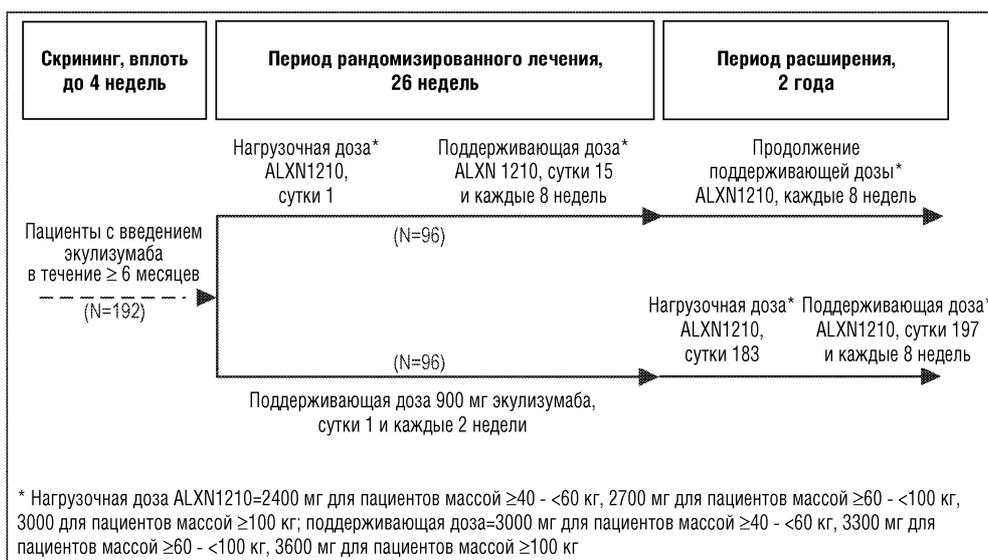
Фиг. 23

Схема дизайна исследования для клинического протокола ALXN1210-aHUS-311



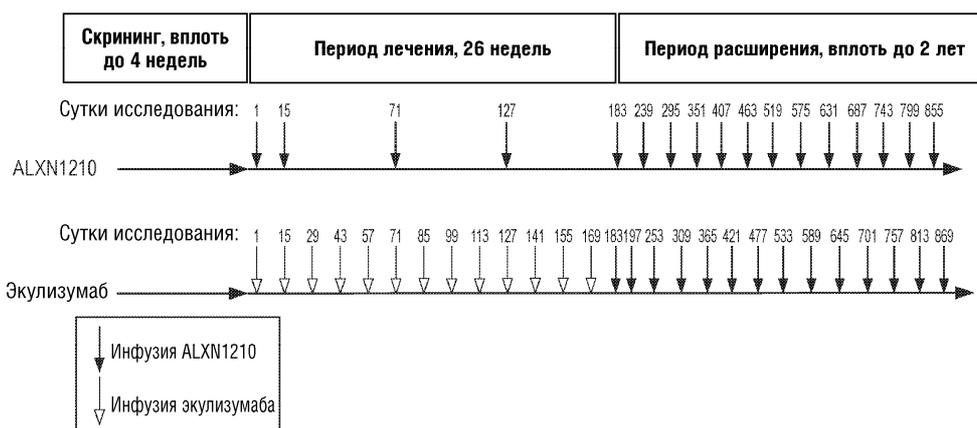
Фиг. 24

Схема дизайна исследования для клинического протокола ALXN1210-PNH-302



Фиг. 25

Схема дозирования



Фиг. 26

Распределение пациентов



* 186/195 включены в анализ по протоколу

(a) 1210 (N=1), экулизумаб (N=1)

(b) 1210 (1 отмена субъектом), Еси (1 отмена субъектом, 1 случай отсутствия эффективности, 1 беременность)

Фиг. 27

Исходные характеристики и демографические данные

Переменная	Статистика	ALXN1210 (N=97)	Экулизумаб (N=98)	Всего (N=195)
Пол	Мужчины	50 (52%)	48 (49%)	98 (50%)
	Женщины	47 (48%)	50 (51%)	97 (50%)
Возраст при инфузии (лет)	Среднее (SD)	46.6 (14.4)	48.8 (14.0)	47.7 (14.2)
Раса	Европеиды	50 (52%)	61 (62%)	111 (57%)
	Азиаты	24 (25%)	19 (19%)	43 (22%)
	Не японцы	19 (20%)	12 (12%)	31 (16%)
	Японцы	5 (5%)	7 (7%)	12 (6%)
	Другие	24 (24%)	18 (18%)	42 (21%)
Масса тела (кг)	Среднее (SD)	72.4 (16.8)	73.4 (14.6)	72.9 (15.7)
Рост (см)	Среднее (SD)	168.3 (10.1)	168.8 (9.9)	168.5 (10.0)
pRBC Нх при рандомизации	Да	12 (12%)	12 (12%)	24 (12%)
	Нет	85 (88%)	86 (88%)	171 (88%)

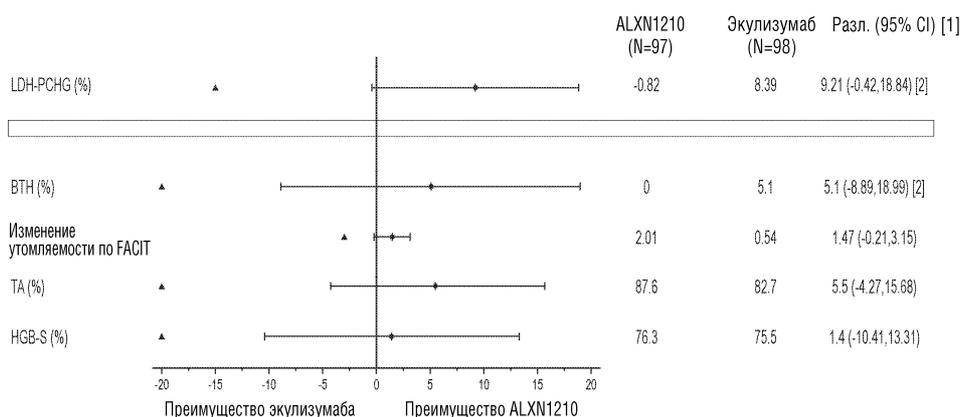
Фиг. 28

Исходные характеристики заболевания

Переменная	Статистика	ALXN1210 (N=97)	Экулизумаб (N=98)	Всего (N=195)
Возраст при постановке диагноза PNH	Среднее (SD)	34.1 (14.4)	36.8 (14.1)	35.5 (14.3)
Возраст при 1 ^й инфузии экулизумаба	Среднее (SD)	40.7 (14.3)	43.2 (13.9)	42.0 (14.1)
Лет от постановки диагноза PNH до согласия	Среднее (SD)	12.4 (8.4)	11.9 (9.4)	12.2 (8.9)
LDH (ед./л) в исходной точке	Среднее (SD)	228.0 (48.7)	235.2 (49.7)	231.6 (49.2)
Способ диагностики PNH	Проточная цитометрия	78 (80%)	75 (77%)	153 (79%)
	Тест Хема	9 (9%)	10 (10%)	18 (10%)
	Сахарозный тест на гемолиз	0 (0%)	1 (1%)	1 (0.5%)
	Другой	10 (10%)	12 (12%)	24 (11%)
Размер клона PNH	RBC типа II	14.9 (19.6)	16.3 (23.6)	15.6 (21.6)
	RBC типа III	44.6 (30.5)	43.5 (29.7)	44.0 (30.0)
	Всего RBC	60.6 (32.5)	59.5 (31.4)	60.1 (31.9)
	Гранулоциты	82.6 (23.6)	84.0 (21.4)	83.3 (22.5)
	Моноциты	85.6 (20.4)	86.1 (19.7)	85.9 (20.0)

Фиг. 29

Ключевые результаты эффективности для первичных и ключевых вторичных конечных точек



Различие; ТА - Исключение трансфузий; LDH-PCHG=Процент изменения LDH; ВТН=Резкий гемолиз; HGB-S=Стабилизированный гемоглобин.

Примечание: Черным треугольником показан предел не меньшей эффективности.

[1] Для конечных точек ТА, LDH-PCHG, ВТН и HGB-S, разл. (95% CI) основаны на оцененных различиях в процентах с 95% CI.

Для FACIT-утомляемости, разл. (95% CI) основаны на оцененных различиях в изменении от исходной точки с 95% CI.

[2] Различие лечения определено для ALXN1210-экулизумаба, за исключением LDH-PCHG и ВТН, где различие лечения основано на сравнении экулизумаба-ALXN1210.

Фиг. 30

Ключевые результаты эффективности для первичных и ключевых вторичных конечных точек

Конечная точка	ALXN1210 (N=97)	Экулизумаб (N=98)	Стат. для сравн. лечения	Эффект лечения	NIM	Заключение(1)
ПЕРВИЧНЫЕ						
LDH-PCHG	-0.82% (-7.8%, 6.1%)	8.4% (1.5%, 15.3%)	Различие в % изменения от исходной точки	-9.2% (-18.8%, 0.42%)	15%	Не уступающий
КЛЮЧЕВЫЕ ВТОРИЧНЫЕ						
ВТН	0% (0%, 3.7%)	5.1% (1.7%, 11.5%)	Различие в частоте	-5.1% (-19.0, 8.9%)	20%	Не уступающий
FACIT	2.0 (0.6, 3.4)	0.54 (-0.8, 1.9)	Различие в изменении от исходной точки	1.5 (-0.2, 3.2)	-3.0	Не уступающий
ТА	87.6% (81.1%, 94.2%)	82.7% (75.2%, 90.2%)	Различие в частоте	5.5% (-4.3%, 15.7%)	-20%	Не уступающий
HGB-S	76.3% (67.8%, 84.8%)	75.5% (67.0%, 84.0%)	Различие в частоте	1.4% (-10.4%, 13.3%)	-20%	Не уступающий

(1) Заключение о статистически значимой не уступающей эффективности присутствует, когда NIM больше/меньше, по сравнению с нижней/верхней границей 95% CI, обозначенной **полужирным** шрифтом

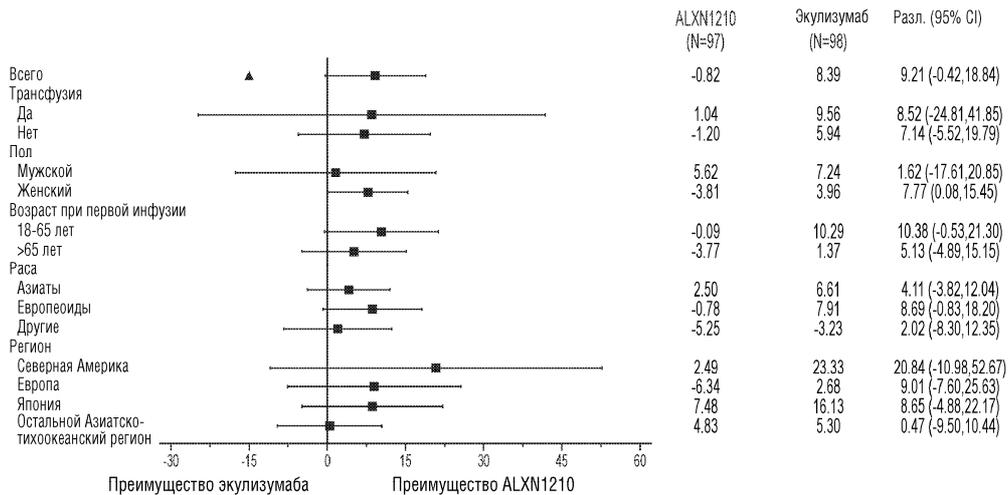
Фиг. 31

Анализ чувствительности для LDG-PCHG

Анализ	Эффект лечения (95%CI)
Полный анализ	-9.2 (-18.8%, 0.42%)
По протоколу	-9.6 (-20.2%, 1.06%)
Независимо от факторов рандомизации	-8.7 (-18.5%, 1.12%)
Коррекция на предположение об отсутствующем паттерне	Не выполнена из-за низкой частоты отсева (2%)

Фиг. 32

Результаты эффективности для подгрупп LDG-PCHG

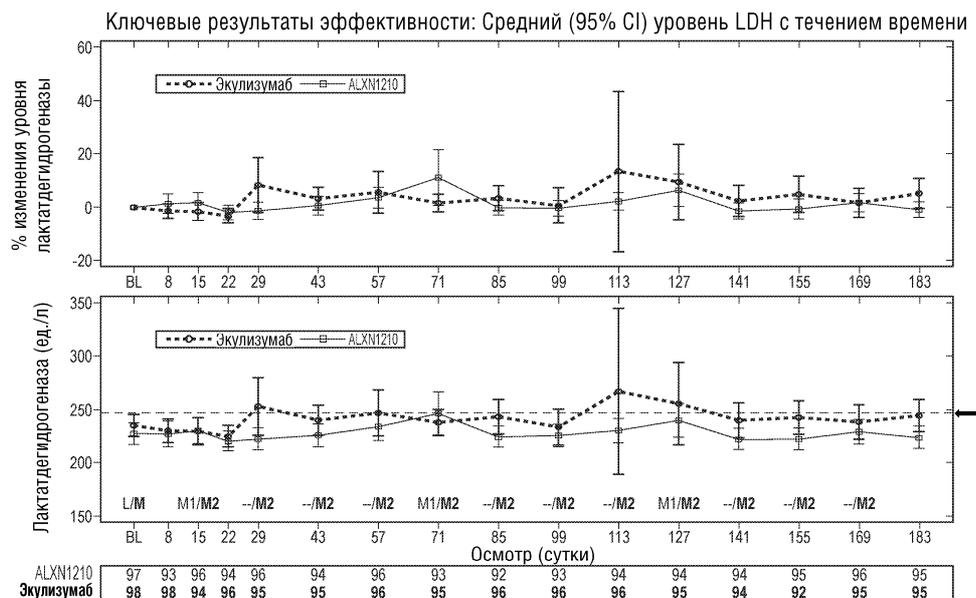


Примечание: CI=Доверительный интервал; Разл. = Различие.

Примечание: Черным треугольником показан предел не меньшей эффективности.

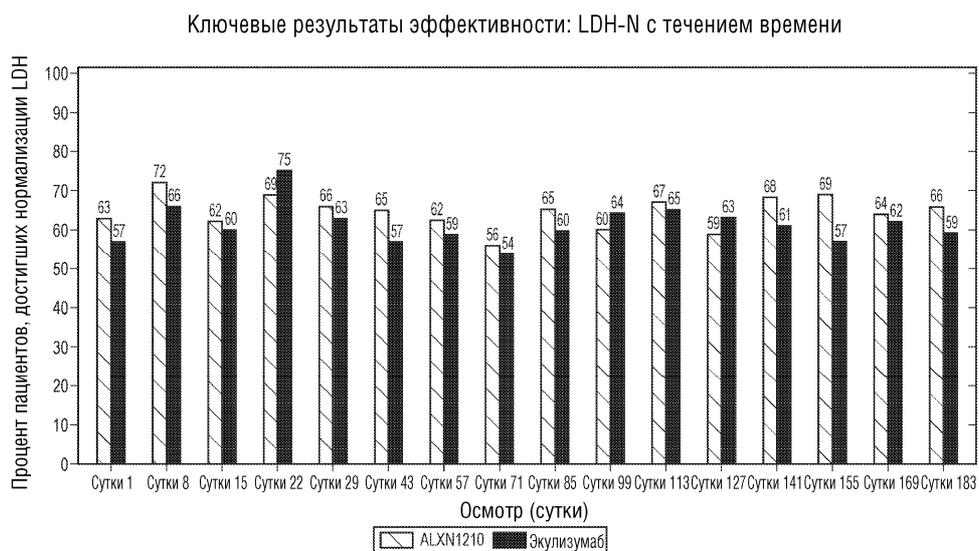
Примечание: Различие лечения определено для экулизумаба-ALXN1210.

Фиг. 33



Примечание: BL=Исходная точка, M1=Поддерживающая доза для 1210, L=Нагрузочная доза для 1210, M2=Поддерживающая доза для экулизумаба
 Примечание: Исходную точку определяют как среднее для всех доступных оценок из центральной лаборатории до первой дозы исследуемого лекарственного средства. Точечная пунктирная линия представляет верхний предел нормы 246 (см. стрелку).

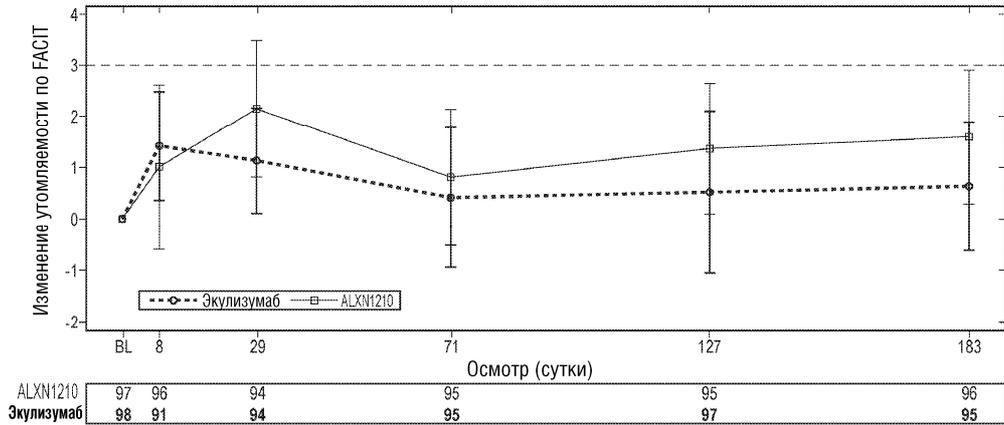
Фиг. 34



Примечание: ULN=верхний предел нормы. ULN для LDH составляет 246 ед./л.
 Примечание: Нормализацию LDH определяют как долю пациентов, достигших уровня LDH, меньшего или равного 1xULN.

Фиг. 35

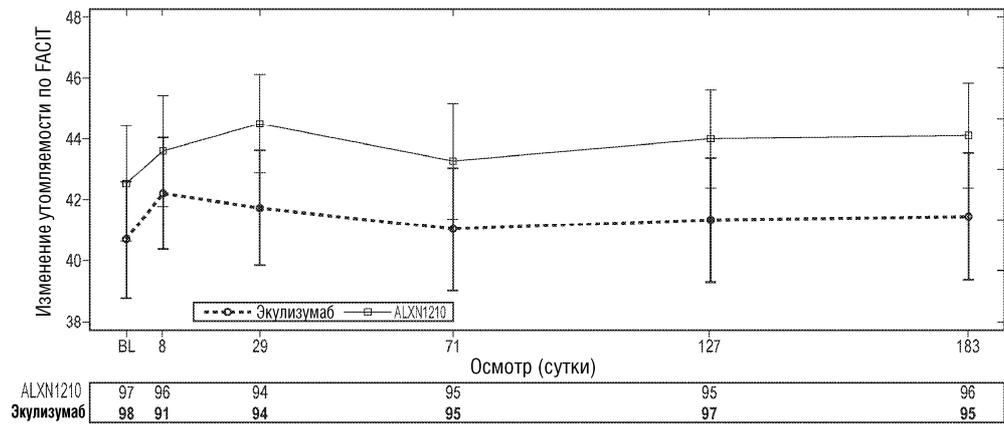
Ключевые результаты эффективности: Среднее (95% CI) изменение, по сравнению с исходной, утомляемости по FACIT с течением времени



Примечание: BL=Исходная точка
 Примечание: Балл FACIT лежит в диапазоне от 0 до 52, где более высокий балл указывает на меньшую утомляемость.
 Примечание: Исходную точку определяют как значение последней не отсутствующей оценки до первой дозы исследуемого лекарственного средства

Фиг. 36

Ключевые результаты эффективности: Среднее (95% CI) изменение, по сравнению с исходной, утомляемости по FACIT с течением времени



Примечание: BL=Исходная точка
 Примечание: Балл FACIT лежит в диапазоне от 0 до 52, где более высокий балл указывает на меньшую утомляемость.
 Примечание: Исходную точку определяют как значение последней не отсутствующей оценки до первой дозы исследуемого лекарственного средства

Фиг. 37

Обзор ключевых результатов безопасности

	ALXN1210 (N=97)		Экулизумаб (N=98)		Всего (N=195)	
	n (%)	E	n (%)	E	n (%)	E
Любое неблагоприятное событие (AE)	85 (87.6)	366	86 (87.8)	366	171 (87.7)	732
Любое серьезное AE (SAE)	4 (4.1)	7	8 (8.2)	8	12 (6.2)	15
Смерть	0 (0.0)	0	0 (0.0)	0	0 (0.0)	0
AE, приводящие к отмене исследуемого лек. ср-ва	0 (0.0)	0	0 (0.0)	0	0 (0.0)	0
SAE, приводящие к отмене исследуемого лек. ср-ва	0 (0.0)	0	0 (0.0)	0	0 (0.0)	0
AE по связи						
Связанные [а]	24 (24.7)	61	14 (14.3)	31	38 (19.5)	92
Определенно связанные	3 (3.1)	3	0 (0.0)	0	3 (1.5)	3
Вероятно связанные	9 (9.3)	16	1 (1.0)	1	10 (5.1)	17
Возможно связанные	21 (21.6)	42	13 (13.3)	30	34 (17.4)	72
Не связанные	82 (84.5)	305	86 (87.8)	335	168 (86.2)	640
С малой вероятностью связанные	16 (16.5)	37	19 (19.4)	35	35 (17.9)	72
Не связанные	80 (82.5)	268	82 (83.7)	300	162 (83.1)	568
AE по токсичности						
Степени 1	74 (76.3)	270	75 (76.5)	256	149 (76.4)	528
Степени 2	52 (53.6)	79	50 (51.0)	88	102 (52.3)	167
Степени 3	7 (7.2)	11	14 (14.3)	22	21 (10.8)	33
Степени 4	2 (2.1)	4	0 (0.0)	0	2 (1.0)	4
Степени 5	0 (0.0)	0	0 (0.0)	0	0 (0.0)	0
SAE по связи						
Связанные [а]	1 (1.0)	3	1 (1.0)	1	2 (1.0)	4
Определенно связанные	0 (0.0)	0	0 (0.0)	0	0 (0.0)	0
Вероятно связанные	0 (0.0)	0	0 (0.0)	0	0 (0.0)	0
Возможно связанные	1 (1.0)	3	1 (1.0)	1	2 (1.0)	4
Не связанные	3 (3.1)	4	7 (7.1)	7	10 (5.1)	11
С малой вероятностью связанные	1 (1.0)	1	1 (1.0)	1	2 (1.0)	2
Не связанные	2 (2.1)	3	6 (6.1)	6	8 (4.1)	9

Фиг. 38

Вызванные лечением серьезные неблагоприятные события (TESAE)

Предпочтительное обозначение класса системы органов	ALXN1210 (N=97)		Экулизумаб (N=98)		Всего (N=195)	
	n (%)	E	n (%)	E	n (%)	E
Пациенты с вызванными лечением серьезн. неблагоприят. событ.	4 (4.1)	7	8 (8.2)	8	12 (6.2)	15
Нарушения крови и лимфатической системы	0 (0.0)	0	2 (2.0)	2	2 (1.0)	2
Гемолиз	0 (0.0)	0	2 (2.0)	2	2 (1.0)	2
Кардиологические нарушения	0 (0.0)	0	1 (1.0)	1	1 (0.5)	1
Пальпитации	0 (0.0)	0	1 (1.0)	1	1 (0.5)	1
Нарушения желудочно-кишечного тракта	1 (1.0)	2	0 (0.0)	0	1 (0.5)	2
Колит	1 (1.0)	2	0 (0.0)	0	1 (0.5)	2
Общие нарушения и нарушения в участке введения	1 (1.0)	1	3 (3.1)	3	4 (2.1)	4
Пирексия	0 (0.0)	0	3 (3.1)	3	3 (1.5)	3
Общие нарушения и нарушения в участке введения	1 (1.0)	1	0 (0.0)	0	1 (0.5)	1
Гипертермия	1 (1.0)	1	0 (0.0)	0	1 (0.5)	1
Нарушения со стороны печени и желчевыводящих путей	0 (0.0)	0	1 (1.0)	1	1 (0.5)	1
Холелитиаз	0 (0.0)	0	1 (1.0)	1	1 (0.5)	1
Инфекции и заражения	2 (2.1)	2	1 (1.0)	1	3 (1.5)	3
Грипп	1 (1.0)	1	0 (0.0)	0	1 (0.5)	1
Инфекция нижних дыхательных путей	1 (1.0)	1	0 (0.0)	0	1 (0.5)	1
Острый пиелонефрит	0 (0.0)	0	1 (1.0)	1	1 (0.5)	1
Нарушения нервной системы	1 (1.0)	1	0 (0.0)	0	1 (0.5)	1
Эпилепсия	1 (1.0)	1	0 (0.0)	0	1 (0.5)	1
Нарушения дыхат. системы, органов грудной клетки и средостения	1 (1.0)	1	0 (0.0)	0	1 (0.5)	1
Дыхательная недостаточность	1 (1.0)	1	0 (0.0)	0	1 (0.5)	1

Фиг. 39

Наиболее распространенные вызванные лечением неблагоприятные события (TEAE) ($\geq 5\%$)

Предпочтительное обозначение класса системы органов	ALXN1210 (N=97)		Экулизумаб (N=98)		Всего (N=195)	
	n (%)	E	n (%)	E	n (%)	E
Нарушения крови и лимфатической системы						
Анемия	6 (6.2)	7	3 (3.1)	4	9 (4.6)	11
Нарушения желудочно-кишечного тракта						
Тошнота	8 (8.2)	9	9 (9.2)	9	17 (8.7)	18
Диарея	9 (9.3)	10	7 (7.1)	7	16 (8.2)	17
Боль в области живота	6 (6.2)	9	9 (9.2)	9	15 (7.7)	18
Запор	7 (7.2)	7	5 (5.1)	6	12 (6.2)	13
Рвота	6 (6.2)	6	4 (4.1)	4	10 (5.1)	10
Общие нарушения и нарушения в участке введения						
Гриппоподобное заболевание	7 (7.2)	8	8 (8.2)	10	15 (7.7)	18
Пирексия	9 (9.3)	11	5 (5.1)	7	14 (7.2)	18
Боль в груди	3 (3.1)	5	9 (9.2)	12	12 (6.2)	17
Утомляемость	6 (6.2)	8	6 (6.1)	8	12 (6.2)	16
Инфекции и заражения						
Инфекция верхних дыхательных путей	21 (21.6)	26	20 (20.4)	21	41 (21.0)	47
Ринит	18 (18.6)	22	10 (10.2)	13	28 (14.4)	35
Нарушения скелетной мускулатуры и соединительной ткани	5 (5.2)	7	4 (4.1)	5	9 (4.6)	12
Боль в конечностях	5 (5.2)	5	4 (4.1)	6	9 (4.6)	11
Мышечно-скелетная боль	2 (2.1)	2	5 (5.1)	5	7 (3.6)	7
Нарушения нервной системы						
Головная боль	26 (26.8)	31	17 (17.3)	26	43 (22.1)	57
Головокружение	3 (3.1)	3	7 (7.1)	8	10 (5.1)	11
Нарушения дыхат. системы, органов грудной клетки и средостения						
Кашель	5 (5.2)	5	10 (10.2)	11	15 (7.7)	16
Боль в ротоглотке	4 (4.1)	4	9 (9.2)	9	13 (6.7)	13
Диспноэ	0 (0.0)	0	6 (6.1)	8	6 (3.1)	8

Фиг. 40

Инфекции верхних дыхательных путей (URTI), как определено посредством стандартного опросника MedDRA (SMQ)

Предпочтительное обозначение избранной категории	ALXN1210 (N=97)		Экулизумаб (N=98)		Всего (N=195)	
	E	n (%)	E	n (%)	E	n (%)
URTI	64	43 (44.3)	50	43 (43.9)	114	86 (44.1)
Предпочтительное обозначение избранной категории	26	21 (21.6)	21	20 (20.4)	47	41 (21.0)
Назофарингит	22	18 (18.6)	13	10 (10.2)	35	28 (14.4)
Инфекция верхних дыхательных путей	4	4 (4.1)	9	9 (9.2)	13	13 (6.7)
Боль в ротоглотке	7	5 (5.2)	5	4 (4.1)	12	9 (4.6)
Ринит	2	2 (2.1)	1	1 (1.0)	3	3 (1.5)
Инфекция дыхательных путей	0	0 (0.0)	1	1 (1.0)	1	1 (0.5)
Ринорея	0	0 (0.0)	1	1 (1.0)	1	1 (0.5)
Вирусная инфекция верхних дыхательных путей	3	1 (1.0)	0	0 (0.0)	3	1 (0.5)

Примечание: % = n/N*100. E=общее количество событий.

Примечание: Вызванные лечением АЕ представляют собой АЕ с началом на сутки первой дозы в исследовании или после них.

Примечание: Если пациент имеет более одного события для конкретного РТ, его/ее подсчитывают только один раз для этого РТ.

Примечание: АЕ кодируют с использованием MedDRA версии 20.1.

Фиг. 41

Представляющие особенный интерес вызванные лечением АЕ (TEAESI)

Представляющие особенный интерес АЕ	ALXN1210 (N=97)		Экулизумаб (N=98)		Всего (N=195)	
	n (%)	E	n (%)	E	n (%)	E
Представляющие особенный интерес АЕ	0 (0.0)	0	0 (0.0)	0	0 (0.0)	0
Менингококковые инфекции	0 (0.0)	0	0 (0.0)	0	0 (0.0)	0
Инфекции Aspergillus	2 (2.1)	2	1 (1.0)	1	3 (1.5)	3
Другие серьезные инфекции	0 (0.0)	0	0 (0.0)	0	0 (0.0)	0
Сепсис	8 (8.2)	10	3 (3.1)	3	11 (5.6)	13
Реакции на инфузию	0 (0.0)	0	0 (0.0)	0	0 (0.0)	0
Серьезные кожные неблагоприятные реакции	0 (0.0)	0	1 (1.0)	1	1 (0.5)	1
Кардиологические нарушения	1 (1.0)	1	0 (0.0)	0	1 (0.5)	1
Ангиоэдема	0 (0.0)	0	0 (0.0)	0	0 (0.0)	0

Фиг. 42

Соблюдение режима введения лекарственного средства

Переменная	ALXN1210 (N=97)	Экулизумаб (N=98)
Соблюдение режима введения от суток 1 до суток 183, n (%)		
>=100%	97 (100)	98 (100)
>= 90% - < 100%	0 (0.0)	0 (0.0)
>= 80% - < 90%	0 (0.0)	0 (0.0)
>= 70% - < 80%	0 (0.0)	0 (0.0)
>= 60% - < 70%	0 (0.0)	0 (0.0)
>= 50% - < 60%	0 (0.0)	0 (0.0)
>= 40% - < 50%	0 (0.0)	0 (0.0)
>= 30% - < 40%	0 (0.0)	0 (0.0)
>= 20% - < 30%	0 (0.0)	0 (0.0)
>= 10% - < 20%	0 (0.0)	0 (0.0)
>= 0% - < 10%	0 (0.0)	0 (0.0)

Примечание: Проценты основаны на общем количестве пациентов в каждой группе.

Примечание: Длительность исследования=дата завершения периода рандомизированного лечения/прекращения - дата информированного согласия +1.

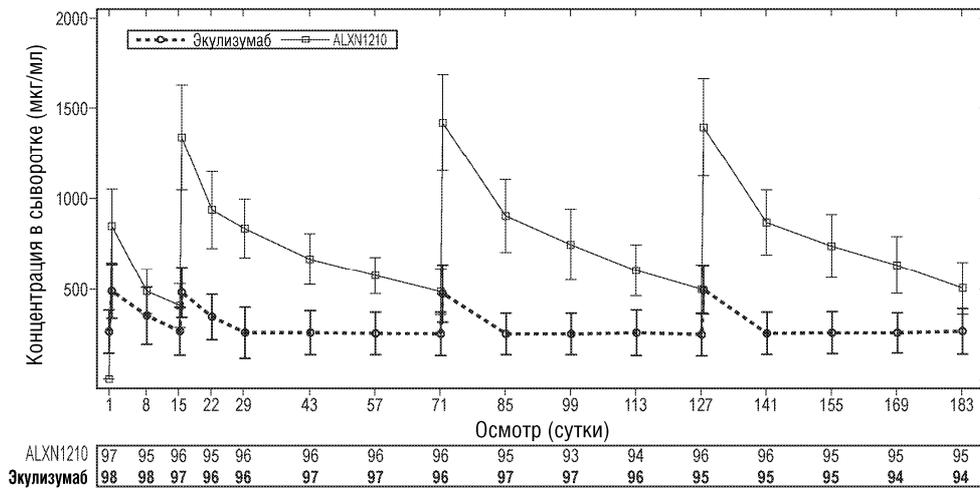
Примечание: Длительность лечения=дата последней инфузии из периода рандомизированного лечения - дата первой инфузии исследуемого лекарственного средства +1.

Примечание: Процент соблюдения режима введения лекарственного средства=общее количество инфузий, взятое от суток 1 до окончания периода рандомизированного лечения (исключая инфузию на сутки 183) / общее количество ожидаемых инфузий до окончания периода рандомизированного лечения (исключая инфузию на сутки 183)

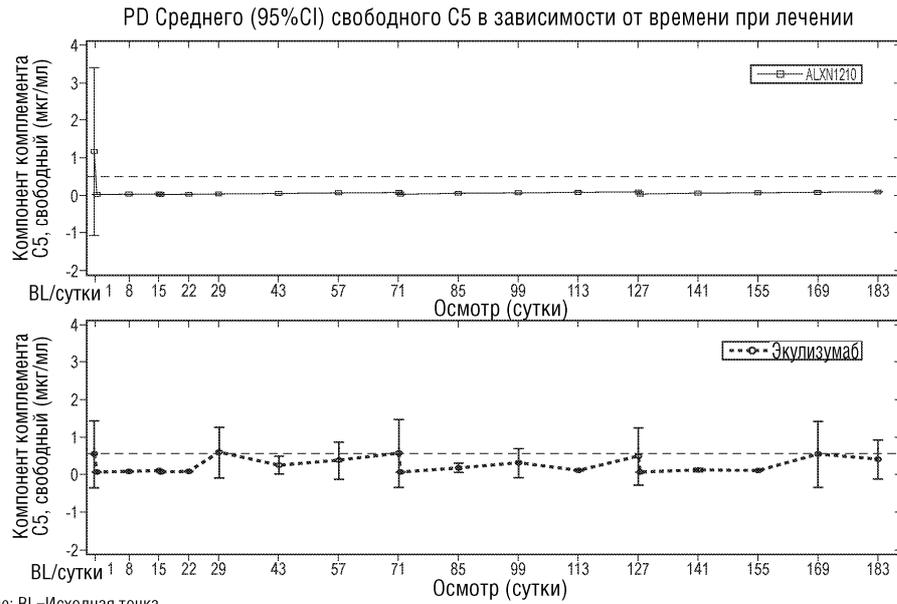
[1] Следует отметить, что дозирование на сутки 183 представляет собой начало периода расширения и не включено в эти расчеты.

Фиг. 43

PK средней (SD) концентрации в сыворотке в зависимости от времени для лечения в линейной шкале



Фиг. 44



Примечание: VL=Исходная точка

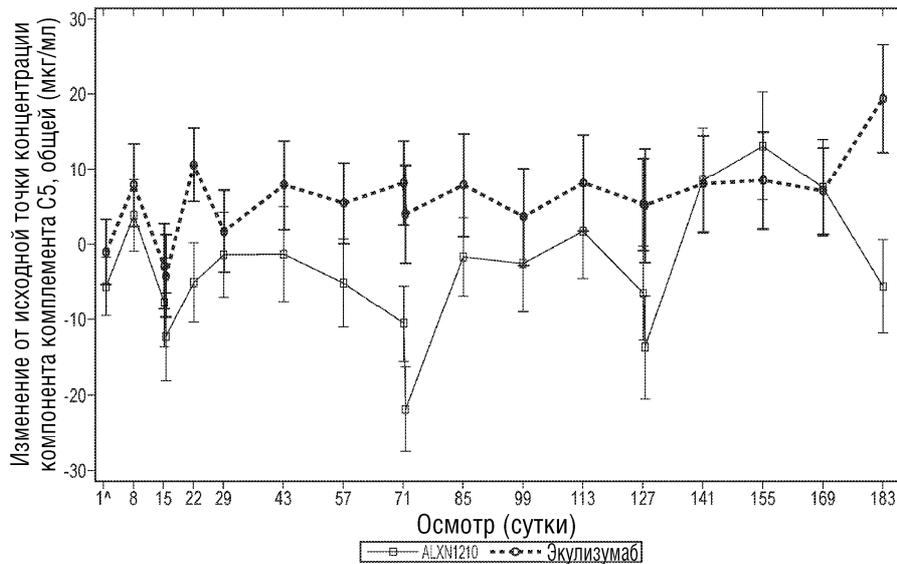
Примечание: Исходную точку определяют как последнее не отсутствующее значение до первой дозы исследуемого лекарств. средства.

Примечание: Сутки 29, 43, 57, 85, 99, 113, 141, 155 и 169 представляют любое время для ALXN1210.

Примечание: Пунктирные горизонтальные линии показывают концентрацию сывороточного свободного С5 0,5 мкг/мл

Фиг. 45

Среднее (95% CI) изменение от исходной точки в профиле зависимости от времени общей концентрации сывороточного С5 (полный набор анализов)



Фиг. 46

