



(12) 发明专利申请

(10) 申请公布号 CN 115942940 A

(43) 申请公布日 2023.04.07

(21) 申请号 202180044790.1

(22) 申请日 2021.06.22

(30) 优先权数据

63/042,390 2020.06.22 US

(85) PCT国际申请进入国家阶段日

2022.12.22

(86) PCT国际申请的申请数据

PCT/US2021/038445 2021.06.22

(87) PCT国际申请的公布数据

W02021/262695 EN 2021.12.30

(71) 申请人 建新公司

地址 美国马萨诸塞州

(72) 发明人 梅柏松 S·安德森 俞旗峰

P·达斯玛哈帕特拉

(74) 专利代理机构 北京坤瑞律师事务所 11494

专利代理师 封新琴

(51) Int.Cl.

A61K 31/7088 (2006.01)

权利要求书2页 说明书17页

序列表1页 附图6页

(54) 发明名称

治疗血友病的方法及组合物

(57) 摘要

本发明提供使用双链寡核苷酸化合物作为改善A型血友病与B型血友病患者的生活质量与关节功能的新颖疗法。

1. 一种用于改善血友病患者关节功能的方法,其包含以皮下方式施用给有需求的血友病患者菲图司兰(fitusiran),任选地其中该患者为具有或不具有抑制因子的A型或B型血友病患者。

2. 根据权利要求1的方法,其中该施用减少行走难度或增加活动性。

3. 一种改善血友病患者关节症状的方法,其包含以皮下方式施用给有需求的血友病患者菲图司兰,其中该关节症状选自关节肿胀、运动疼痛、及关节疼痛,且任选地其中该患者为具有或不具有抑制因子的A型或B型血友病患者。

4. 一种改善血友病患者的患者自述结果(patient-reported outcome,PRO)的方法,其包含以皮下方式施用给有需求的血友病患者菲图司兰,任选地其中该患者为具有或不具有抑制因子的A型或B型血友病患者,且任选地其中PRO在一个或多个生活质量范畴中经改善。

5. 一种改善血友病患者生活质量(QoL)的方法,其包含以皮下方式施用给有需求的血友病患者菲图司兰,其中QoL在一个或多个QoL范畴中经改善,且任选地其中该患者为具有或不具有抑制因子的A型或B型血友病患者。

6. 根据权利要求1至5中任一项的方法,其中菲图司兰以每剂40至90毫克施用。

7. 根据权利要求4或5的方法,其中该一个或多个QoL范畴为QoL问卷中的范畴,任选地其中该QoL问卷为成人血友病生活质量问卷(Haem-A-QoL)。

8. 根据权利要求7的方法,其中该施用造成临床上有意义的改善,其通过在问卷的总评分、运动与休闲范畴评分、及身体健康范畴评分的一或多个者中7或更多个单位(任选地8或更多个、9或更多个、或10或更多个单位)的减少所表示。

9. 根据权利要求1至8中任一项的方法,其中该患者为具有或不具有抑制因子的患有A型或B型血友病的成人或十二岁以上青少年患者。

10. 根据权利要求1至9中任一项的方法,其中该患者患有A型血友病。

11. 根据权利要求10的方法,其中该患者已接受第VIII因子或绕径药物(bypassing agent,BPA)治疗。

12. 根据权利要求11的方法,其中该患者具有抑制因子,任选地其中该抑制因子的水平大于0.6BU/毫升,通过Bethesda抑制因子试验所确定。

13. 根据权利要求10或11的方法,其中该患者不具有抑制因子。

14. 根据权利要求1至9中任一项的方法,其中该患者患有B型血友病。

15. 根据权利要求14的方法,其中该患者已接受第IX因子或BPA治疗。

16. 根据权利要求15的方法,其中该患者具有抑制因子,任选地其中该抑制因子的水平大于0.6BU/毫升,通过Bethesda抑制因子试验所确定。

17. 根据权利要求14或15的方法,其中该患者不具有抑制因子。

18. 根据权利要求11至13或15至17中任一项的方法,其中该BPA为活化型前凝血原酶复合物浓缩物(activated prothrombin complex concentrates,aPCC)和/或重组型活化型第VII因子(rFVIIa)。

19. 根据权利要求1至18中任一项的方法,其包含施用给该患者复数剂的菲图司兰,每剂50毫克。

20. 根据权利要求1至18中任一项的方法,其包含施用给该患者复数剂的菲图司兰,每剂80毫克。

21. 根据权利要求1至20中任一项的方法,其中菲图司兰以在磷酸盐缓冲生理盐水(pH 7)中的50至200毫克/毫升的浓度提供,任选地为100毫克/毫升的浓度。

22. 根据权利要求1至21中任一项的方法,其中菲图司兰每四周一次或每月一次施用给该患者。

23. 菲图司兰,其用于根据权利要求1至22中任一项的方法。

24. 一种制品,其用于根据权利要求1至22中任一项的方法。

25. 根据权利要求24所用的制品,其中该制品为单次使用小瓶,其含有在0.8毫升的磷酸盐缓冲生理盐水(pH 7)中的80毫克的菲图司兰。

26. 根据权利要求24所用的制品,其中该制品为单次使用预填充注射器,其含有在0.8毫升的磷酸盐缓冲生理盐水(pH 7)中的80毫克的菲图司兰。

27. 根据权利要求24所用的制品,其中该制品为单次使用小瓶,其含有在0.5毫升的磷酸盐缓冲生理盐水(pH 7)中的50毫克的菲图司兰。

28. 根据权利要求24所用的制品,其中该制品为单次使用预填充注射器,其含有在0.5毫升的磷酸盐缓冲生理盐水液(pH 7)中的50毫克的菲图司兰。

29. 菲图司兰在制备用于在根据权利要求1至22中任一项的方法中治疗A型或B型血友病的药物中的用途。

## 治疗血友病的方法及组合物

### 相关申请的交叉引用

[0001] 本申请要求2020年6月22日提交的美国专利申请No.63/042390的优先权,其公开内容以引用方式整体在此并入。

### 序列表

[0002] 本申请包含以电子提交的ASCII格式的序列表,且在此全部并入本案以作为参考资料。ASCII文本文件创建于2021年6月21日,名称为022548.TW080\_SL.txt且档案大小为774字节。

### 背景技术

[0003] 正常止血的维持取决于一组同时发生的促凝血与抗凝血过程,其中凝血酶扮演核心角色。A型与B型血友病为遗传性出血疾病,其特征为身体无法控制血液凝固。其分别由第VIII因子与第IX因子的缺乏所引起。A型与B型血友病的出血为由凝血酶生成不足所引起(Peyvandi et al.,Lancet (2016) 388 (10040) :187-97)。若无有效治疗,则血友病患者会出现反复出血,这会因慢性出血性关节病变(hemarthropathy)与严重疼痛而导致严重残疾,且可能危及生命(Pipe et al.,Haemophilia(2007) 13Suppl 4:1-16)。

[0004] 尽管治疗有所进步,但所有血友病群体仍存在重大的未满足需求与管理上的挑战。尽管基于第VIII因子或第IX因子替代疗法的预防方式被视为是血友病管理的基石,但其具有很大的局限。举例而言,以注射因子替代物进行预防的方式既繁琐又不切实际,常需要每周多次静脉输注(Peyvandi,同上;Ljung and Andersson,Br J Haematol. (2015) 169 (6) :777-86;Srivastava et al.,Haemophilia(2013) 19 (1) :e1-47;Bauer,Am J Manag Care (2015) 21 (6Suppl) :S112-22;Mannucci and Franchini,Blood Transfus. (2013) 11 (Suppl4) :s77-81)。因子替代亦受到静脉通路难度与感染风险的局限(Balkaransingh and Young,Ther Adv Hematol. (2018) 9 (2) :49-61;Valentino et al.,Blood Rev. (2011) 25 (1) :11-5)。提供因子替代的局限性亦导致世界上很大一部分的血友病群体无法首先获得预防性治疗(Hemophilia,W.F.O.Treatment Safety and Supply.2020)。

[0005] 此外,以因子替代产品治疗可导致产生抑制性异体抗体(alloantibodies),从而使因子治疗失效(Morfini et al.,Haemophilia(2007) 13 (5) :606-12)。那些抑制因子(通常发生在儿童时期)限制了治疗选项,且明显使血友病的预后恶化。此外,当相较于无抑制物的患者,那些有持续性抑制因子的患者通常生活质量更低、关节疾病更严重、手术风险更大、及死亡率更高,包括与血友病相关的出血性并发症的死亡风险更高(Morfini,同上;Oladapo et al.,Orphanet J Rare Dis. (2018) 13 (1) :198)。目前针对有持续性抑制因子的个体的治疗策略包括免疫耐受性诱导(immune tolerance induction,ITI)疗法与绕径药物(bypassing agents,BPAs)预防疗法,如活化型前凝血原酶复合物浓缩物(activated prothrombin complex concentrate,aPCC)与重组型活化型第VIII因子(rFVIIa)(Benson et al.,Eur J Haematol. (2012) 88 (5) :371-79;Collins et al.,Br J Haematol. (2013) 160 (2) :153-70;Kempton et al.,Blood (2014) 124 (23) :3365-72;Astermark et al.,

Haemophilia(2007) 13(1):38-45;Eichinger et al.,Eur J Clin Invest.(2009) 39(8):707-13)。

[0006] 在治疗剂与治疗方法的开发上,仍存在紧急且未满足的需求,以防止血友病患者的复发性出血且改善整体生活质量。

### 发明内容

[0007] 本发明提供用于治疗血友病患者的方法及组合物。在一方面中,本发明提供一改善有需求的血友病患者(如具有或不具有抑制因子的A型或B型血友病患者)关节功能的方法,其包含施用(如以皮下方式)患者每剂40至90毫克的菲图司兰(fitusiran)。在一些具体实施方案中,该治疗减少行走难度或增加活动性。

[0008] 在一方面中,本发明提供一改善有需求的血友病患者(如具有或不具有抑制因子的A型或B型血友病患者)关节症状(如关节肿胀、运动疼痛、及关节疼痛)的方法,其包含施用(如以皮下方式)患者每剂40至90毫克的菲图司兰。

[0009] 在一方面中,本发明提供一改善有需求的血友病患者(如具有或不具有抑制因子的A型或B型血友病患者)患者自述结果(patient-reported outcome;PRO)的方法,其包含施用(如以皮下方式)患者每剂40至90毫克的菲图司兰。在一些具体实施方案中,PRO在一个或多个生活质量(QoL)范畴中为经改善。

[0010] 在一方面中,本发明提供一改善有需求的血友病患者(如具有或不具有抑制因子的A型或B型血友病患者)QoL的方法,其包含施用(如以皮下方式)有需求的患者每剂40至90毫克的菲图司兰,其中QoL在一个或多个QoL范畴中为经改善。

[0011] 在一些具体实施方案中,该一个或多个QoL范畴为QoL问卷(如成人血友病生活质量问卷(Haemophilia Quality of Life Questionnaire for Adults,Haem-A-QoL))的范畴。在进一步的具体实施方案中,经治疗的患者出现临床上有意义的改善,其为通过在问卷的一个或多个评分(如总评分、运动与休闲范畴评分、及身体健康范畴评分)中有7或更多个单位(任选地8或更多个、9或更多个、或10或更多个单位)的减少所表示。

[0012] 在一些具体实施方案中,患者为具有或不具有抑制因子的患有A型或B型血友病(先天性第VIII因子或第IX因子缺乏)的十二岁以上成人或青少年患者。

[0013] 在一些具体实施方案中,患者患有A型血友病。在进一步的具体实施方案中,患者以第VIII因子替代物或绕径药物(BPA;如aPCC或rFVIIa)治疗。在特定具体实施方案中,患者具有抑制因子(如有大于0.6BU/毫升水平的抑制因子,如通过Bethesda抑制因子试验所确定者)。在其他具体实施方案中,患者不具有抑制因子。

[0014] 在一些具体实施方案中,患者患有B型血友病。在进一步的具体实施方案中,患者以第IX因子替代物或BPA(如aPCC或rFVIIa)治疗。在特定具体实施方案中,患者具有抑制因子(如有大于0.6BU/毫升水平的抑制因子,如通过Bethesda抑制因子试验所确定)。在其他具体实施方案中,患者不具有抑制因子。

[0015] 在一些具体实施方案中,患者以复数剂量的每剂50毫克的菲图司兰所治疗,或以复数剂量的每剂80毫克的菲图司兰所治疗。在一些具体实施方案中,菲图司兰为每四周一次或每月一次施用患者。在一些具体实施方案中,菲图司兰以溶于磷酸盐缓冲液(pH 7)的50至200毫克/毫升(任选地100毫克/毫升)提供。

[0016] 本发明亦提供一制品在治疗方法中的用途。在一些具体实施方案中,制品为单次使用小瓶,其含有在0.8毫升磷酸盐缓冲液(pH 7)中的80毫克菲图司兰。在其他具体实施方案中,制品为单次使用预填充注射器,其含有在0.8毫升磷酸盐缓冲液(pH 7)中的80毫克菲图司兰。

[0017] 本发明亦提供菲图司兰用于制造药剂的用途,以在本治疗方法中治疗血友病,以及菲图司兰用于本治疗方法中的用途。

[0018] 本发明的其他特征、目的、及优势在下面的详细描述中显而易见。然而,应当理解到,尽管详细描述指出本发明的具体实施方案与方面,但仅以说明而非局限的方式给定。从详细描述中,本领域技术人员将清楚本发明范畴内的各种变化与修改。

## 附图说明

[0019] 图1显示菲图司兰的扩展结构式、化学式、及分子质量。

[0020] 图2为显示本文所述的菲图司兰临床研究设计的CONSORT示意图。

[0021] 图3A与3B显示剂量组中每位参与者随时间的D-二聚体(微克/毫升)水平。A:50毫克剂量组。B:80毫克剂量组。

[0022] 图4A显示相对于具有抑制因子的A型或B型血友病患者的基线,每月接受菲图司兰的抗凝血酶(AT)活性平均值( $\pm$ 平均值的标准误[SEM])示意图。MDI:多剂量的抑制因子。

[0023] 图4B显示50毫克与80毫克剂量组患者血浆凝血酶生成峰高(纳摩尔/升)随时间的平均值( $\pm$ SEM)示意图。

[0024] 图5显示在具有抑制因子的A型或B型血友病患者中与AT减少相关联的凝血酶生成的事后分析(post hoc analysis)。针对所有患者,在每一时间点记录AT水平与相对应的凝血酶生成测量值。相对于基线,所有可得到的凝血酶生成值皆与AT活性水平相关联,且归类为AT降低四分位数。框内的中线表示中位数值,且框的顶部与底部表示四分位数间距。最小值与最大值以条形显示(不包括离群值)。以健康志愿者数据(Pasi et al., N Engl J Med. (2017) 377 (9):819-28)作为参考值。

## 具体实施方式

[0025] 本发明的特征在于使用菲图司兰进行常规预防的方法,以防止或减少具有或不具有抑制因子的血友病(如A型血友病(先天性第VIII因子缺乏症)或B型血友病(先天性第IX因子缺乏症))成人与青少年患者( $\geq 12$ 岁)的出血事件频率。那些方法减少关节肿胀和/或关节疼痛、改善关节功能、及改善患者生活质量。在特定具体实施方案中,本方法改善患者的生活质量评分,例如所述与身体健康相关联者。

[0026] 具有抑制因子的A型或B型血友病患者意指患者对他/她先前接受的因子(如A型血友病患者的第VIII因子或B型血友病患者的第IX因子)产生异体抗体。具有抑制因子的A型或B型血友病患者可能对替代性凝血因子疗法产生抗药性。不具有抑制因子意指患者不具有此类异体抗体。本治疗方法有利于具有或不具有抑制因子的A型血友病患者及具有或不具有抑制因子的B型血友病患者。

### I. 菲图司兰药学组合物

[0027] 本文提供菲图司兰的结构。菲图司兰以合成方式、化学方式修饰的双股小型干扰

RNA (siRNA) 寡核苷酸, 其与靶向肝脏AT3 mRNA的三触角型 (tri-antennary) N-乙酰基半乳糖胺 (GalNAc) 配体共价连接, 从而抑制抗凝血酶的合成。参见, 例如, Pasi, 同上注。抗凝血酶由SERPINC1基因编码。菲图司兰每一链中的核苷酸通过3' -5' 磷酸二酯键连接, 从而形成寡核苷酸的糖-磷酸骨架。

[0028] 有义链与反义链分别含有21个与23个核苷酸。有义链的3' 端通过磷酸二酯键联与含有GalNAc的部分 (称为L96) 共轭结合。有义链在其5' 端含有两个连续的硫代磷酸酯键。反义链含有四个硫代磷酸酯键联, 两个在3' 端, 两个在5' 端。有义链的21个核苷酸与反义链的21个互补核苷酸杂交, 从而在反义链的3' 端形成21个核苷酸碱基对与两个碱基的突出端。亦参见, 美国专利号9,127,274、US20170159053、及WO 2019/014187。

[0029] 菲图司兰的两核苷酸链如以下所示:

有义链: 5' Gf-ps-Gm-ps-Uf-Um-Af-Am-Cf-Am-Cf-Cf-Af-Um-Uf-Um-Af-Cm-Uf-Um-Cf-Am-Af-L96 3' (SEQ ID NO:1), 以及

反义链: 5' Um-ps-Uf-ps-Gm-Af-Am-Gf-Um-Af-Am-Af-Um-Gm-Gm-Uf-Gm-Uf-Um-Af-Am-Cf-Cm-ps-Am-ps-Gm 3' (SEQ ID NO:2),

其中

Af=2' -氟腺核苷

Cf=2' -氟胞核苷

Gf=2' -氟鸟粪核苷

Uf=2' -氟尿核苷

Am=2' -O-甲基腺核苷

Cm=2' -O-甲基胞核苷

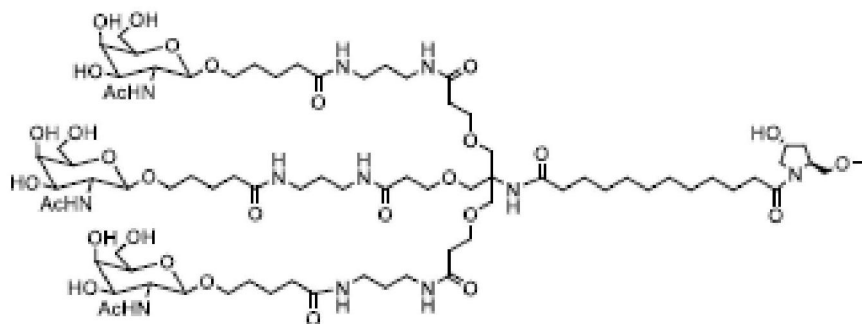
Gm=2' -O-甲基鸟粪核苷

Um=2' -O-甲基尿核苷

"-" (连字符号) =3' -5' 磷酸二酯键联钠盐

"-ps-" =3' -5' 硫代磷酸酯键联钠盐

且其中L96具有下式:



(I)。

[0030] 菲图司兰的扩展结构式、分子式、及分子量如图1所示。

[0031] 针对在本治疗方法中的用途, 菲图司兰可能以包含其的药学组合物与药学上可接受的赋形剂提供。在特定具体实施方案中, dsRNA化合物为钠盐形式。

[0032] 在一些具体实施方案中, 菲图司兰以50至200毫克/毫升 (如50至150毫克/毫升、80至110毫克/毫升、或90至110毫克/毫升) 浓度的水溶液提供。如本文中所示, 介于所述范围

与数值之间的值亦旨在成为本发明的一部分。此外,旨在包括使用任何列举数值的组合作为上限和/或下限的数值范围。在进一步的具体实施方案中,药学组合物包含浓度为50、75、100、125、150、或200毫克/毫升的菲图司兰。

[0033] 除非另有说明,否则本发明所述的菲图司兰重量为菲图司兰游离酸(活性部分)的重量。举例而言,100毫克/毫升菲图司兰意指每毫升100毫克的菲图司兰游离酸(等于106毫克菲图司兰钠,活性物质)。

[0034] 在一些具体实施方案中,药学组合物包含在磷酸盐缓冲液中的菲图司兰。溶液中的磷酸盐浓度可为1至10mM(如2、3、4、5、6、7、8、或9mM),其中pH值为6.0至8.0。本文的药学组合物可包括防腐剂,例如EDTA。或者,药学组合物不含防腐剂。在特定具体实施方案中,菲图司兰药学组合物不含防腐剂,且包含、组成自、或基本上组成自每毫升的5mM磷酸盐缓冲(PBS)溶液100毫克的菲图司兰。PBS溶液由氯化钠、磷酸氢二钠(七水合物)、及磷酸二氢钠(单水合物)组成。氢氧化钠溶液与稀磷酸可用于将组合物的pH值调整至7.0。

[0035] 药学组合物可能以单次使用容器(如小瓶、安瓿、注射器、或注入器)提供,其中每一容器含有40至100毫克菲图司兰(如50毫克或80毫克)。菲图司兰可在容器中以固体形式提供,且使用前在水溶液(如PBS)中复溶,其中复溶溶液中含有50至150毫克/毫升(如100毫克/毫升)菲图司兰。在一些具体实施方案中,菲图司兰以在单次使用玻璃小瓶或单次使用预填充注射器(如具有安全系统者)中的钠形式提供。在进一步的具体实施方案中,每一小瓶或注射器在0.8毫升的5mM磷酸盐缓冲液(pH 7.0)含有80毫克的菲图司兰;且溶液通过皮下注射施用患者。溶液可在2至30°C(如2至8°C)下储存。

[0036] 在特定具体实施方案中,用于皮下注射的菲图司兰组合物含有溶于5mM磷酸盐缓冲液(其具有0.64mM  $\text{NaH}_2\text{PO}_4$ 、4.36mM  $\text{Na}_2\text{HPO}_4$ 、及84mM  $\text{NaCl}$ , pH 7.0)中的菲图司兰。在特定具体实施方案中,用于皮下注射的菲图司兰溶液的组合物显示于下表1:

表1

组分	组合物			
	百分比 [%]	每毫升 [毫克]	每单位 (2毫升小 瓶) [毫克]	每单位 (1毫升注 射器) [毫克]

菲图司兰(活性部分) [相当于菲图司兰钠]	10	100 [106]	80 [84.8]	80 [84.8]
氯化钠	0.49	4.909	3.927	3.927
磷酸氢二钠(七水合物)	0.12	1.169	0.935	0.935
磷酸二氢钠(单水合物)	<0.01	0.0885	0.0708	0.0708
浓磷酸	-	q.s. pH 7.0	q.s. pH 7.0	q.s. pH 7.0
氢氧化钠	-	q.s. pH 7.0	q.s. pH 7.0	q.s. pH 7.0
注射用水	q.s. 100	q.s. 1毫升	q.s. 0.8 毫 升	q.s. 0.8 毫 升

q.s.: 足够量。

## II. 菲图司兰的治疗用途

[0037] 菲图司兰可抑制肝脏产生抗凝血酶(AT)。作为抗凝血剂的角色,AT通过直接靶向凝血酶的产生或通过去活化未复合的Fxa以调节止血,从而减少凝血酶的产生(Quinsey et al., Int J Biochem Cell Biol. (2004) 36 (3) :386-9)。菲图司兰可用于治疗所述止血功能受损者。

[0038] 举例而言,菲图司兰可用于治疗具有或不具有抑制因子的A型或B型血友病患者,用于常规预防,以防止或减少出血事件的频率。在特定具体实施方案中,菲图司兰为用于治疗具有或不具有抑制因子的A型或B型血友病(先天性第VIII因子或第IX因子缺乏)成人与青少年患者(≥12岁)。

[0039] 本方法包括施用给有需求的血友病患者(如A型血友病或B型血友病患者)治疗上有效量的菲图司兰。“治疗上有效量”意指有助于患者达到所需临床终点的菲图司兰的量。所需的临床终点可为,例如,减少年度出血频率(annual bleeding rates, ABR)(如大于10、20、30、40、50、60、70、80、90、或100%)。所需的临床终点可为患者的抗凝血酶水平减至正常水平(如约64至210nM)。

[0040] 所需的临床终点亦可为患者自述结果(PRO)改善,如下方进一步说明。在一些具体实施方案中,治疗功效可通过患者基于有效与可靠的血友病特异性PRO仪器评估的疾病严重程度降低来衡量,例如,成人血友病生活质量问卷(“Haem-A-QoL”; von Mackensen et al., Haematologica (2005) 90 (s2) :115-6, Abstract 0290; Wyrwich et al., Haemophilia (2015) 21 (5) :578-84)。任何导致例如使用适当量表测量的疾病严重程度减轻的积极改变,代表使用如本文所述的药学组合物进行适当的治疗。

[0041] 血友病通过其相关症状、功能限制、及治疗负担,直接影响患者的健康相关生活质量(HRQoL)。改善HRQoL为血友病管理的一个关键方向。本方法通过精心设计的详细问卷,改善患者的HRQoL。举例而言,可通过问卷Hemofilia-QoL、血友病健康指数(Haemophilia Well-Being Index)、HAEMO-QoL-A、Haem-A-QoL、及EuroQol 5面向(EuroQol 5-Dimensions, EQ-5D)衡量成人患者(17岁或以上,例如18岁或以上)的HRQoL(EuroQol Group, Health Policy (1990) 16 (3) :199-208)。可通过例如青少年血友病生活质量问卷(Haemophilia Quality of Life Questionnaire for teenagers, Haemo-QoL)衡量青少年

患者(12岁或以上至17岁)的HRQoL。参见,例如,Bullinger et al.,Value Health.(2009) 12(5):808-20;以及Remor,Int J Behav Med.(2013) 20(4):609-17。

[0042] 在一些具体实施方案中,本治疗在一个或多个QoL范畴(如血友病特异性QoL范畴)中改善患者的生活质量。那些QoL范畴包括例如与身体健康、感觉、自我观感、运动与休闲、工作与学业、血友病处置、治疗、未来、家庭计划、和/或伙伴关系与性行为相关的范畴。那些范畴的改善可由患者自述结果(PRO)来进行评估,且可由问卷获得协助。举例而言,那些范畴的改善可通过患者报告给他/她的医生和/或通过QoL问卷来评分。

[0043] 在特定具体实施方案中,成人患者的HRQoL通过Haem-A-QoL的评分衡量。参见,例如,von Mackensen et al.,Value in Health.(2005) 8(6):A127;von Mackensen et al.,J Thrombosis and Haemostasis.(2005) 3(Sup1):P0813;von Mackensen and Gringeri,“Quality of Life in Hemophilia”In:Handbook of Disease Burdens and Quality of Life Measures.Heidelberg:Springer;2009,pp.1910-1;以及Bullinger et al.,Value in Health.(2009) 12(5):808-20;Wyrwich,同上。Haem-A-QoL问卷包括46个项目,构成10个范畴,包括身体健康(5个项目)、感觉(4个项目)、自我观感(5个项目)、运动与休闲(5个项目)、工作与学业(4个项目)、血友病处置(3个项目)、治疗(8个项目)、未来(5个项目)、家庭计划(4个项目)、及伙伴关系与性行为(3个项目)。

[0044] 所有Haem-A-QoL项目皆基于5点频率量表(1=从不,2=很少,3=有时,4=经常,5=总是如此)进行测量。当问题不适合参与者时,“运动与休闲”、“工作与学业”、及“家庭计划”范畴亦有“不适合”的回答选项。“总评分”亦用于表示Haem-A-QoL问卷所有10个范畴的平均值。Haem-A-QoL范畴评分与总评分可转换为0至100的范围,分数越高表示损害越大。相对于相应的基线评分(评估治疗前的评分)的下降,表示患者的生活质量改善。问卷可在以一个或多个(如二或更多个、三或更多个、四或更多个、五或更多个、或六或更多个)剂量的菲图司兰(如每四周一次或每月一次皮下施用80毫克)治疗前与治疗后进行。举例而言,问卷可在菲图司兰治疗开始后的第8、12、16、20、24、25、26、或27周进行。

[0045] 本发明的菲图司兰治疗从基线改善至少一Haem-A-QoL范畴(如身体健康、感觉、自我观感、运动与休闲、工作与学业、血友病处置、治疗、未来、家庭计划、和/或伙伴关系与性行为)的评分,和/或从基线改善Haem-A-QoL总评分。特别的是,本方法可改善血友病患者的生活质量,包括改善(如缓解与消除)患者报告的血友病相关症状(如疼痛性肿胀与关节疼痛)及身体功能(如运动时疼痛与行走困难),由身体健康评分和/或Haem-A-QoL总评分确定。生活质量的临床上有意义改善包括,例如,总评分减少约7点以上,运动与休闲范畴评分减少约10点以上,和/或身体健康范畴评分减少约10点以上。参见,Wyrwich,同上。在一些具体实施方案中,Haem-A-QoL的10个范畴评分(如身体健康范畴评分或总评分)中的一个或多个为减少1个以上的单位(如2个以上、3个以上、4个以上、5个以上、6个以上、7个以上、8个以上、9个以上、10个以上、11个以上、12个以上、13个以上、14个以上、15个以上、16个以上、17个以上、18个以上、19个以上、或20个以上的单位)。

### III. 菲图司兰药学组合物的施用

[0046] 菲图司兰药学组合物可通过本领域已知的任何方式施用,包括但不限于,腹腔、静脉、肌肉、皮下、经皮、或肝门静脉施用。在特定具体实施方案中,药学组合物为通过皮下注射施用,剂量强度为例如每剂25至100毫克(如25至95毫克、40至90毫克、50至100毫克、50

至90毫克、50至85毫克、或50至80毫克)。在特定具体实施方案中,菲图司兰以皮下方式施用,每剂50或80毫克(活性部分的重量),其如上所述溶于PBS溶液中。

[0047] 在1、2、3、4、5、6、7、或8周,或1、2、或3个月之间隔中,可施用受试者复数剂的菲图司兰。在特定具体实施方案中,每四周一次或每月一次施用血友病患者(如A型血友病或B型血友病患者,其为十二岁以上,且其具有或不具有发展出抑制因子)固定剂量的菲图司兰(如皮下注射50或80毫克)。

[0048] 在一些具体实施方案中,本发明的药学组合物可伴随其他药物和/或其他疗法(如所述目前用于治疗出血性疾病者)施用。举例而言,在特定具体实施方案中,菲图司兰可结合第二种适用于治疗A型和/或B型血友病的药剂施用。此第二种药剂的例子为新鲜冷冻血浆(FFP);rFVIIa;aPCC;重组或血浆来源的FVIII或FIX;病毒灭活、含vWF的FVIII浓缩物;脱敏疗法,其可包括大剂量的FVIII或FIX,伴随类固醇或静脉注射免疫球蛋白(IVIG)与环磷酰胺;血浆除去术(plasmapheresis)结合免疫抑制及输注FVIII或FIX,伴随或不伴随抗分解纤维蛋白疗法(antifibrinolytic therapy);免疫耐受性诱导(ITI),伴随或不伴随免疫抑制疗法(如环磷酰胺、强的松(prednisone)、和/或抗CD20);乙酸去胺加压素(desmopressin acetate,DDAVP);抗分解纤维蛋白药剂(antifibrinolytics),例如氨基己酸与胺甲环酸;抗血友病药剂;皮质类固醇;免疫抑制药剂;以及雌激素。菲图司兰组合物与额外的治疗剂和/或治疗可同时和/或以相同的组合施用(如以非经口方式),或者额外的治疗剂可作为单独组合物的一部分施用或在不同的时间和/或通过本领域已知的或本文所述的其他方法施用。

[0049] 除非本文另有定义,否则与本发明相关的科学与技术术语应具有本领域普通技术人员通常理解的含义。示例性方法与材料说明如下,尽管与本文所述的所述相似或相当的方法与材料亦可用于本发明的实践或测试。若有冲突,将以本说明书(包括定义)为基准。通常,与本文所述的血液学、医学、药物化学、及细胞生物学相关的命名法与技术为所述本领域已知且常用者。酶反应与纯化技术为依据制造商的说明书进行,如本领域中通常理解的或如本文所述。此外,除非上下文中另有要求,否则单数术语应包括复数,且复数术语应包括单数。纵贯本说明书与具体实施方案,词语“具有”与“包含”,或变体诸如“具”、“具备”、“包含”、或“包含了”,将理解为暗指包含所述的整数或整数组,但不排除任何其他整数或整数组。在此提及的所有出版品与其他参考数据皆全部并入本案以作为参考资料。尽管本文引用许多文件,但此引用不构成承认那些文件中的任一者形成本领域普通常识的一部分。如本文所用,应用在一个或多个感兴趣的数值的术语“大约”或“约”意指与所述的参考值相似的值。在特定具体实施方案中,该术语意指落在10%、9%、8%、7%、6%、5%、4%、3%、2%、1%、或以下的数值范围内,不论是在所述参考值的任一方向(大于或小于),除非另有说明或从上下文中明显看出。

[0050] 欲更好地理解本发明,提出以下实施例。那些实施例仅用于说明的目的,且不应理解为以任何方式限制本发明的范围。

#### 实施例

##### 实施例1:临床研究设计与群体

[0051] 本实施例描述菲图司兰疗法的临床研究的设计与患者群体。在本研究中,17名具有抑制因子的A型或B型血友病成人接受三个月固定皮下剂量的菲图司兰50毫克(n=6)或

80毫克 (n=11) (图2)。参与者的追踪时间最长为112天 (对于所述转换为开放标签扩展研究的患者, 最长为84天) 或直到AT水平恢复至基线的80%以上, 其时间更长。在以rFVIIa或aPCC疗法研究期间, 管理出血事件。所有参与者皆完成研究。

[0052] 入选的受试者为男性且年龄为18至65岁 (含端点), 具有抑制因子 (Bethesda抑制因子试验 $>0.6$ BU/毫升) 的中度或重度A型血友病或B型血友病 (FVIII或FIX $\leq 5\%$ )。参与者按需求接受治疗或以前接受过预防性治疗。

[0053] 主要排除标准包括静脉血栓栓塞病史、已知的共存血栓性疾病、D-二聚体大于正常上限 (ULN) 的3倍、筛选时AT活性小于60%、肝功能障碍、HIV阳性伴随CD4计数小于200个细胞/ $\mu$ L、或肾小球滤过率估计值 $\leq 45$ 毫升/分钟/1.73平方公尺 (使用肾病饮食修正公式) (Levey et al., Ann Intern Med. (2006) 145 (4):247-54)。

[0054] 统计分析主要用于说明, 并以SAS软件9.2版或更新版本进行。统计说明用于呈现连续变量, 以及分类与有序变量的频率和百分比。百分比为基于非遗失值的数量。每一时期的ABR计算为该时期的出血次数除以该时期的天数, 再乘以365.25。

[0055] 研究群体的基线人口统计学及临床特征如表2所示。SEM意指平均值的标准误。

表2

特征	50毫克 (N = 6)	80毫克 (N = 11)	全部治疗者 (N=17)
平均值(SEM)年龄, y	32.3 (2.9)	35.8 (3.6)	34.6 (2.5)
平均值(SEM)体重, kg	72.9 (7.0)	74.7 (5.0)	74.0 (4.0)
血友病类型, n			
A	5	10	15
B	1	1	2
基线疾病严重性, n (%)			
严重(<1%因子活性)	6 (100)	11 (100)	17 (100)
确诊以来的平均值 (SEM)时间, y	26.2 (4.8)	35.4 (3.7)	32.1 (3.0)
平均ABR病史(SEM)	35.7 (11.6)	32.0 (5.2)	33.3 (5.1)

[0056] 所有研究参与者皆有严重的血友病 (<1%因子水平)。每一剂量组中有1名参与者患有B型血友病, 其余参与者患有A型血友病。两个剂量组的年龄、体重、及每年出血事件次数大致相似。在17名研究患者中有11名报告了C型肝炎病史, 然而, 未纳入曾接受利巴韦林 (ribavirin)、干扰素、或其他抗病毒治疗的受试者。此外, 排除患有严重肝病的受试者, 包括依据病史有临床上显著意义的肝硬化或在筛选时丙氨酸/天冬氨酸转氨酶 (ALT/AST) 大于ULN 3倍。

#### 实施例2: 菲图司兰治疗的安全性

[0057] 上述研究之一目的为评估菲图司兰对具有抑制因子的A型或B型血友病参与者的安全性。安全性分析群体包括接受过至少一剂菲图司兰的所有参与者。安全性评估包括不

良事件(AE)监测、临床实验室评估(如血液学、生化学(包括肝功能测试)、凝血测量[活化型部分凝血质时间(activated partial thromboplastin time, aPTT)/凝血酶原时间(prothrombin time, PT)、国际标准化比率、血小板、D-二聚体、纤维蛋白原]、及抗药抗体形成[使用验证的人类酶连结免疫吸附试验])、生命体征、及十二导程心电图。在整个研究过程中,评估AEs与严重AEs(SAEs),并依据国际医学用语词典(Medical Dictionary for Regulatory Activities, MedDRA<sup>®</sup>, 16.0版)进行编码。AEs为依据其严重程度(轻度、中度、或重度)以及与所记录的研究药物或术前用药的因果关系进行分级。

[0058] 研究期间没有中断菲图司兰治疗,没有血栓形成事件,且没有SAEs被认为与菲图司兰有关。没有出现药物诱导的抗药抗体形成。17名(100%)参与者报告了AEs,所有案例的最大严重程度为轻度或中度。下表3报告了所有接受至少单一剂菲图司兰的患者的AE。表3中报告的任何药物相关AE意指被认为是可能或肯定与研究药物相关的AE。在研究期间,至少有两名参与者报告了表3中最常见的药物相关AE。

表3

n (%)	50毫克 (N=6)	80毫克 (N=11)	全部治疗者 (N = 17)
任何AE	6	11	17 (100)
任何药物相关AE	5	7	12 (71)
严重AE	0	1	1
严重药物相关AE	0	0	0
AE致使中断	0	0	0
<b>最常见的药物相关AE</b>			
注射部位红斑	3	5	8 (47)
丙氨酸氨基转移酶增加	1	2	3 (18)
天冬氨酸转氨酶增加	1	2	3
纤维蛋白D-二聚体增加	1	1	2 (12)
注射部位疼痛	2	0	2 (12)

[0059] 最常见的研究药物相关AE(发生在≥2名患者)为注射部位红斑(n=8;47%)、ALT/AST增加、肝脏酶增加(碱性磷酸酶、胆红素)、或转氨酶增加(n=5;29%)、纤维蛋白D-二聚体增加(n=2;12%)、及注射部位疼痛(n=2;12%)。注射部位反应皆为轻微与短暂的,且毋需医疗干预。ALT升高通常轻微且短暂(四名受试者的ALT峰值为≤3x ULN,一名受试者的ALT为5x ULN)。没有相关的胆红素升高超过2x ULN(参考范围为3.4-20.5μmol/L),且没有符合海氏法则(Hy's Law)标准的严重药物诱导性肝功能损害,其在施用较大的群体时,被视为可预测药物是否具有导致严重药物诱导性肝损伤的可能性(Katarey, et al., Clin

Med (Lond.) (2016) 16 (Suppl 6) :s104-9)。

[0060] 三名参与者有C型肝炎病毒(HCV)感染史。在第42天有一例的ALT增至 $>3x$  ULN ( $5x$  ULN; 254.9U/L),其发生在有HCV病史的参与者(80毫克),且研究人员将其报告为中等强度;菲图司兰继续投剂,随后在第98天时ALT降至 $<3x$  ULN,并在研究结束时消退。其余四例的ALT升高( $<3x$  ULN),并在研究结束时消退( $n=1$ )或消退中( $n=3$ )。总体而言,被视为与菲图司兰有关的肝脏酶升高者皆为无症状,研究人员将其评定为轻度或中度,且毋需暂停或中断菲图司兰投剂。

[0061] 大多数参与者的凝血参数(如PT、aPTT、D-二聚体、及纤维蛋白原)未表达出任何基线变化。研究人员报告PT或aPTT不具有临床意义的变化。有三名参与者的D-二聚体增加被报告为AE,其中两名可能相关,一名可能不相关。所有的D-二聚体升高被研究人员视为强度较轻且短暂。

[0062] 一名参与者(50毫克)出现D-二聚体增加(从第29天的412微克/升至第42天的1349微克/升;参考范围:0至130微克/升),其被认为可能与治疗有关,强度较轻,在研究结束时持续消退(526微克/L)。参与者在接受菲图司兰之前D-二聚体(231微克/L)增加,且该事件与中度胃炎和轻度ALT增加( $<3x$  ULN)相关联。

[0063] 另一名参与者(80毫克)出现D-二聚体增加(在第42天为2480微克/升;参考范围:0至590微克/升),其被判断为可能与治疗有关且强度较轻。参与者有HCV病史,且D-二聚体的增加与ALT轻度升高( $<3x$  ULN)有关。患者参加了开放标签扩展研究,继续接受每月固定剂量的菲图司兰,且不再次出现D-二聚体增加的情况,报告为AE(图3A与3B)。

[0064] 最后一名D-二聚体增加(在第42天为2090微克/升;参考范围:0至590微克/升)的参与者(80毫克)经判断不太可能与菲图司兰治疗相关,且强度较轻。参与者有HCV病史,且在接受菲图司兰之前D-二聚体(690微克/L)增加。该事件与轻度肝脏酶增加的非严重AE相关(被视为与治疗有关),尽管继续投剂,且AE在研究结束时消退(450微克/L)。观察到D-二聚体升高与出血治疗、肝脏酶异常、或菲图司兰的投剂量之间不存在关联性。

[0065] 研究参与者总共报告了四起SAE。一名参与者(18%)报告了两起肺炎与错构瘤(hamartoma)的SAE,一名患有十二指肠溃疡出血,且一名患有肌肉出血。未有SAE被视为与研究药物相关,且所有的SAE皆消除。

### 实施例3:菲图司兰疗法的药物动力学与药效动力学

[0066] 实施例1所述研究的另一目的为确认菲图司兰的药物动力学(PK)及评估菲图司兰对AT活性与凝血酶生成的药效动力学(PD)影响。PK/PD群体包括所有接受过至少一剂菲图司兰与具有至少一个可评估的血浆样本的参与者。

[0067] 欲评估PK/PD分析,通过以活性为主的显色分析(自动化凝血仪的INNOVANCE<sup>®</sup>抗凝血酶试验;Siemens BCSxp;定量下限值(lower limit of quantitation,LLoQ)为3.13纳克/毫升)与经校正的自动化凝血图试验(Thromboscope BV, Maastricht),确定血浆AT蛋白质水平与凝血酶生成;以亲和性荧光底物用于测量组织因子触发的凝血酶生成的实时分析。荧光以Thermo Fluoroskan读取,并分别报告为峰高。利用经验证的显色试验测量人体血浆中的AT活性,以量化功能上活化的AT,并依据世界卫生组织(WHO)的参考血浆标准进行AT活性(5% AT活性的LLoQ)校准。菲图司兰PK参数为利用非房室分析(non-compartmental analysis)与Phoenix WinNonlin软件由血浆浓度-时间数

据进行计算。

### 1. 药物动力学

[0068] 在施用单一50毫克与80毫克剂量的菲图司兰之后,药物在第0天的平均血浆尖峰浓度( $C_{max}$ )分别为85.4与142.9纳克/毫升,且在第56天(投剂3个月之后)分别为96.5与157.1纳克/毫升。在两个剂量组中,两个评估日(第0天与第56天)在投剂后约4小时( $T_{max}$ )达到 $C_{max}$ 。血浆中的菲图司兰水平迅速下降;平均消除半衰期范围为3.4至5.2小时,其与先前观察到的结果相似(Pasi,同上)。菲图司兰PK参数在具有或不具有抑制因子的血友病患者中相似。

[0069] 下表4提供具有抑制因子的血友病患者在第0天(在第1个月的SC投剂后)与第56天(在第3个月的SC投剂后)的菲图司兰血浆PK参数。表4中的 $AUC_{inf}$ 意指外推至无穷大的曲线下面积; $AUC_{last}$ 意指最后可测量浓度的曲线下面积; $CL/F$ 意指拟清除率; $C_{max}$ 意指最大血浆浓度; $CV$ 意指变异系数; $t_{1/2}$ 意指消除半衰期; $t_{max}$ 意指最大血浆浓度的时间;以及 $V_z/F$ 意指拟分布体积。未报告重复投剂后第56天的 $AUC_{inf}$ 值。

表4

菲图司 兰剂量	统计学	C <sub>max</sub> (纳克/ 毫升)	AUC <sub>last</sub> (小时·纳 克/毫升)	AUC <sub>inf</sub> (小时·纳 克 / 毫 升)*	t <sub>max</sub> (h)	t <sub>1/2</sub> (h)	CL/F (L/h)	V <sub>z</sub> /F (L)
<b>第0天</b>								
50毫克	N	6	6	4	6	4	4	4
	几何平 均值	85.36	1053	1109	3.83	3.417	45.10	222.2
	CV (%)	42.1	39.8	45.4	79.4	37.6	56.1	95.6
80毫克	N	11	11	9	11	9	9	9
	几何平 均值	142.9	3166	4011	3.70	5.049	19.96	145.5
	CV (%)	37.3	195.2	177.6	49.2	34.2	62.7	77.1
<b>第56天</b>								
50毫克	N	6	6	-	6	5	5	5
	几何平 均值	96.5	1118	-	4.06	4.343	41.36	259.2
	CV (%)	34.3	29.5	-	75.2	34.9	29.6	59.1
80毫克	N	11	11	-	11	10	10	10
	几何平 均值	157.1	1768	-	3.60	5.178	43.26	323.0
	CV (%)	32.9	23.1	-	67.7	25.2	22.1	44.6

## 2. 药效动力学

[0070] AT活性以百分比衡量(正常范围为约80%至120%的活性)。在菲图司兰50毫克与80毫克剂量组中,平均值(平均值的标准误[SEM])基线AT水平分别为正常值的109.5%(4.4)与100.2%(4.8)。AT活性持续减少,最初在第7天开始明显,并在第28天后达到最大效果。AT活性的平均值(SEM)最大减少(作为AT水平基线变化的百分比)在剂量组之间相似,在50毫克剂量组中为82.0%(2.2),且在80毫克剂量组中为87.4%(0.7)。在80毫克剂量组中观察到的最小残留投剂后AT水平为9.8%。AT活性随时间从基线的平均值(SEM)减少如图4A所示。AT水平的减少与凝血酶生成的增加相关联(图4B)。

[0071] 凝血酶峰高与两个剂量组的AT减少程度相关联,且AT从基线减少 $\geq 75\%$ 以上,导致凝血酶峰高中位数为68.05nM,其落入先前在健康志愿者中观察到的较低范围内(64至210nM)(图5)(Pasi,同上)。

实施例4:利用菲图司兰疗法减少年度出血频率

[0072] 实施例1所述临床研究之一目的为评估菲图司兰对年度出血频率 (ABR) 的影响。评估所有的患者。

[0073] 欲评估菲图司兰对ABR的影响,收集详细的血友病病史,用于确定参与者6个月期间的历史ABR。在研究期间,所有参与者皆有一份研究特定日记,其中记录了所有出血事件、BPA施用、及对BPA治疗的反应。依据菲图司兰的作用机制,达到AT减少 $\geq 75\%$ 的预期开始期间约为28天。开始期间出血事件为所述从研究药物的第一次投剂日期与时间至第28天(含)发生的事件。观察期间出血事件为所述从第一剂后4周(第一剂日期加上29天)至最后一剂菲图司兰后8周(最后一剂日期加上56天),或最后一次研究参访日期,以较早者为准。记录出血事件的原因与位置,以及每次出血时施加的因子与BPA治疗的剂量。

[0074] 下表5列出了相较于菲图司兰治疗前的历史年度出血率,研究参与者在每月施用一次菲图司兰后的ABR。历史ABR为过去12个月内出血事件的估计数量。开始期间ABR为研究的第1天至第28天,且观察期间ABR为最后一剂后的第29天至8周。

表5

类别	历史ABR		开始期间ABR		观察期间ABR	
	平均值	中位数	平均值	中位数	平均值	中位数
	(SEM)	(范围)	(SEM)	(范围)	(SEM)	(范围)
<b>通过菲图司兰剂量</b>						
50毫克 (N=6)	33.67 (11.55)	33 (0.0, 80)	17.39 (5.50)	13.04 (0.0, 39.1)	15.12 (7.98)	6.52 (0.0, 45.7)
80毫克 (N=11)	32.00 (5.22)	36.00 (8.0, 54.0)	10.67 (5.51)	0.00 (52.2)	5.65 (4.07)	0.00 (0.00, 45.0)
全部治 疗者 (N=17)	33.29 (5.09)	36.0 (0.0, 80.0)	13.04 (4.03)	13.04 (0.0, 52.2)	8.99 (3.87)	0.00 (0.0, 45.7)

[0075] 在开始期间(第1至28天)与观察期间(最后一剂后第29天至8周),两个剂量组的中位数ABR皆低于历史中位数ABR(表5)。50毫克与80毫克剂量组(n=17)的中位数观察期间ABR总和(n=17)为0(范围为0至46),而历史中位数ABR的为36(范围为0至80)。50毫克剂量组的中位数(范围)观察ABR为7(0至46)次出血且80毫克剂量组的为0(0至45)次出血,对比治疗前分别为33(0至80)与36(8至54)次出血(表5)。总体而言,11/17(65%)的参与者在接受菲图司兰治疗期间记录了0次出血事件,且在观察期间的ABR为0。通过每次出血时的注射次数与参与者对控制出血所需的BPA量的评比,并相较于在相同位置使用菲图司兰前的出血情况,成功管理BPA的出血治疗。当AT的减少为 $\geq 75\%$ 时,以aPCC治疗的有6例出血,以rFVIIa治疗的有13例出血。总体而言,据报告83.3%(5/6)的aPCC治疗的出血所使用的aPCC比正常情况的少,且据报告61.5%(8/13)的rFVIIa治疗的出血所使用的rFVIIa比正常情况

的少。rFVIIa的BPA剂量范围为93-133微克/公斤(中位数为108.6微克/公斤)且aPCC的为14至75U/公斤(中位数为28.6U/公斤)。

实施例5:通过菲图司兰治疗改善患者自述结果

[0076] 研究的另一个目的为评估患者自述结果(PRO),包括参与者报告的血友病相关症状(疼痛肿胀且出现关节疼痛)、身体健康(运动疼痛与行走困难)、及整体生活质量。PRO为衡量血友病疗法功效的重要指标。在实施例1所述的研究中,利用Haem-A-QoL问卷与EuroQol 5面向(EQ-5D)问卷收集PRO。评估所有的患者。

[0077] 下表6报告Haem-A-QoL范畴评分与基线评分的变化。总体而言,所有范畴评分皆随治疗而改善,如基线评分的平均值变化所证实(表6)。

表6

Haem-A-QoL范畴	50毫克 (N=6)	80毫克 (N=11)	全部 (N=17)
总评分			
平均值(SEM)	-5.4 (3.9)	-10.5 (3.7)	-9.2 (2.9)
中位数	-2.4	-10.3	-8.6
N	4	11	15
运动与休闲			
平均值(SEM)	-5.4 (5.3)	1.9 (7.0)	-0.2 (5.5)
中位数	-8.8	5.0	5
N	3	10	13
家庭计划			
平均值(SEM)	0.7 (0.7)	-9.0 (5.4)	-6.6 (4.2)
中位数	0.0	-6.3	-3.1
N	3	9	12
感觉			
平均值(SEM)	6.3 (7.7)	-20.5 (8.0)	-13.3 (6.9)
中位数	6.3	-18.8	-12.5
N	4	11	15
未来			
平均值(SEM)	-8.8 (9.7)	-12.7 (4.3)	-11.7 (3.9)
中位数	-5.0	-10.0	-10.0
N	4	11	15
血友病处置			
平均值(SEM)	0.0 (3.4)	-8.3 (5.7)	-6.1 (4.3)
中位数	0.0	-8.3	0.0
N	4	11	15

伙伴关系与性行为			
平均值(SEM)	0.0 (0.0)	-9.8 (4.9)	-7.2 (3.7)
中位数	0.0	-16.7	-8.3
N	4	11	15
身体健康			
平均值(SEM)	-5.0 (3.5)	-15.0 (5.1)	-12.3 (3.9)
中位数	-7.5	-15.0	-10.0
N	4	11	15
工作与学业			
平均值(SEM)	-9.4 (5.4)	-16.3 (6.7)	-14.3 (5.0)
中位数	-6.3	-12.5	-12.5
N	4	10	14
治疗			
平均值(SEM)	-10.2 (6.0)	-12.5 (5.3)	-11.9 (4.1)
中位数	-10.9	-15.6	-15.6
N	4	11	15
自我观感			
平均值(SEM)	-11.3 (4.3)	-6.8 (4.2)	-8.0 (3.3)
中位数	-12.5	0.0	0.0
N	4	11	15

[0078] 值得注意的是,在Haem-A-QoL总评分(-9.2[2.9])与身体健康(-12.3[3.9])范畴评分(较低评分代表更好的HRQoL)中,从基线到研究结束(第112天)的平均值(SEM)变化,基于所公开的阈值(Wyrwich,同上),显示临床上有意义的改善。此外,在整个群体中,所有范畴的评分皆随治疗而改善,如基线评分的平均值变化所证实(表6)。此外,PRO评分的变化似乎是剂量依赖性的。一般而言,80毫克与50毫克剂量的受试者的效果量更大。

[0079] 结果表明,菲图司兰疗法对患者体验及其生活质量(包括关节健康)具有有益的影响。还值得注意的是,Haem-A-QoL的所有其他范畴证实了数值减少(即改善),其似乎是剂量依赖性的,其中在80毫克组的效果量更强。

## 序列表

<110> 建新公司

<120> 治疗血友病的方法及组合物

<130> 022548.W0080

<150> 63/042,390

<151> 2020-06-22

<160> 2

<170> PatentIn version 3.5

<210> 1

<211> 21

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

<220>

<221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic oligonucleotide"

<400> 1

gguaaacacc auuuacuuca a 21

<210> 2

<211> 23

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

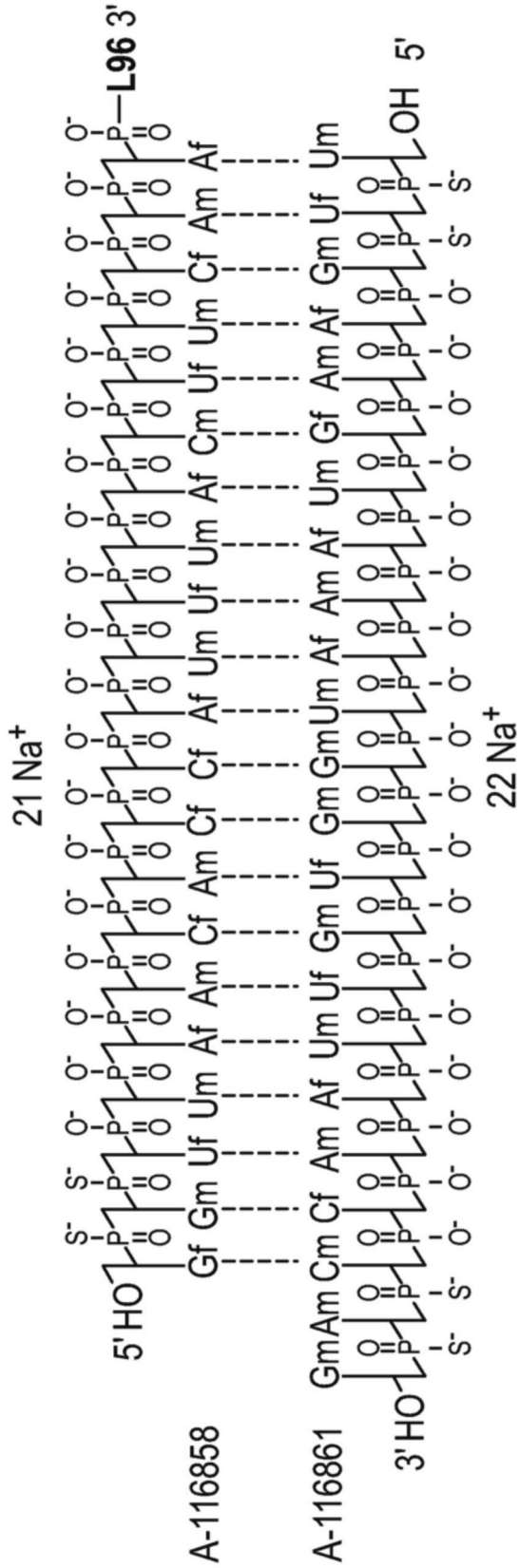
<220>

<221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic oligonucleotide"

<400> 2

uugaaguaaa ugguguuaac cag 23



**Af, Cf, Gf, Uf = 2'-F 核糖核苷**  
**Am, Cm, Gm, Um = 2'-OMe 核糖核苷**

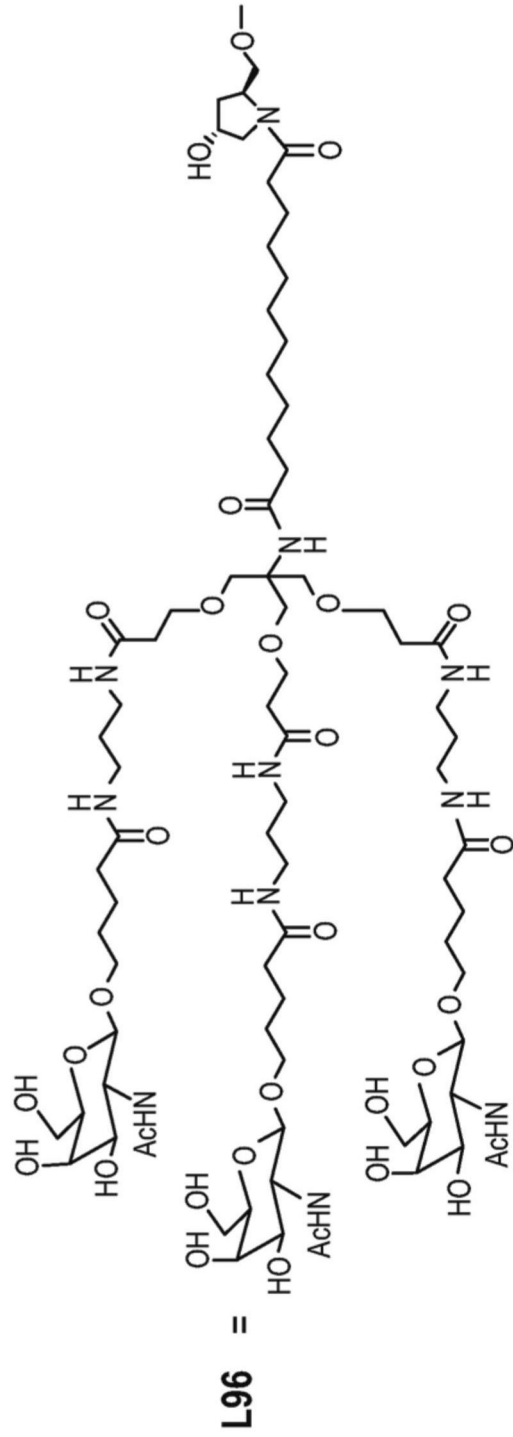


FIG.1

## 分子式和分子量

	菲图司兰 (双链)	A-116858 (有义链)	A-116861 (反义链)
分子式 钠盐	C <sub>520</sub> H <sub>636</sub> F <sub>21</sub> N <sub>175</sub> Na <sub>43</sub> O <sub>309</sub> P <sub>43</sub> S <sub>6</sub>	C <sub>285</sub> H <sub>369</sub> F <sub>12</sub> N <sub>85</sub> Na <sub>21</sub> O <sub>164</sub> P <sub>21</sub> S <sub>2</sub>	C <sub>235</sub> H <sub>267</sub> F <sub>9</sub> N <sub>90</sub> Na <sub>22</sub> O <sub>145</sub> P <sub>22</sub> S <sub>4</sub>
分子式 游离酸	C <sub>520</sub> H <sub>679</sub> F <sub>21</sub> N <sub>175</sub> O <sub>309</sub> P <sub>43</sub> S <sub>6</sub>	C <sub>285</sub> H <sub>390</sub> F <sub>12</sub> N <sub>85</sub> O <sub>164</sub> P <sub>21</sub> S <sub>2</sub>	C <sub>235</sub> H <sub>289</sub> F <sub>9</sub> N <sub>90</sub> O <sub>145</sub> P <sub>22</sub> S <sub>4</sub>
分子量 钠盐	17,193 Da	9,035 Da	8,159 Da
分子量 游离酸	16,248 Da	8,573 Da	7,675 Da

FIG.1续

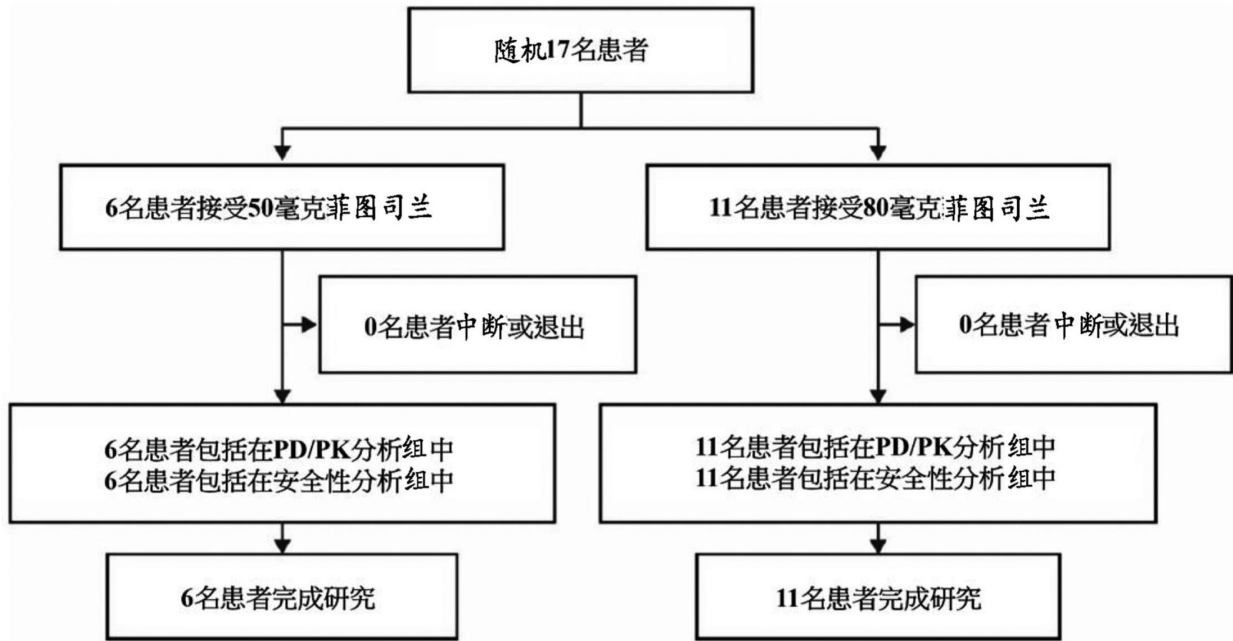


FIG.2

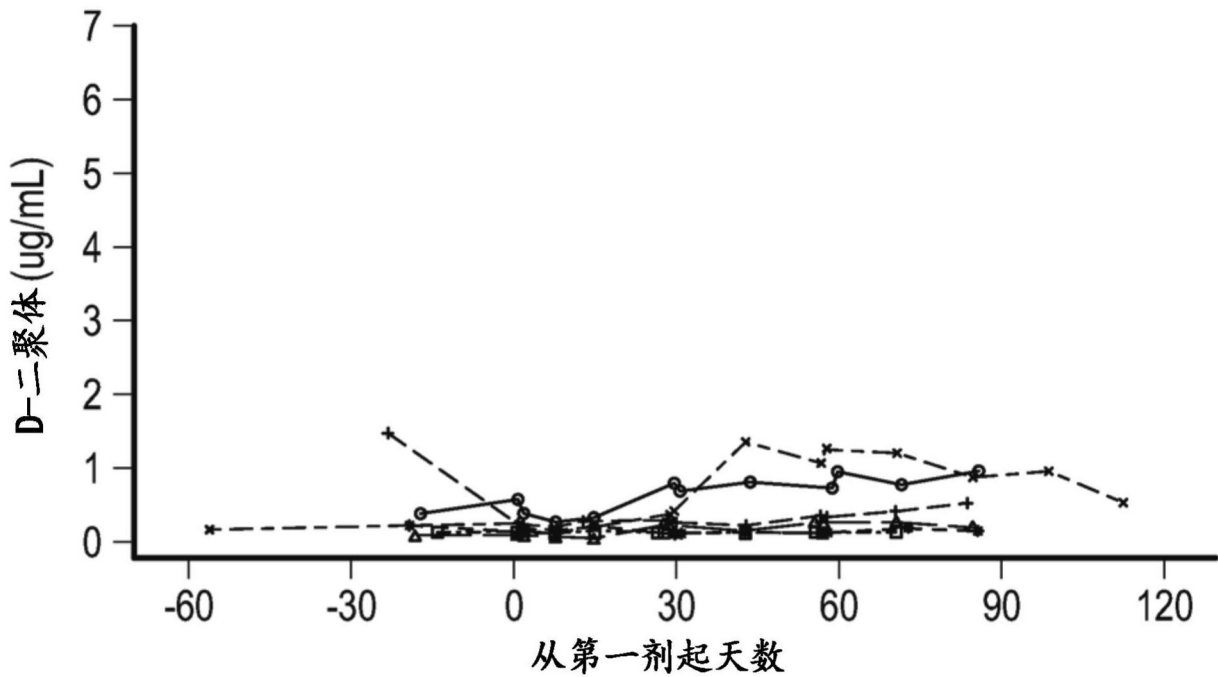


FIG.3A

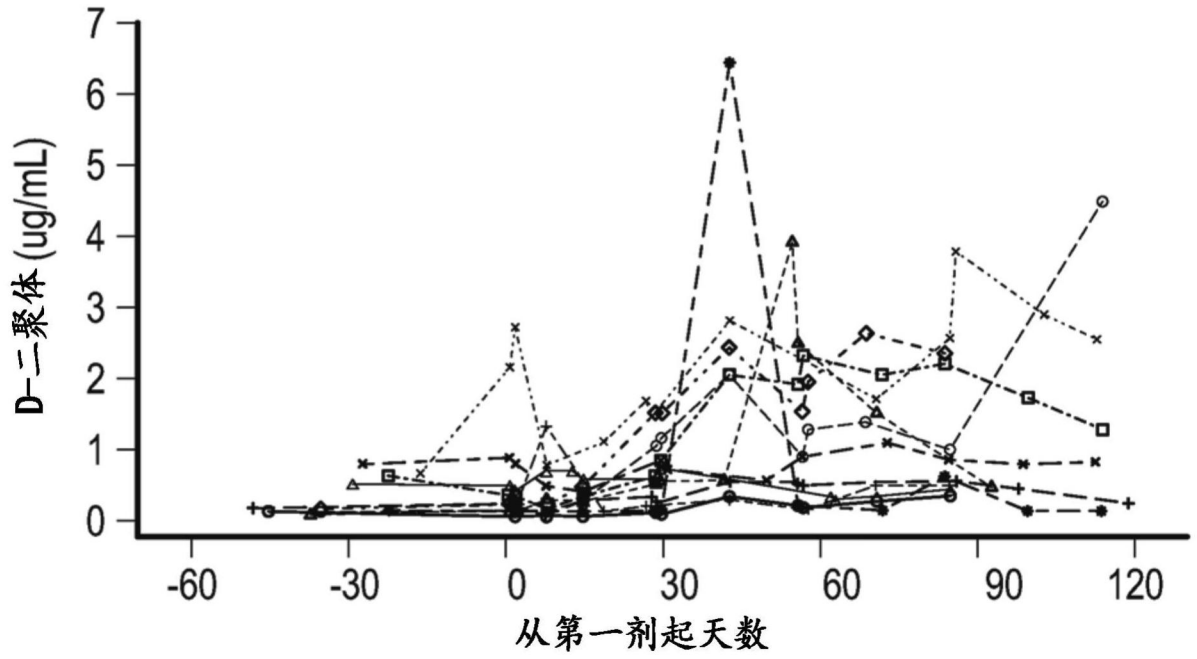


FIG. 3B

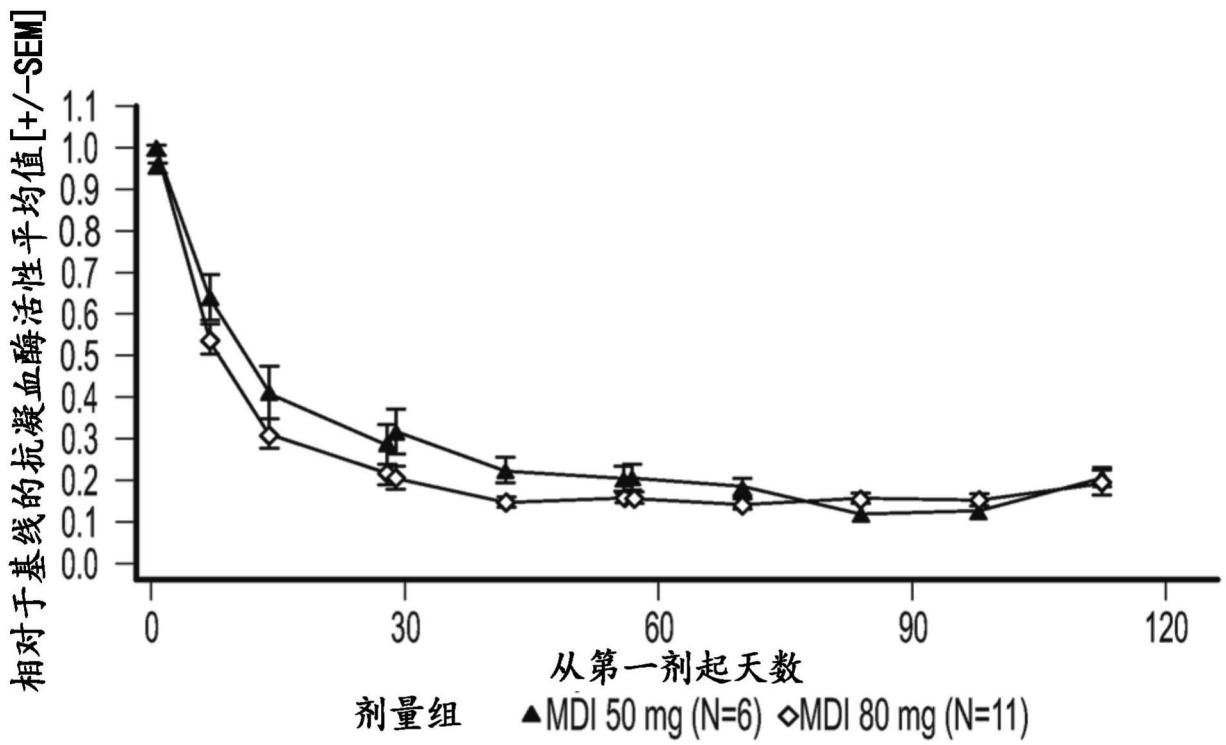


FIG. 4A

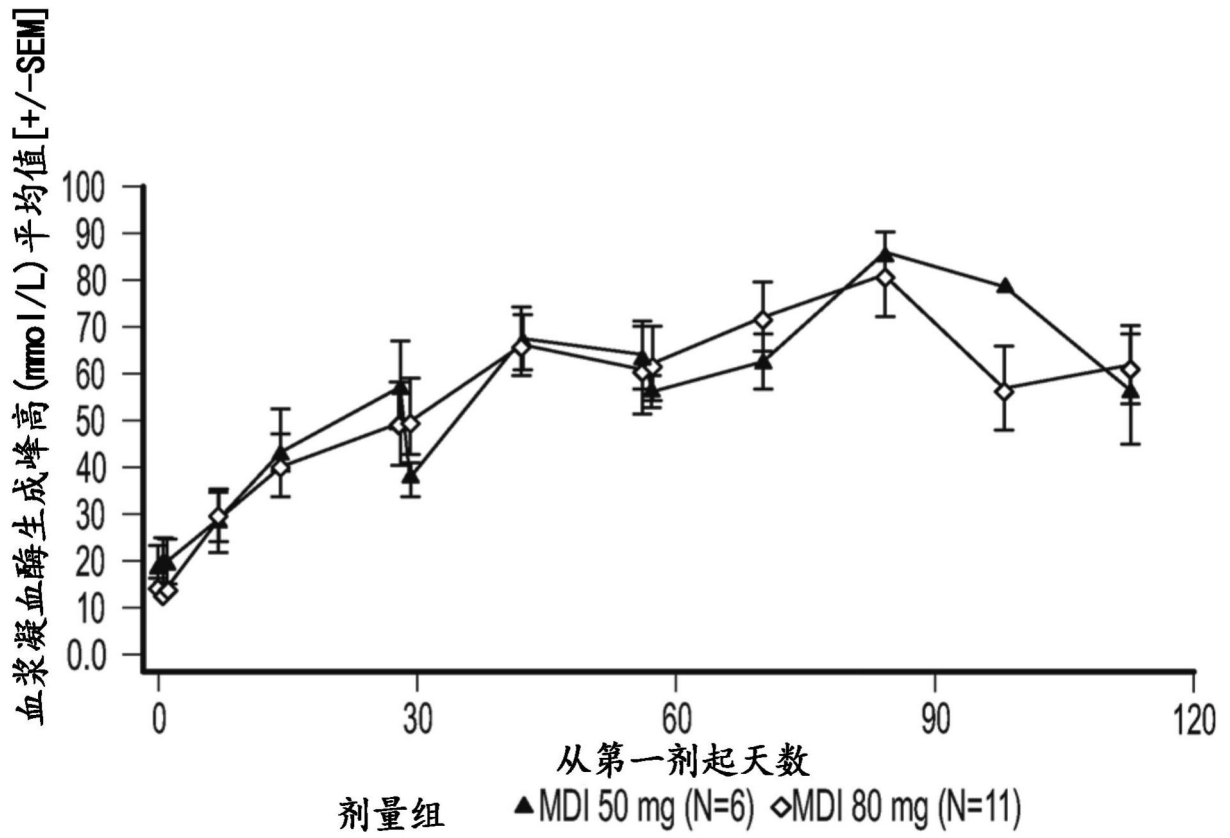


FIG. 4B

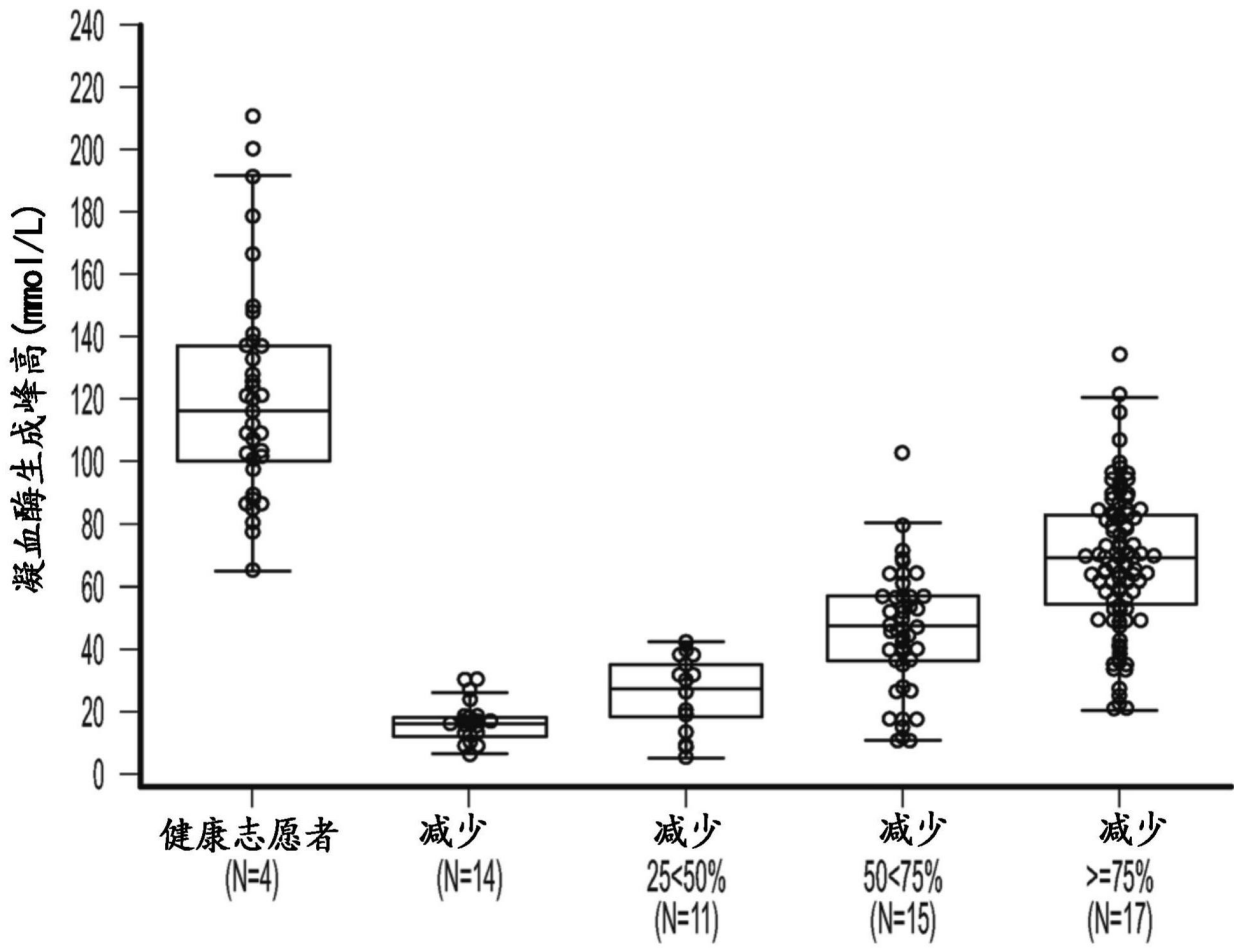


FIG. 5