(19)国家知识产权局

(12)发明专利申请

(10)申请公布号 CN 117500500 A
(43)申请公布日 2024.02.02

(21)申请号 202280043007.4
(22)申请日 2022.06.17
(30)优先权数据
63/212,465 2021.06.18 US
(85)PCT国际申请进入国家阶段日
2023.12.15
(86)PCT国际申请的申请数据
PCT/IB2022/055639 2022.06.17
(87)PCT国际申请的公布数据
WO2022/264101 EN 2022.12.22
(71)申请人 诺华股份有限公司
地址 瑞士巴塞尔
(72)发明人 A·S·舒巴特韦伦西克 G·容格 T·霍布罗 R·乔拉
(74)专利代理机构 北京市中咨律师事务所 11247
专利代理师 沈晓书 黄革生
(51)Int.Cl.
A61K 31/454(2006.01)

权利要求书2页 说明书43页 附图6页

(54)发明名称

治疗自身免疫性血液病的方法

(57)摘要

本文描述了使用因子B抑制剂LNP023(伊普可泮)或其药学上可接受的盐例如盐酸伊普可泮治疗自身免疫性良性血液病(例如,ITP、CAD、wAIHA和TTP)的方法。

CN 117500500 A

1.一种治疗有需要的受试者如患者的自身免疫性血液病的方法,所述方法包括向所述受试者如患者施用治疗有效量的伊普可泮或其药学上可接受的盐(例如,盐酸伊普可泮),从而治疗所述受试者如患者,其中所述自身免疫性血液病选自由以下组成的组:免疫性血小板减少症(ITP)、冷凝集素病(CAD)、温抗体型自身免疫性溶血性贫血(wAIHA)和血栓性血小板减少性紫癜(TTP)。

2.如权利要求1所述的方法,其中所述治疗有效量的伊普可泮或其药学上可接受的盐(例如,盐酸伊普可泮)包含约50mg至约200mg、约50mg、约100mg或约200mg的剂量(其中给药量是指盐酸伊普可泮的无水游离碱)。

3.如权利要求1所述的方法,其中所述治疗有效量的伊普可泮或其药学上可接受的盐(例如,盐酸伊普可泮)按每日一次(q.d.)或每日两次(b.i.d.)向所述受试者如患者施用。

4.如权利要求1所述的方法,其中所述方法包括向所述受试者如患者口服施用伊普可泮或其药学上可接受的盐(例如,盐酸伊普可泮,例如,盐酸伊普可泮一水合物,例如,盐酸伊普可泮一水合物形式H_B)。

5.如权利要求1所述的方法,其中所述方法包括每日两次(b.i.d.)以约200mg的剂量向所述受试者如患者口服施用伊普可泮或其药学上可接受的盐,其中所述自身免疫性血液病选自由免疫性血小板减少症(ITP)或冷凝集素病(CAD)组成的组。

6.如权利要求1所述的方法,其中所述ITP受试者如患者既往接受过或当前正在接受以治疗自身免疫性良性血液病为目的而施用的至少一种独特的既往治疗,例如,皮质类固醇、静脉注射免疫球蛋白(IVIG)、抗Rho(D)免疫球蛋白和血小板生成素受体激动剂(TPO-RA)。

7.如权利要求1所述的方法,其中所述CAD受试者如患者既往接受过或当前正在接受以治疗自身免疫性良性血液病为目的而施用的至少一种独特的既往治疗,例如,血浆分离术、静脉注射免疫球蛋白(IVIG)、利妥昔单抗和苯达莫司汀中的至少一种。

8.如权利要求1所述的方法,其中治疗包括,相对于治疗前,实现血小板计数升高了例如至少10k/μL、15k/μL、20k/μL、25k/μL、30k/μL、35k/μL、40k/μL、45k/μL、50k/μL、60k/μL、70k/μL、80k/μL、90k/μL或100k/μL;或实现血小板计数为至少50k/μL、60k/μL、70k/μL、80k/μL、90k/μL、100k/μL、110k/μL、120k/μL、130k/μL、140k/μL、150k/μL、180k/μL、200k/μL或250k/μL。

9.如权利要求1所述的方法,其中治疗包括相对于治疗前实现出血减少,例如,诸如Kaufman等人(Kaufman RM,Djulbegovic B,Gernsheimer T,等人(2015)Platelet transfusion:a clinical practice guideline from the AABB.[血小板输注:AABB的临床实践指南]Ann Intern Med[内科学年鉴];162(3):205-13)所定义的修订版WHO出血评分例如改善1分、2分、3分或4分。

10.如权利要求1所述的方法,其中治疗包括维持血小板计数升高至少约1周、至少约2周、至少约3周、至少约4周、至少约5周、至少约6周、至少约7周、至少约8周、至少约9周或至少约10周。

11.如权利要求1所述的方法,其中治疗包括,相对于治疗前,实现血红蛋白水平升高了例如至少1.5g/dL、1.75g/dL、2.0g/dL、2.5g/dL、3.0g/dL、4.0g/dL或5.0g/dL;或实现血红蛋白水平为至少10g/dL、11g/dL、12g/dL、13g/dL、14g/dL或15g/dL。

12.如权利要求1所述的方法,其中治疗包括,相对于治疗前,实现输注需求减少。

13.如权利要求1所述的方法,其中治疗包括维持血红蛋白水平至少约1周、至少约2周、至少约3周、至少约4周、至少约5周、至少约6周、至少约7周、至少约8周、至少约9周或至少约10周。

14.如权利要求1所述的方法,其中治疗包括,例如按照FACIT-疲劳量表,相对于治疗前,实现疲劳严重程度降低。

15.伊普可泮或其药学上可接受的盐例如盐酸伊普可泮用于在治疗有需要的受试者如患者的自身免疫性良性血液病例如ITP、CAD、wAIHA或TTP中使用,其中所述治疗包括向所述受试者如患者施用治疗有效量的伊普可泮或其药学上可接受的盐(例如,盐酸伊普可泮),从而治疗所述受试者如患者,其中所述自身免疫性血液病选自由以下组成的组:免疫性血小板减少症(ITP)、冷凝集素病(CAD)、温抗体型自身免疫性溶血性贫血(wAIHA)和血栓性血小板减少性紫癜(TTP)。

16.伊普可泮或其药学上可接受的盐例如盐酸伊普可泮用于在治疗受试者如患者的自身免疫性良性血液病例如ITP、CAD、wAIHA或TTP中的用途,其中所述治疗包括向所述受试者如患者施用治疗有效量的伊普可泮或其药学上可接受的盐(例如,盐酸伊普可泮),从而治疗所述受试者如患者,其中所述自身免疫性血液病选自由以下组成的组:免疫性血小板减少症(ITP)、冷凝集素病(CAD)、温抗体型自身免疫性溶血性贫血(wAIHA)和血栓性血小板减少性紫癜(TTP)。

治疗自身免疫性血液病的方法

技术领域

[0001] 本文所描述的是用因子B抑制剂LNP023(伊普可泮(iptacopan))或其药学上可接受的盐(例如,盐酸伊普可泮)治疗自身免疫性良性血液病,特别是免疫性血小板减少症(ITP)、冷凝集素病(CAD)、温抗体型自身免疫性溶血性贫血(wAIHA)和血栓性血小板减少性紫癜(TTP)的方法。

背景技术

[0002] 自身免疫性良性血液病描述了多种适应症,其共同特征在于免疫靶向和最终破坏受试者的血细胞。例如,原发免疫性血小板减少症(ITP)是主要由IgG介导的自身免疫性血小板减少症,在没有特定根本原因的情况下,典型地表现为急性出血体征。虽然被认为是一种罕见疾病,但估计在美国的现有患者为86,000例,是最常见的自身免疫性血液病。

[0003] 新诊断的原发性ITP的护理标准包括施用皮质类固醇、静脉注射免疫球蛋白(IVIG)或抗Rho(D)免疫球蛋白。然而,大多数接受这些治疗的成人最终将复发并需要进一步治疗,后续的治疗选择包括血小板生成素受体激动剂(TPO-RA),包括艾曲泊帕(eltrombopag)、阿伐曲泊帕(avatrombopag)和罗米司亭(romiplostim)以及利妥昔单抗(rituximab)、福坦替尼(fostamatinib)和脾切除术。尽管有这些选择,仍然存在未满足的医疗需求,即诱导复发性/难治性患者持久缓解的治疗和具有预测生物标志物的靶向治疗。

[0004] 另一种示例性自身免疫性良性血液病是原发性冷凝集素病(CAD),其是通常由低温或病毒感染触发的自身免疫性溶血性贫血。尽管术语"原发性"意味着不存在特定根本原因,但最近的证据表明,大多数患者实际上患有低级别淋巴组织增生性疾病(Berentsen S等人(2019)J Blood Med[血液医学杂志]第93-103页)。原发性CAD是一种罕见疾病,估计在美国现有患者为5,000例,通常出现急性溶血性贫血的体征和症状。原发性CAD几乎只影响成人,发病时的中位年龄为67岁。

[0005] 急性原发性CAD的护理标准包括血浆分离术、静脉注射免疫球蛋白(IVIG)和/或红细胞输注。难治性病例的主要治疗选择包括利妥昔单抗联合或不联合苯达莫司汀。尽管有这些选择,仍然存在未满足的医疗需求,即诱导复发性/难治性患者持久缓解的治疗和具有预测生物标志物的靶向治疗。

[0006] 伊普可泮(LNP023)是一种口服施用、小分子量、首创、选择性蛋白酶抑制剂,与补体因子B(FB)结合并抑制C3(即C3bBb)和C5(C3bBbC3b)转化酶,从而阻断膜攻击复合物(MAC)的形成。此外,伊普可泮可阻断细胞放大阶段,并使补体激活过程停止。在多项体外和体内非临床机理研究中,伊普可泮显示出对补体旁路途径的抑制(Schubart A,等人(2019)Proc Natl Acad Sci USA[美国国家科学院院刊];116(16):7926-31)。因此,伊普可泮很可能为受试者(特别是ITP和CAD患者)中的自身免疫性良性血液病治疗提供治疗获益。

发明内容

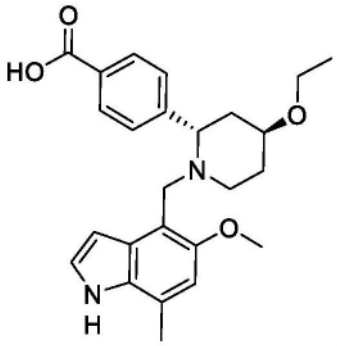
[0007] 本文所描述的是用LNP023(伊普可泮)或其药学上可接受的盐(例如,盐酸伊普可

泮)治疗自身免疫性良性血液病,特别是免疫性血小板减少症(ITP)、冷凝集素病(CAD)、温抗体型自身免疫性溶血性贫血(wAIHA)和血栓性血小板减少性紫癜(TTP)的方法。进一步,本披露涉及确定伊普可泮或其药学上可接受的盐(例如,盐酸伊普可泮)在ITP或CAD受试者中的安全性和疗效的概念验证、适应性篮2期研究。在一个实施例中,受试者患有或被诊断为高补体激活或低补体激活。在一个实施例中,受试者患有或被诊断为血小板减少症、贫血或溶血。在一个实施例中,患者未接受过补体抑制剂治疗,包括抗C5抗体治疗。在一个实施例中,患者既往接受过或当前正在接受补体抑制剂治疗、免疫抑制治疗或其他针对ITP或CAD开具的治疗。

[0008] 本披露还涉及与伊普可泮或其药学上可接受的盐(例如,盐酸伊普可泮)相关的药物组合物、用途、试剂盒等。

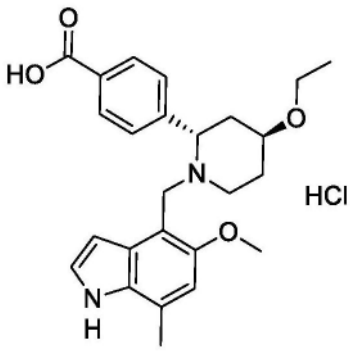
[0009] 伊普可泮属于补体途径的因子B抑制剂类别,并且通过抑制或阻遏由C3激活引起的补体系统的放大发挥作用,而不考虑初始的激活机制如何。

[0010] 伊普可泮的化学名称是4-((2S,4S)-(4-乙氧基-1-((5-甲氧基-7-甲基-1H-吲哚-4-基)甲基)哌啶-2-基))苯甲酸,并且可由以下化学结构表示:

[0011] 

。

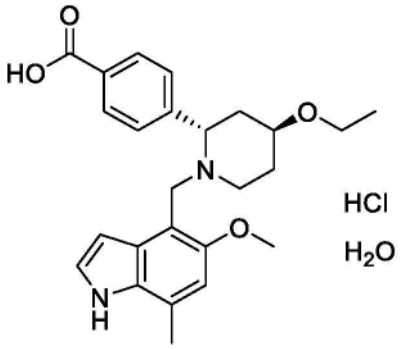
[0012] 盐酸伊普可泮的化学名称是4-((2S,4S)-(4-乙氧基-1-((5-甲氧基-7-甲基-1H-吲哚-4-基)甲基)哌啶-2-基))苯甲酸盐酸盐,并且可由以下化学结构表示:

[0013] 

。

[0014] 伊普可泮、盐酸伊普可泮及其制备方法披露于美国专利号9,682,968和10,093,663中(参见实例26a、26c和26d),通过引用以其全文并入本文。

[0015] 用作此项研究的试验用研究药物的盐酸伊普可泮的形式是一水合物(形式H_B),如下式所示:

[0016] 

[0017] (2S,4S)-2-(4-羧基苯基)-4-乙氧基-1-[(5-甲氧基-7-甲基-1H-吲哚-4-基)甲基]

[0018] 哌啶-1-氯化鎓一水(1/1)

[0019] 盐酸伊普可泮一水合物形式H_B及其制备方法披露于U.S.S.N.63/026,637和U.S.S.N.63/052,699(作为WO 2021/234544公开)中,其各自通过引用以其全文并入本文。

[0020] 在一方面,本披露提供了用于治疗有需要的受试者如患者的自身免疫性良性血液病(例如,免疫性血小板减少症(ITP)、冷凝集素病(CAD)、温抗体型自身免疫性溶血性贫血(wAIHA)或血栓性血小板减少性紫癜(TTP))的方法,该方法包括向受试者如患者口服施用治疗有效量的伊普可泮或其药学上可接受的盐(例如,盐酸伊普可泮),从而治疗受试者如患者。

[0021] 在一方面,本披露提供了用于治疗有需要的受试者如患者的自身免疫性良性血液病(例如,免疫性血小板减少症(ITP)、冷凝集素病(CAD)、温抗体型自身免疫性溶血性贫血(wAIHA)或血栓性血小板减少性紫癜(TTP))的方法,该方法包括向受试者如患者口服施用约50mg至约200mg、约50mg、约100mg或约200mg的伊普可泮或其药学上可接受的盐(例如,盐酸伊普可泮),从而治疗受试者如患者(其中给药量是指盐酸伊普可泮的无水游离碱)。

[0022] 在一方面,本披露提供了用于治疗有需要的受试者如患者的自身免疫性良性血液病(例如,免疫性血小板减少症(ITP)、冷凝集素病(CAD)、温抗体型自身免疫性溶血性贫血(wAIHA)或血栓性血小板减少性紫癜(TTP))的方法,该方法包括每日一次(q.d.)或每日两次(b.i.d.)(例如,约每12小时)向受试者如患者口服施用伊普可泮或其药学上可接受的盐(例如,盐酸伊普可泮),从而治疗受试者如患者(其中给药量是指盐酸伊普可泮的无水游离碱)。

[0023] 在一方面,本披露提供了用于治疗有需要的受试者如患者的自身免疫性良性血液病(例如,免疫性血小板减少症(ITP)、冷凝集素病(CAD)、温抗体型自身免疫性溶血性贫血(wAIHA)或血栓性血小板减少性紫癜(TTP))的方法,该方法包括每2、4、6、8、10、12、14、16、20或24小时向受试者如患者口服施用伊普可泮或其药学上可接受的盐(例如,盐酸伊普可泮),从而治疗受试者如患者(其中给药量是指盐酸伊普可泮的无水游离碱)。

[0024] 在另一方面,本披露提供了在曾接受过或已经接受了伊普可泮或其药学上可接受的盐(例如,盐酸伊普可泮)治疗的受试者如患者中评估治疗自身免疫性良性血液病(例如,免疫性血小板减少症(ITP)、冷凝集素病(CAD)、温抗体型自身免疫性溶血性贫血(wAIHA)或血栓性血小板减少性紫癜(TTP))的疗效的方法,该方法包括获得受试者如患者中的选自由以下组成的组的生物标志物水平:(i)血小板计数;(ii)血红蛋白水平;(iii)因子Bb水平;

(iv)Wieslab;(v)sC5b-9水平;(vi)C3/C4;和(vi')C4d水平,从而评估治疗的疗效。该方法包括获得(i)至(vi')中任一项中的至少一项。

[0025] 在一个实施例中,方法进一步包括获得受试者如患者中的第二种生物标志物的水平。在一个实施例中,第二种生物标志物选自由以下组成的组:(vii)乳酸脱氢酶水平;(viii)总胆红素水平;(ix)网织红细胞计数;(x)结合珠蛋白水平;(xi)抗血小板抗体水平;(xii)未成熟血小板分数;(xiii)冷凝集素滴度;(xiv)总抗球蛋白滴度;和(xv)冷凝集素热振幅。该方法包括获得(vii)至(xv)中任一项中的至少一项。

[0026] 在另一方面,本披露提供了伊普可泮或其药学上可接受的盐(例如,盐酸伊普可泮),用于在治疗受试者如患者的自身免疫性良性血液病(例如,免疫性血小板减少症(ITP)、冷凝集素病(CAD)、温抗体型自身免疫性溶血性贫血(wAIHA)或血栓性血小板减少性紫癜(TTP))中使用。

[0027] 在另一方面,本披露提供了伊普可泮或其药学上可接受的盐(例如,盐酸伊普可泮)在生产用于治疗受试者如患者的自身免疫性良性血液病(例如,免疫性血小板减少症(ITP)、冷凝集素病(CAD)、温抗体型自身免疫性溶血性贫血(wAIHA)或血栓性血小板减少性紫癜(TTP))的药物中的用途。

[0028] 本文所述的治疗方法可另外地包括在用伊普可泮或其药学上可接受的盐(例如,盐酸伊普可泮)治疗之前和/或之后的多个评价步骤。在一个实施例中,在施用伊普可泮或其药学上可接受的盐(例如,盐酸伊普可泮)之前、期间和/或之后,该方法进一步包括评价PK和PD参数(例如,伊普可泮或其药学上可接受的盐(例如,盐酸伊普可泮)的血浆浓度)的步骤。可通过例如质谱、例如LC-MS对体液(例如血液或血浆)进行样品分析来实现评价。

附图说明

[0029] 图1描绘了研究设计的示意图。

[0030] 图2是披露治疗期初始阶段(A部分)评估时间表的表格。

[0031] 图3是披露扩展治疗期间(B部分)评估时间表的表格。

具体实施方式

[0032] 本文描述了使用方法以及确定伊普可泮或其药学上可接受的盐(例如,盐酸伊普可泮)在患有自身免疫性良性血液病(例如免疫性血小板减少症(ITP)、冷凝集素病(CAD)、温抗体型自身免疫性溶血性贫血(wAIHA)和血栓性血小板减少性紫癜(TTP))的受试者中的安全性和疗效的2期临床研究。受试者可能表现出高或低补体激活。在一个实施例中,受试者既往接受过或当前正在接受至少一种独特的治疗,施用意图是治疗这样的自身免疫性良性血液病。本文所述的用途和研究披露了伊普可泮或其药学上可接受的盐(例如,盐酸伊普可泮)对一系列与自身免疫性良性血液病有关的疗效评估的影响,包括血液学参数、贫血、溶血以及针对疲劳(慢性疾病治疗功能性评估(Functional Assessment of Chronic Illness Therapy(FACIT))-疲劳)和生活质量的患者报告结局(PRO)。

[0033] 此外,此项研究还将作为开发伊普可泮或其药学上可接受的盐(例如,盐酸伊普可泮)用于治疗自身免疫性良性血液病(例如ITP、CAD、wAIHA和TTP)患者的关键试验。因此,本文描述了治疗有需要的受试者的自身免疫性良性血液病(例如ITP、CAD、wAIHA和TTP)的方

法,该方法包括按例如每日一次或每日两次剂量向受试者施用(例如,口服)治疗有效量(例如,约50mg至约200mg、约50mg、约100mg或约200mg的剂量)的伊普可泮或其药学上可接受的盐(例如,盐酸伊普可泮)(其中给药量是指盐酸伊普可泮的无水游离碱)。本文还描述了选择目标患者人群的方法、监测目标患者人群的治疗的方法以及评估目标患者人群的治疗的安全性和疗效的方法。

[0034] 本披露的细节陈述于下文所附的说明书中。尽管可以在本披露的实践或测试中使用与本文所述的方法和材料相似或等同的方法和材料,但本文描述了说明性方法和材料。根据说明书并且根据权利要求书,本披露的其他特征、目标和优点将是清楚的。在本说明书和所附权利要求中,单数形式还包括复数,除非上下文另有明确地说明。除非另外定义,否则本文所用的全部技术和科学术语具有与本披露所属领域的普通技术人员通常所理解的相同的意义。在本说明书中引用的所有专利和出版物均通过引用以其全文并入本文。

[0035] 定义

[0036] 除非提供了具体的定义,否则与本文所述的分析化学、合成有机化学以及医学化学和药物化学结合使用的命名法及其实验室程序和技术是本领域中众所周知并且常用的那些。标准技术可用于化学合成和化学分析。某些这样的技术和程序可以在例如"Remington's Pharmaceutical Sciences[雷明顿药物科学],"Mack Publishing Co.[麦克出版公司],Easton,Pa.[宾夕法尼亚州伊斯顿],第21版,2005中找到,通过引用将其并入本文用于任何目的。在允许的情况下,贯穿本披露引用的所有专利、申请、公开的申请和其他出版物以及其他数据和其他数据均通过引用以其整体并入本文。

[0037] 除非另有指示,否则以下术语具有以下含义:

[0038] 如本文所用,"约"是指在值的±10%内。

[0039] 如本文所用,"施用"("administering"或"administration")意指向个体提供药剂,并且包括但不限于由医学专业人员施用和自行施用。向个体施用药剂可以是连续的、慢性的、短暂的或间歇的。

[0040] 如本文所用,术语"获得(acquire或acquiring)"如本文所用的术语,是指通过"直接获得"或"间接获得"物理实体或价值来获得对该物理实体(例如,样品,如血液样品或血浆样品)或价值(例如,数值)的占有。"直接获得"意指执行过程(例如,分析方法)以获得物理实体或价值。"间接获得"是指从另一方或来源(例如,直接获得物理实体或价值的第三方实验室)接收物理实体或价值。直接获得价值包括执行包括样品或另一物质发生物理变化的过程,例如执行包括物质(例如,样品)发生物理变化的分析过程,执行分析方法,例如本文所述的方法,例如,通过例如质谱、例如LC-MS、例如LC-MS/MS方法对体液(例如血液)进行样品分析。

[0041] 如本文所用,"剂量"是指在单次施用或在指定时期内提供的指定量的药剂。在某些实施例中,剂量可以在胶囊中施用。如本文所用,给药量是指盐酸伊普可泮的无水游离碱。

[0042] 如本文所用,"个体"、"患者"、"参与者"或"受试者"可互换使用,并且是指被选择用于治疗或疗法的个体(例如,人类)。

[0043] 如本文所用,"药学上可接受的盐"意指伊普可泮的生理学上和药学上可接受的盐,即保留伊普可泮的期望生物活性且不会产生不期望的毒理学效应的盐。术语"药学上可

接受的盐”或“盐”包括由药学上可接受的无毒性酸或碱(包括无机或有机的酸和碱)制备的盐。伊普可泮的“药学上可接受的盐”可通过本领域众所周知的方法制备。对于药学上可接受的盐的综述,参见Stahl和Wermuth,Handbook of Pharmaceutical Salts:Properties,Selection and Use[药用盐手册:特性、选择和使用](约翰威立国际出版公司(Wiley-VCH),魏因海姆,德国(Weinheim,Germany),2002)。盐酸伊普可泮及其制备方法披露于美国专利号9,682,968和10,093,663中(参见实例26d),通过引用以其全文并入本文。

[0044] 如本文所用,术语“水合物”是指其中水配合在晶体结构中或被其容纳(例如,作为晶体结构的一部分)或被截留在晶体中(水夹杂物))的结晶固体。因此,水能够以化学计量的量或非化学计量的量存在。当水以化学计量的量存在时,可以通过添加希腊数字前缀来指代水合物。例如,水合物可被称为半水合物或称为一水合物,取决于水/化合物的化学计量学。含水量可以例如通过卡尔费休库仑分析法(Karl-Fischer-Coulometry)来测量。

[0045] 如本文所用,术语“无水形式”或“无水物”是指其中没有水配合在晶体结构中或被其容纳的结晶固体。无水形式可以仍含有残余的水,该残余的水不是晶体结构的一部分,但可以吸附在晶体的表面上或吸收到晶体的无序区域中。典型地,无水形式含有基于该结晶形式的重量不超过3.0w-%,例如,不超过1.0w-%的水。

[0046] 如本文所用,术语“治疗”意指降低、抑制、减弱、减少、阻滞或稳定病况或疾病(例如,自身免疫性良性血液病,如ITP、CAD、wAIHA和TTP)的发展或进展。

[0047] 如本文所用,术语“独特的既往治疗”意指意图治疗研究中的适应症而施用的任何药剂或非药物干预类型(例如,脾切除术、血浆分离术)。血液制品输注不作为既往治疗。任何独特的既往治疗均将计数一次,即使停止并重新开始或以不同组合给予。不同的皮质类固醇将被计为单一独特的既往治疗,而其他药物类别(例如血小板生成素受体激动剂)的不同成员将被计为不同的独特的既往治疗。

[0048] 除非另有说明,否则假定术语对照的常规定义和常规的稳定原子的原子价,并在全部式和基团中体现。

[0049] 在本披露中使用的冠词“一个(a和an)”是指冠词的一个或多个(例如,至少一个)语法宾语。举例来说,“一个元素”意指一个元素或多于一个元素。

[0050] 使用方法

[0051] 自身免疫性良性血液病包括一组疾病,其特征尤其在于免疫靶向和/或降解宿主血细胞或血液组织。示例性自身免疫性良性血液病包括免疫性血小板减少症(ITP)、冷凝集素病(CAD)、温抗体型自身免疫性溶血性贫血(wAIHA)和血栓性血小板减少性紫癜(TTP)。

[0052] 本文提供了伊普可泮或其药学上可接受的盐(例如,盐酸伊普可泮),用于在治疗有需要的受试者如患者的自身免疫性良性血液病(例如,ITP、CAD、wAIHA或TTP)中使用,其中该伊普可泮或其药学上可接受的盐(例如,盐酸伊普可泮)将以本文所述的治疗有效量口服施用。

[0053] 本文提供了伊普可泮或其药学上可接受的盐(例如,盐酸伊普可泮),用于治疗有需要的受试者如患者的自身免疫性良性血液病(例如,ITP、CAD、wAIHA和TTP),其中该伊普可泮或其药学上可接受的盐(例如,盐酸伊普可泮)将以本文所述的治疗有效量施用。

[0054] 本文提供了包含伊普可泮或其药学上可接受的盐(例如,盐酸伊普可泮)的药物组合物,用于在治疗有需要的受试者如患者的自身免疫性良性血液病(例如,ITP、CAD、wAIHA

或TTP)中使用,其中该伊普可泮或其药学上可接受的盐(例如,盐酸伊普可泮)将以本文所述的治疗有效量施用。

[0055] 本文提供了包含伊普可泮或其药学上可接受的盐(例如,盐酸伊普可泮)的药物组合物,用于治疗有需要的受试者如患者的自身免疫性良性血液病(例如,ITP、CAD、wAIHA或TTP),其中该伊普可泮或其药学上可接受的盐(例如,盐酸伊普可泮)将以本文所述的治疗有效量施用。

[0056] 为简单起见,下文描述中的术语"伊普可泮或其药学上可接受的盐"、"盐酸伊普可泮"、"盐酸伊普可泮一水合物"或"盐酸伊普可泮一水合物形式H_B"(统称为"伊普可泮实体")在适当情况下也可用术语"包含[任何上述伊普可泮实体]的药物组合物"取代。

[0057] 本文提供了用于治疗有需要的受试者如患者的自身免疫性良性血液病(例如,ITP、CAD、wAIHA或TTP)的方法,该方法包括向受试者如患者口服施用治疗有效量的伊普可泮或其药学上可接受的盐(例如,盐酸伊普可泮),从而治疗受试者如患者(其中给药量是指盐酸伊普可泮的无水游离碱)。

[0058] 在一个实施例中,方法包括向受试者如患者口服施用盐酸伊普可泮。在一个实施例中,方法包括向受试者如患者口服施用盐酸伊普可泮一水合物。在一个实施例中,方法包括向受试者如患者口服施用盐酸伊普可泮一水合物形式H_B。

[0059] 在一个实施例中,方法包括向受试者如患者口服施用治疗有效量(例如,约50mg至约200mg、约50mg、约100mg或约200mg剂量)的伊普可泮或其药学上可接受的盐(例如,盐酸伊普可泮),从而治疗受试者如患者(其中给药量是指盐酸伊普可泮的无水游离碱)。

[0060] 在一个实施例中,方法包括每日一次(q.d.)或每日两次(b.i.d.)向受试者如患者口服施用治疗有效量的伊普可泮或其药学上可接受的盐(例如,盐酸伊普可泮),从而治疗受试者如患者(其中给药量是指盐酸伊普可泮的无水游离碱)。

[0061] 在一个实施例中,方法包括例如每日两次(b.i.d.)、例如约每12小时向受试者如患者口服施用治疗有效量(例如,约200mg剂量)的伊普可泮或其药学上可接受的盐(例如,盐酸伊普可泮),从而治疗受试者如患者(其中给药量是指盐酸伊普可泮的无水游离碱)。

[0062] 在一个实施例中,方法包括例如每日一次(q.d.)向受试者如患者口服施用治疗有效量(例如,约200mg剂量)的伊普可泮或其药学上可接受的盐(例如,盐酸伊普可泮),从而治疗受试者如患者(其中给药量是指盐酸伊普可泮的无水游离碱)。

[0063] 在一个实施例中,方法包括例如每日两次(b.i.d.)、例如约每12小时向受试者如患者口服施用治疗有效量(例如,约100mg剂量)的伊普可泮或其药学上可接受的盐(例如,盐酸伊普可泮),从而治疗受试者如患者(其中给药量是指盐酸伊普可泮的无水游离碱)。

[0064] 在一个实施例中,方法包括例如每日一次(q.d.)向受试者如患者口服施用治疗有效量(例如,约100mg剂量)的伊普可泮或其药学上可接受的盐(例如,盐酸伊普可泮),从而治疗受试者如患者(其中给药量是指盐酸伊普可泮的无水游离碱)。

[0065] 本文提供了伊普可泮或其药学上可接受的盐(例如,盐酸伊普可泮)在生产用于治疗有需要的受试者如患者的自身免疫性良性血液病(例如ITP、CAD、wAIHA和TTP)的药物中的用途,其中例如每日一次(q.d.)或每日两次(b.i.d.)、例如约每12小时向受试者如患者口服施用治疗有效量(例如,约50mg至约200mg、约50mg、约100mg或约200mg剂量)的该药物(其中给药量是指盐酸伊普可泮的无水游离碱)。

[0066] 本文提供了伊普可泮或其药学上可接受的盐(例如,盐酸伊普可泮)治疗有需要的受试者如患者的自身免疫性良性血液病(例如ITP、CAD、wAIHA和TTP)的用途,其中例如每日一次(q.d.)或每日两次(b.i.d.)、例如约每12小时向受试者如患者口服施用治疗有效量(例如,约50mg至约200mg、约50mg、约100mg或约200mg剂量)的伊普可泮或其药学上可接受的盐(其中给药量是指盐酸伊普可泮的无水游离碱)。

[0067] 本文提供了伊普可泮或其药学上可接受的盐(例如,盐酸伊普可泮)用于治疗有需要的受试者如患者的自身免疫性良性血液病(例如ITP、CAD、wAIHA和TTP)的用途,其中例如每日一次(q.d.)或每日两次(b.i.d.)、例如约每12小时向受试者如患者口服施用治疗有效量(例如,约50mg至约200mg、约50mg、约100mg或约200mg剂量)的伊普可泮或其药学上可接受的盐(其中给药量是指盐酸伊普可泮的无水游离碱)。

[0068] 本披露的上述方面通过下面的实施例进一步说明,这些实施例可以在适当的情况下自由组合。下文还描述了一些特定的示例性实施例。

[0069] 在一个实施例中,自身免疫性良性血液病是ITP、CAD、wAIHA或TTP。

[0070] 在一个实施例中,免疫性血小板减少症(ITP)是原发性ITP。

[0071] 在一个实施例中,冷凝集素病(CAD)是原发性CAD。

[0072] 在一个实施例中,向或将向受试者如患者施用伊普可泮或其药学上可接受的盐。

[0073] 在一个实施例中,向或将向受试者如患者口服施用约50mg至约200mg剂量的伊普可泮或其药学上可接受的盐(其中给药量是指盐酸伊普可泮的无水游离碱)。

[0074] 在一个实施例中,向或将向受试者如患者口服施用约50mg剂量的伊普可泮或其药学上可接受的盐(其中给药量是指盐酸伊普可泮的无水游离碱)。

[0075] 在一个实施例中,向或将向受试者如患者口服施用约100mg剂量的伊普可泮或其药学上可接受的盐(其中给药量是指盐酸伊普可泮的无水游离碱)。

[0076] 在一个实施例中,向或将向受试者如患者口服施用约200mg剂量的伊普可泮或其药学上可接受的盐(其中给药量是指盐酸伊普可泮的无水游离碱)。

[0077] 在一个实施例中,每日一次向或将向受试者如患者口服施用伊普可泮或其药学上可接受的盐。

[0078] 在一个实施例中,每日两次(例如,约每12小时)向或将向受试者如患者口服施用伊普可泮或其药学上可接受的盐(其中给药量是指盐酸伊普可泮的无水游离碱)。

[0079] 在一个实施例中,每日一次向或将向受试者如患者口服施用200mg剂量的伊普可泮或其药学上可接受的盐。

[0080] 在一个实施例中,每日两次(例如,约每12小时)向或将向受试者如患者口服施用200mg剂量的伊普可泮或其药学上可接受的盐(其中给药量是指盐酸伊普可泮的无水游离碱)。

[0081] 在一个实施例中,每日一次向或将向受试者如患者口服施用100mg剂量的伊普可泮或其药学上可接受的盐。

[0082] 在一个实施例中,每日两次(例如,约每12小时)向或将向受试者如患者口服施用100mg剂量的伊普可泮或其药学上可接受的盐(其中给药量是指盐酸伊普可泮的无水游离碱)。

[0083] 在一个实施例中,向或将向受试者如患者口服施用伊普可泮或其药学上可接受的

盐作为单药治疗,用于治疗自身免疫性良性血液病。

[0084] 在一个实施例中,向或将向受试者如患者口服施用伊普可泮或其药学上可接受的盐作为单药治疗,用于治疗ITP。

[0085] 在一个实施例中,向或将向受试者如患者口服施用伊普可泮或其药学上可接受的盐作为单药治疗,用于治疗CAD。

[0086] 在一个实施例中,向或将向受试者如患者口服施用伊普可泮或其药学上可接受的盐作为单药治疗,用于治疗wAIHA。

[0087] 在一个实施例中,向或将向受试者如患者口服施用伊普可泮或其药学上可接受的盐作为单药治疗,用于治疗TTP。

[0088] 在一个实施例中,向或将向受试者如患者口服施用伊普可泮或其药学上可接受的盐约1周、2周、3周、4周、6周、8周、3个月、4个月、6个月、8个月、10个月、12个月、15个月、18个月、20个月、24个月、28个月、32个月或36个月。

[0089] 在一个实施例中,向或将向受试者如患者口服施用伊普可泮或其药学上可接受的盐与一种或多种另外的药剂联合用药,用于治疗自身免疫性良性血液病。

[0090] 在一个实施例中,治疗包括向受试者如患者口服施用盐酸伊普可泮。

[0091] 在一个实施例中,治疗包括向受试者如患者口服施用盐酸伊普可泮一水合物。

[0092] 在一个实施例中,治疗包括向受试者如患者口服施用盐酸伊普可泮一水合物形式H_B。

[0093] 在一个实施例中,方法包括向受试者如患者口服施用盐酸伊普可泮。

[0094] 在一个实施例中,方法包括向受试者如患者口服施用盐酸伊普可泮一水合物。

[0095] 在一个实施例中,方法包括向受试者如患者口服施用盐酸伊普可泮一水合物形式H_B。

[0096] 在一个实施例中,口服施用或将口服施用的伊普可泮或其药学上可接受的盐是盐酸伊普可泮。

[0097] 在一个实施例中,口服施用或将口服施用的伊普可泮或其药学上可接受的盐是盐酸伊普可泮一水合物。

[0098] 在一个实施例中,口服施用或将口服施用的伊普可泮或其药学上可接受的盐是盐酸伊普可泮一水合物形式H_B。

[0099] 在一个实施例中,口服施用的药物包含盐酸伊普可泮。

[0100] 在一个实施例中,口服施用的药物包含盐酸伊普可泮一水合物。

[0101] 在一个实施例中,口服施用的药物包含盐酸伊普可泮一水合物形式H_B。

[0102] 在一个实施例中,受试者如患者患有或被诊断患有持续性血小板减少症或持续溶血。

[0103] 在一个实施例中,受试者如患者没有脾肿大、肝肿大或弥漫性淋巴结病的证据或未得到这些疾病的诊断。

[0104] 在一个实施例中,受试者如患者没有细菌或病毒感染(例如,脑膜炎奈瑟氏球菌(Neisseria meningitidis)、肺炎链球菌(Streptococcus pneumonia)或流感嗜血杆菌(Haemophilus influenzae)感染)的证据或未得到这些感染的诊断。

[0105] 在一个实施例中,受试者如患者为18岁或以上。

[0106] 在一个实施例中,受试者如患者既往接受过至少一种独特的既往治疗,施用意图是治疗自身免疫性良性血液病,例如治疗ITP或CAD。

[0107] 在一个实施例中,受试者如患者既往接受过或当前正在接受皮质类固醇、静脉注射免疫球蛋白(IVIG)、抗Rho(D)免疫球蛋白和血小板生成素受体激动剂(TPO-RA)中的至少一种治疗。

[0108] 在一个实施例中,受试者如患者既往接受过或当前正在接受血浆分离术、静脉注射免疫球蛋白(IVIG)、利妥昔单抗和苯达莫司汀中的至少一种治疗。

[0109] 在一个实施例中,受试者如患者未接受过补体抑制剂治疗。

[0110] 在一个实施例中,受试者如患者既往未接受过或未正在接受补体抑制剂治疗(例如,抗C5治疗)、免疫抑制治疗(例如,免疫抑制剂,如皮质类固醇、吗替麦考酚酯(MMF)、环磷酰胺或利妥昔单抗)或其他针对自身免疫性良性血液病(例如ITP、CAD、wAIHA和TTP)开具的治疗。

[0111] 在一个实施例中,受试者如患者既往接受过或当前正在接受补体抑制剂治疗。

[0112] 在一个实施例中,受试者如患者既往接受过或当前正在接受抗C5治疗。

[0113] 在一个实施例中,抗C5治疗是抗C5单克隆抗体治疗或其生物类似药。

[0114] 在一个实施例中,受试者如患者既往接受过或当前正在接受免疫抑制治疗(例如,免疫抑制剂,如皮质类固醇、吗替麦考酚酯(MMF)、环磷酰胺或利妥昔单抗)或其他针对自身免疫性良性血液病(例如,ITP、CAD、wAIHA或TTP)开具的治疗。

[0115] 在一个实施例中,受试者如患者既往接受过或当前正在接受血小板生成素受体激动剂(TPO-RA)治疗。

[0116] 在一个实施例中,ITP受试者如患者既往接受过或当前正在接受血小板生成素受体激动剂(TPO-RA)治疗。

[0117] 在一个实施例中,受试者如患者既往接受过或当前正在接受皮质类固醇治疗。

[0118] 在一个实施例中,ITP受试者如患者既往接受过或当前正在接受皮质类固醇治疗。

[0119] 在一个实施例中,受试者如患者既往未接受过或未正在接受血浆置换或血浆输注(PE/PI)治疗。在一个实施例中,受试者如患者既往未接受过或未正在接受选自由以下组成的组的药物:靶向B淋巴细胞消耗治疗(例如,利妥昔单抗)、全身性皮质类固醇、免疫抑制或抗肿瘤药剂(例如,Rho(D)IG、苯达莫司汀、硼替佐米、环孢素、环磷酰胺、IVIG、吗替麦考酚酯、长春新碱)、抗血栓剂、抗血小板治疗、吉非罗齐、CYP2C8抑制剂(例如,氯吡格雷)和外排转运蛋白P-gp的底物(例如,地高辛、奎尼丁、紫杉醇、芬太尼、苯妥英)。

[0120] 在一个实施例中,受试者如患者在施用伊普可泮或其药学上可接受的盐(例如,盐酸伊普可泮)前已接种了疫苗。

[0121] 在一个实施例中,受试者如患者已接种了抗脑膜炎奈瑟氏球菌、肺炎链球菌和流感嗜血杆菌感染中的一种或多种的疫苗。

[0122] 在一个实施例中,受试者如患者在施用伊普可泮或其药学上可接受的盐(例如,盐酸伊普可泮)前已接种了疫苗至少一周或至少两周、三周、四周或更长时间。

[0123] 在一个实施例中,受试者如患者具有或被确定具有调节补体旁路途径的成分中的基因突变。

[0124] 在一个实施例中,受试者如患者具有或被确定具有与自身免疫性良性血液病(例

如ITP或CAD)相关的基因突变。

[0125] 在一个实施例中,受试者如患者具有或被确定具有选自由以下组成的组的基因突变:C3(补体成分3)、CD46(分化簇46)、MCP(膜辅蛋白)、CFB(补体因子B)、CFH(补体因子H)、CFHR(补体因子H相关蛋白)、CFI(补体因子I)。

[0126] 在一个实施例中,受试者如患者未患有共病,例如,选自由以下组成的组:重度肾脏疾病(例如,CKD 4期、透析)、晚期心脏病(例如,NYHA IV级)、重度肺动脉高血压(例如,WHO IV级)或未出现不稳定血栓形成事件。在一个实施例中,受试者如患者未患有继发性免疫缺陷(包括HIV检查结果呈阳性)或乙型肝炎(HBV)或丙型肝炎(HCV)感染。在一个实施例中,受试者如患者未患有补体缺陷,例如获得性或遗传性补体缺陷。

[0127] 在一个实施例中,在用伊普可泮或其药学上可接受的盐(例如,盐酸伊普可泮)治疗前,例如在筛选期间或开始筛选期前,ITP受试者如患者的血小板计数为约30k/μL或更低。

[0128] 在一个实施例中,治疗ITP受试者如患者包括实现血小板计数的血液学正常化,例如,与参比标准(例如,未经治疗的受试者中的血小板水平)相比,血小板水平升高,例如,大于约10k/μL、15k/μL、20k/μL、25k/μL、30k/μL、35k/μL、40k/μL、45k/μL、50k/μL、60k/μL、70k/μL、80k/μL、90k/μL、100k/μL或更多。在一个实施例中,受试者实现血小板水平与参比标准(例如,未经治疗的受试者中的血小板水平)相比升高,例如,介于约10k/μL至100k/μL、或约25k/μL至75k/μL、或约30k/μL至60k/μL之间。确定血小板计数的血液学正常化的相关指南在例如ASH 2019ITP指南(Neunert等人(2019)Blood Adv[血液研究进展]3(23):3829-3866;Provan等人(2019)Blood Adv[血液研究进展])中提供。

[0129] 在一个实施例中,治疗ITP受试者如患者包括,相对于治疗前,实现血小板计数升高了例如至少10k/μL、15k/μL、20k/μL、25k/μL、30k/μL、35k/μL、40k/μL、45k/μL、50k/μL、60k/μL、70k/μL、80k/μL、90k/μL或100k/μL。

[0130] 在一个实施例中,治疗ITP受试者如患者包括,实现血小板计数为至少50k/μL、60k/μL、70k/μL、80k/μL、90k/μL、100k/μL、110k/μL、120k/μL、130k/μL、140k/μL、150k/μL、180k/μL、200k/μL或250k/μL。

[0131] 在一个实施例中,治疗ITP受试者如患者包括相对于治疗前实现出血减少,例如,诸如Kaufman等人(Kaufman RM,Djulbegovic B,Gernsheimer T,等人(2015)Platelet transfusion:a clinical practice guideline from the AABB.[血小板输注:AABB的临床实践指南]Ann Intern Med[内科学年鉴];162(3):205-13)所定义的修订版WHO出血评分例如改善1分、2分、3分或4分。

[0132] 在一个实施例中,实现血小板计数升高包括维持血小板计数升高至少约1周、至少约2周、至少约3周、至少约4周、至少约5周、至少约6周、至少约7周、至少约8周、至少约9周或至少约10周。

[0133] 在一个实施例中,血小板计数的血液学正常化包括维持血小板计数至少约1周、至少约2周、至少约3周、至少约4周、至少约5周、至少约6周、至少约7周、至少约8周、至少约9周或至少约10周。

[0134] 在一个实施例中,在用伊普可泮或其药学上可接受的盐(例如,盐酸伊普可泮)治疗前,受试者如患者的血小板计数(每微升血液)低于约150k/μL。在一个实施例中,在用伊

普可泮或其药学上可接受的盐(例如,盐酸伊普可泮)治疗后,血小板计数(每微升血液)正常化至约150k/μL或更多、约175k/μL或更多、约200k/μL或更多、约225k/μL或更多、约250k/μL或更多、约275k/μL或更多、约300k/μL或更多、约325k/μL或更多、约350k/μL或更多、约375k/μL或更多、约400k/μL或更多、约425k/μL或更多、约450k/μL或更多。在一个实施例中,在用伊普可泮或其药学上可接受的盐(例如,盐酸伊普可泮)治疗后,血小板计数(每微升血液)正常化至约150k/μL至约450k/μL的范围。

[0135] 在一个实施例中,在用伊普可泮或其药学上可接受的盐(例如,盐酸伊普可泮)治疗前,例如在筛选期间或开始筛选期前,CAD受试者如患者的血红蛋白水平为约10g/dL或更低。

[0136] 在一个实施例中,治疗CAD受试者如患者包括实现血红蛋白水平中的血液学正常化,例如,与参比标准(例如,未经治疗的受试者中的血红蛋白水平)相比,血红蛋白水平升高了例如大于约0.5g/dL、约0.75g/dL、约1.0g/dL、约1.25g/dL、约1.5g/dL、约1.75g/dL、约2.0g/dL、约2.5g/dL、约3.0g/dL、约4.0g/dL、约5.0g/dL或更多。在一个实施例中,该受试者实现与参比标准(例如,未经治疗的受试者中的血红蛋白水平)相比血红蛋白水平升高了例如约0.1g/dL至约10g/dL、或约0.5g/dL至约5g/dL、或约0.5g/dL至约2.5g/dL之间。确定血小板计数的血液学正常化的相关指南在例如相关文献(Berentsen等人(2021)Blood[血液],第1295-1303页)中提供。

[0137] 在一个实施例中,治疗CAD受试者如患者包括,相对于治疗前,实现血红蛋白水平升高了例如至少1.5g/dL、1.75g/dL、2.0g/dL、2.5g/dL、3.0g/dL、4.0g/dL或5.0g/dL。

[0138] 在一个实施例中,治疗CAD受试者如患者包括实现血红蛋白水平为至少10g/dL、11g/dL、12g/dL、13g/dL、14g/dL或15g/dL。在一个实施例中,治疗CAD受试者如患者包括实现血红蛋白水平中的血液学正常化,例如为至少12g/dL、13g/dL、14g/dL、15g/dL、16g/dL或17g/dL。

[0139] 在一个实施例中,治疗CAD受试者如患者包括,相对于治疗前,实现输血需求减少。

[0140] 在一个实施例中,实现血红蛋白水平升高包括维持血红蛋白水平至少约1周、至少约2周、至少约3周、至少约4周、至少约5周、至少约6周、至少约7周、至少约8周、至少约9周或至少约10周。

[0141] 在一个实施例中,治疗受试者如患者包括,例如按照FACIT-疲劳量表,相对于治疗前,实现疲劳严重程度降低。

[0142] 在一个实施例中,治疗受试者如患者包括,相对于治疗前,实现背景治疗(例如,血小板生成素受体激动剂(TPO-RA)和皮质类固醇)逐渐减少或停止。

[0143] 在一个实施例中,方法包括获得受试者如患者中(iii)因子Bb;(iv)Wieslab;(v)sC5b-9;(vi)C3/C4;和(vi')C4d的水平。在一个实施例中,方法包括获得(iii)因子Bb的水平。在一个实施例中,方法包括获得(iv)Wieslab的水平。在一个实施例中,方法包括获得(v)sC5b-9的水平。在一个实施例中,方法包括获得(vi)C3/C4的水平。在一个实施例中,方法包括获得(vi')C4d的水平。

[0144] 在一个实施例中,治疗受试者如患者包括,相对于治疗前,实现背景治疗逐渐减少。

[0145] 在一个实施例中,治疗受试者如患者包括实现背景治疗停止。

[0146] 在一个实施例中,治疗受试者如患者包括,相对于治疗前,实现血小板生成素受体激动剂(TPO-RA)逐渐减少。

[0147] 在一个实施例中,治疗受试者如患者包括实现血小板生成素受体激动剂(TPO-RA)停止。

[0148] 在一个实施例中,治疗受试者如患者包括,相对于治疗前,实现皮质类固醇逐渐减少。

[0149] 在一个实施例中,治疗受试者如患者包括实现皮质类固醇停止。

[0150] 在一个实施例中,方法进一步包括获得受试者如患者中另外的生物标志物的水平。在一个实施例中,第二种生物标志物选自由以下组成的组:(vii)乳酸脱氢酶(LDH)水平;(viii)总胆红素水平;(ix)网织红细胞计数;(x)结合珠蛋白水平;(xi)抗血小板抗体水平(例如,靶向GPIIb、GPIIIa、GPIIb/GPIIIa或GPIbIX);(xii)未成熟血小板分数;(xiii)冷凝集素滴度;(xiv)总抗球蛋白滴度;和(xv)冷凝集素热振幅。在一个实施例中,方法进一步包括获得(vii)。在一个实施例中,方法进一步包括获得(viii)。在一个实施例中,方法进一步包括获得(ix)。在一个实施例中,方法进一步包括获得(x)。在一个实施例中,方法进一步包括获得(xi)。在一个实施例中,方法进一步包括获得(xii)。在一个实施例中,方法进一步包括获得(xiii)。在一个实施例中,方法进一步包括获得(xiv)。在一个实施例中,方法进一步包括获得(xv)。在一个实施例中,方法进一步包括获得(v)-(xv)中的两项。在一个实施例中,方法进一步包括获得(v)-(xv)中的三项。在一个实施例中,方法进一步包括获得(v)-(xv)中的四项。在一个实施例中,方法进一步包括获得(v)-(xv)中的五项。在一个实施例中,方法进一步包括获得(v)-(xv)中的六项。在一个实施例中,方法进一步包括获得(v)-(xv)中的七项。在一个实施例中,方法进一步包括获得(v)-(xv)中的八项。在一个实施例中,方法进一步包括获得(v)-(xv)中的九项。在一个实施例中,方法进一步包括获得(v)-(xv)中的各项。在一个实施例中,受试者如患者中的生物标志物水平通过体液(例如,血液或血浆)的样品分析获得。

[0151] 在一个实施例中,在用伊普可泮或其药学上可接受的盐(例如,盐酸伊普可泮)治疗前,例如在筛选期间或开始筛选期前,受试者如患者的LDH水平为约正常值上限(ULN)的1.5倍或更多。在一个实施例中,治疗受试者如患者包括,例如与基线相比、例如与施用伊普可泮或其药学上可接受的盐(例如,盐酸伊普可泮)前受试者中的LDH水平相比,降低受试者如患者中的LDH水平。

[0152] 在一个实施例中,例如与基线相比、例如与施用伊普可泮或其药学上可接受的盐(例如,盐酸伊普可泮)前受试者中的LDH水平相比,受试者如患者中的LDH水平降低至少约30%、至少约35%、至少约40%、至少约45%、至少约50%、至少约55%、至少约60%、至少约65%、至少约70%、至少约75%、至少约80%、至少约85%、至少约90%或至少约95%。在一个实施例中,例如与基线相比、例如与施用伊普可泮或其药学上可接受的盐(例如,盐酸伊普可泮)前受试者中的LDH水平相比,LDH水平降低至少约30%、至少约35%、至少约40%、至少约45%、至少约50%、至少约55%、至少约60%、至少约65%、至少约70%。在一个实施例中,例如与基线相比、例如与施用伊普可泮或其药学上可接受的盐(例如,盐酸伊普可泮)前受试者中的LDH水平相比,受试者如患者中的LDH水平降低至少约30%或40%。

[0153] 在一个实施例中,治疗受试者如患者包括改善肾功能。

[0154] 在一个实施例中,受试者如患者接受过或正在接受免疫抑制剂(例如,皮质类固醇、吗替麦考酚酯(MMF)、环磷酰胺或利妥昔单抗)治疗。免疫抑制剂的另外的实例可在Bagga等人(2019)Pediatric Nephrology[小儿肾脏科]34:1465-1482中找到。

[0155] 在一个实施例中,受试者如患者未接受过或未正在接受免疫抑制剂(例如,皮质类固醇、吗替麦考酚酯(MMF)、环磷酰胺或利妥昔单抗)治疗。在一个实施例中,受试者如患者具有或被确定具有补体因子H的抗体。

[0156] 在另一方面,本披露提供了伊普可泮或其药学上可接受的盐(例如,盐酸伊普可泮)在生产用于治疗受试者如患者的自身免疫性良性血液病的药物中的用途,其中向受试者如患者口服施用约200mg剂量的该药物(其中给药量是指盐酸伊普可泮的无水游离碱)。在一个实施例中,每日(例如,每日两次)向受试者如患者施用药物。

[0157] 在一个实施例中,口服施用的药物是盐酸伊普可泮。在一个实施例中,口服施用的药物是盐酸伊普可泮一水合物。在一个实施例中,口服施用的药物是盐酸伊普可泮一水合物形式H_B。

[0158] 在一个实施例中,受试者如患者患有或被诊断患有高补体活性或低补体活性。

[0159] 在另一方面,本披露提供了伊普可泮或其药学上可接受的盐(例如,盐酸伊普可泮),用于在治疗受试者如患者的自身免疫性良性血液病中使用。在一个实施例中,治疗包括口服施用约200mg剂量的伊普可泮或其药学上可接受的盐(例如,盐酸伊普可泮)(其中给药量是指盐酸伊普可泮的无水游离碱)。在一个实施例中,治疗包括每日两次(b.i.d.)口服施用约200mg剂量的伊普可泮或其药学上可接受的盐(例如,盐酸伊普可泮)(其中给药量是指盐酸伊普可泮的无水游离碱)。在一个实施例中,治疗包括每2、4、6、8、10、12、14、16、20或24小时向受试者如患者施用伊普可泮或其药学上可接受的盐(例如,盐酸伊普可泮)。在一个实施例中,向受试者如患者口服施用伊普可泮约1周、2周、3周、4周、6周、8周、3个月、4个月、6个月、8个月、10个月、12个月、15个月、18个月、20个月、24个月、28个月、32个月或36个月。

[0160] 患者选择和监测

[0161] 作为所披露的方法的一个实例,2期研究将入组诊断为自身免疫性良性血液病且在至少一部分受试者中有补体激活证据的受试者。研究设计为一项适应性篮研究,具有两个初始队列,即ITP和CAD。研究可修改为包括另外的队列,包括诊断为温抗体型自身免疫性溶血性贫血(wAIHA)和/或血栓性血小板减少性紫癜(TTP)的受试者。

[0162] 在原发性ITP队列中,受试者患有或被诊断患有ITP和持续性血小板减少症。

[0163] 在原发性CAD队列中,受试者患有或被诊断患有CAD、持续性贫血和溶血证据。

[0164] 将对一组所选的已知涉及自身免疫性良性血液病(例如,ITP或CAD)病因的基因进行基因检测,因为其能提供重要预后信息,如研究治疗反应、复发和移植后再发。但是,这种特异性基因分析将不是筛选过程或确定资格的一部分。另外的评估将包括评估相关生物标志物(例如,血小板计数、血红蛋白、因子Bb、Wieslab、sC5b-9和C3/C4)和补体蛋白的自身抗体(例如,因子H自身抗体)。一旦研究者确认ITP或CAD的临床诊断,将在当地法规允许的情况下并在获得患者的特定同意后进行基因和生物标志物/自身抗体检测。

[0165] 伊普可泮或其药学上可接受的盐(例如,盐酸伊普可泮)可抑制补体激活。因此,可以通过首先对患者进行评价,以确定受试者如患者是否有自身免疫性良性血液病(例如,

ITP或CAD)的证据,例如低血小板计数(<150x10^9/L)、溶血性贫血(LDH≥1.5x ULN,血红蛋白≤LLN),选择用伊普可泮或其药学上可接受的盐(例如,盐酸伊普可泮)治疗的受试者如患者,并且任选地向受试者如患者施用伊普可泮或其药学上可接受的盐(例如,盐酸伊普可泮)。

[0166] 在一个实施例中,可以通过评价某些PK/PD参数,例如伊普可泮或其药学上可接受的盐(例如,盐酸伊普可泮)的水平、血小板水平和/或血红蛋白水平来监测受试者如患者。

[0167] 疗效评估

[0168] 确定成功治疗自身免疫性良性血液病的主要疗效评估包括在不使用外源性挽救治疗的情况下评估受试者血小板计数或血红蛋白水平。因此,本文提供了在曾接受过或已经接受了约200mg剂量的伊普可泮或其药学上可接受的盐(例如,盐酸伊普可泮)例如每日两次(b.i.d.)治疗的受试者如患者中评估治疗疗效的方法,该方法包括评估受试者中的血小板计数或血红蛋白水平的变化,例如在受试者中不使用外源性挽救治疗的情况下,以评估治疗疗效。

[0169] 在一个实施例中,受试者患有或被诊断患有ITP。在一个实施例中,评估患有或被诊断患有ITP的受试者的疗效包括评估受试者的血小板计数的变化。在一个实施例中,受试者患有或被诊断患有CAD。在一个实施例中,评估患有或被诊断患有CAD的受试者的疗效包括评估受试者的血红蛋白水平的变化。

[0170] 在另一方面,本披露提供了在曾接受过或已经接受了约200mg剂量的伊普可泮或其药学上可接受的盐(例如,盐酸伊普可泮)每日两次(b.i.d.)治疗的患者人群中评估治疗疗效的方法,该方法包括确定实现所选结局的患者人群百分比,以评估治疗疗效(其中给药量是指盐酸伊普可泮的无水游离碱)。

[0171] 在一个实施例中,实现所选结局的患者人群百分比为约20%或更多、约25%或更多、约30%或更多、约35%或更多、约40%或更多、约45%或更多、约50%或更多、约55%或更多、约60%或更多、约65%或更多、约70%或更多、约75%或更多、约80%或更多、约85%或更多、约90%或更多、或约95%或更多。在一个实施例中,实现所选结局的患者人群百分比为约30%至约70%。

[0172] 在一个实施例中,实现所选结局包括实现血小板计数大于约10k/μL、15k/μL、20k/μL、25k/μL、30k/μL、35k/μL、40k/μL、45k/μL、50k/μL、60k/μL、70k/μL、80k/μL、90k/μL、100k/μL或更多。在一个实施例中,受试者实现血小板水平与参比标准(例如,未经治疗的受试者中的血小板水平)相比升高,例如,介于约10k/μL至100k/μL、或约25k/μL至75k/μL、或约30k/μL至60k/μL之间。在一个实施例中,实现所选结局包括实现血小板计数大于50k/μL。

[0173] 在一个实施例中,在用伊普可泮或其药学上可接受的盐(例如,盐酸伊普可泮)治疗后,血小板计数(每微升血液)正常化至约150k/μL或更多、约175k/μL或更多、约200k/μL或更多、约225k/μL或更多、约250k/μL或更多、约275k/μL或更多、约300k/μL或更多、约325k/μL或更多、约350k/μL或更多、约375k/μL或更多、约400k/μL或更多、约425k/μL或更多、约450k/μL或更多,例如,正常化至约150k/μL至约450k/μL的范围。

[0174] 在一个实施例中,实现所选结局(例如,血小板计数升高)包括维持血小板计数至少约1周、至少约2周、至少约3周、至少约4周、至少约5周、至少约6周、至少约7周、至少约8周、至少约9周或至少约10周。

[0175] 在一个实施例中,实现所选结局包括实现血红蛋白水平升高,例如与参比标准(例如,未经治疗的受试者中的血红蛋白水平)相比血红蛋白水平升高,例如,大于约0.5g/dL、0.75g/dL、1.0g/dL、1.25g/dL、1.5g/dL、1.75g/dL、2.0g/dL、2.5g/dL、3.0g/dL、4.0g/dL、5.0g/dL或更多。在一个实施例中,受试者实现与参比标准(例如,未经治疗的受试者中的血红蛋白水平)相比血红蛋白水平升高,例如约0.1g/dL至约10g/dL、或约0.5g/dL至约5g/dL、或约0.5g/dL至约2.5g/dL之间。在一个实施例中,实现所选结局包括实现受试者中血红蛋白水平升高大于或等于1.5g/dL。

[0176] 在一个实施例中,实现所选结局(例如,血红蛋白水平升高)包括维持血红蛋白水平至少约1周、至少约2周、至少约3周、至少约4周、至少约5周、至少约6周、至少约7周、至少约8周、至少约9周或至少约10周。

[0177] 在一个实施例中,所选结局包括选自由以下组成的组的生物标志物水平的正常化:因子Bb、Wieslab;sC5b-9、C3/C4、总胆红素、网织红细胞计数、结合珠蛋白、抗血小板抗体水平(例如,靶向GPIIb、GPIIIa、GPIIb/GPIIIa或GPIbIX)、未成熟血小板分数、冷凝集素滴度、总抗球蛋白滴度;和冷凝集素热振幅。

[0178] 在一个实施例中,LDH水平低于ULN(正常值上限)。

[0179] 在另一方面,本披露提供了在曾接受过或已经接受了约200mg剂量的伊普可泮或其药学上可接受的盐(例如,盐酸伊普可泮)每日两次(b.i.d.)治疗的患者人群中评估治疗疗效的方法,该方法包括,例如与基线相比、例如与用伊普可泮或其药学上可接受的盐(例如,盐酸伊普可泮)治疗前患者人群中的血红蛋白水平相比,确定实现血红蛋白水平升高约1.0、1.5或2.0g/dL或更多的患者人群百分比,以评估治疗疗效(其中给药量是指盐酸伊普可泮的无水游离碱)。

[0180] 在一个实施例中,实现血红蛋白水平升高的患者人群百分比为约20%或更多、约25%或更多、约30%或更多、约35%或更多、约40%或更多、约45%或更多、约50%或更多、约55%或更多、约60%或更多、约65%或更多、约70%或更多、约75%或更多、约80%或更多、约85%或更多、约90%或更多、或约95%或更多。

[0181] 在另一方面,本披露提供了在曾接受过或已经接受了约200mg剂量的伊普可泮或其药学上可接受的盐(例如,盐酸伊普可泮)每日两次(b.i.d.)治疗的患者人群中评估治疗疗效的方法,该方法包括,例如与基线相比、例如与用伊普可泮或其药学上可接受的盐(例如,盐酸伊普可泮)治疗前患者人群中的血小板计数相比,确定实现血小板计数升高约25、50或100k/μL或更多的患者人群百分比,以评估治疗疗效(其中给药量是指盐酸伊普可泮的无水游离碱)。

[0182] 在一个实施例中,实现血小板计数升高的患者人群百分比为约20%或更多、约25%或更多、约30%或更多、约35%或更多、约40%或更多、约45%或更多、约50%或更多、约55%或更多、约60%或更多、约65%或更多、约70%或更多、约75%或更多、约80%或更多、约85%或更多、约90%或更多、或约95%或更多。

[0183] 具体实施例

[0184] 虽然已经说明和描述了多种具体的实施例,但应当理解,在不脱离一种或多种本披露的精神和范围的情况下,可以进行多种改变。本披露通过以下列出的编号的实施例来例证。

[0185] 1.一种治疗有需要的受试者如患者的自身免疫性血液病的方法,该方法包括向该受试者如患者口服施用治疗有效量的伊普可泮或其药学上可接受的盐(例如,盐酸伊普可泮),从而治疗该受试者如患者。

[0186] 2.如实施例1所述的方法,其中该自身免疫性血液病选自由以下组成的组:免疫性血小板减少症(ITP)、冷凝集素病(CAD)、温抗体型自身免疫性溶血性贫血(wAIHA)和血栓性血小板减少性紫癜(TTP)。

[0187] 3.如实施例1或2所述的方法,其中该自身免疫性血液病是免疫性血小板减少症(ITP)。

[0188] 4.如实施例1或2所述的方法,其中该自身免疫性血液病是冷凝集素病(CAD)。

[0189] 5.如实施例1至4中任一项所述的方法,该方法包括向该受试者如患者口服施用治疗有效量的伊普可泮或其药学上可接受的盐(例如,盐酸伊普可泮),从而治疗该受试者如患者。

[0190] 6.如实施例1至5中任一项所述的方法,其中该治疗有效量的伊普可泮或其药学上可接受的盐(例如,盐酸伊普可泮)包含约50mg至约200mg、约50mg、约100mg或约200mg的剂量(其中给药量是指盐酸伊普可泮的无水游离碱)。

[0191] 7.如实施例1至6中任一项所述的方法,其中每日一次(q.d.)或每日两次(b.i.d.)向该受试者如患者施用治疗有效量的伊普可泮或其药学上可接受的盐(例如,盐酸伊普可泮)。

[0192] 8.如实施例1至7中任一项所述的方法,其中持续至少6周、8周、10周、12周、14周、16周或更长时间向该受试者如患者施用治疗有效量的伊普可泮或其药学上可接受的盐(例如,盐酸伊普可泮)。

[0193] 9.如实施例1至8中任一项所述的方法,其中该方法包括向该受试者如患者口服施用伊普可泮或其药学上可接受的盐(例如,盐酸伊普可泮)。

[0194] 10.如实施例1至9中任一项所述的方法,其中该方法包括向该受试者如患者口服施用盐酸伊普可泮一水合物(例如,盐酸伊普可泮一水合物形式H_B)。

[0195] 11.如实施例1至10中任一项所述的方法,其中该受试者如患者既往未接受过补体抑制剂治疗。

[0196] 12.如实施例1至11中任一项所述的方法,其中该受试者如患者既往未接受过或未正在接受抗C5治疗、免疫抑制治疗(例如,免疫抑制剂)或其他针对自身免疫性血液病症(例如,ITP或CAD)开具的治疗。

[0197] 13.如实施例1至10中任一项所述的方法,其中该受试者如患者既往接受过或当前正在接受补体抑制剂治疗。

[0198] 14.如实施例13所述的方法,其中该受试者如患者既往接受过或当前正在接受抗C5治疗。

[0199] 15.如实施例1至14中任一项所述的方法,其中该受试者如患者的sC5b-9水平大于或等于200ng/mL。

[0200] 16.如实施例1至14中任一项所述的方法,其中该受试者如患者的sC5b-9水平低于200ng/mL。

[0201] 17.如实施例1至16中任一项所述的方法,其中该自身免疫性良性血液病选自由温

抗体型自身免疫性溶血性贫血(wAIHA)和血栓性血小板减少性紫癜(TTP)组成的组。

[0202] 18.如实施例1或17中任一项所述的方法,其中该受试者如患者在施用伊普可泮或其药学上可接受的盐(例如,盐酸伊普可泮)前已接种了疫苗。

[0203] 19.如实施例1至18中任一项所述的方法,其中该受试者如患者已接种了抗脑膜炎奈瑟氏球菌、肺炎链球菌和流感嗜血杆菌感染中的一种或多种的疫苗。

[0204] 20.如实施例1至19中任一项所述的方法,其中该受试者如患者在施用伊普可泮或其药学上可接受的盐(例如,盐酸伊普可泮)前已接种了疫苗至少一周或至少两周(例如,约14天)。

[0205] 21.如实施例1至20中任一项所述的方法,其中该受试者如患者正在接受抗生素治疗(例如,预防性抗生素治疗)。

[0206] 22.如实施例1至21中任一项所述的方法,其中该受试者如患者既往接受过或当前正在接受至少一种独特的既往治疗,施用意图是治疗自身免疫性良性血液病。

[0207] 23.如实施例1至22中任一项所述的方法,其中该受试者如患者既往接受过或当前正在接受皮质类固醇、静脉注射免疫球蛋白(IVIG)、抗Rho(D)免疫球蛋白和血小板生成素受体激动剂(TPO-RA)中的至少一种治疗。

[0208] 24.如实施例1至23中任一项所述的方法,其中ITP受试者如患者既往接受过或当前正在接受皮质类固醇、静脉注射免疫球蛋白(IVIG)、抗Rho(D)免疫球蛋白和血小板生成素受体激动剂(TPO-RA)中的至少一种治疗。

[0209] 25.如实施例1至24中任一项所述的方法,其中该受试者如患者既往接受过或当前正在接受血浆分离术、静脉注射免疫球蛋白(IVIG)、利妥昔单抗和苯达莫司汀中的至少一种治疗。

[0210] 26.如实施例1至25中任一项所述的方法,其中CAD受试者如患者既往接受过或当前正在接受血浆分离术、静脉注射免疫球蛋白(IVIG)、利妥昔单抗和苯达莫司汀中的至少一种治疗。

[0211] 27.如实施例1至26中任一项所述的方法,其中治疗包括,与参比标准(例如,未经治疗的受试者)相比,该受试者中的血小板计数升高了例如大于约10k/μL、15k/μL、20k/μL、25k/μL、30k/μL、35k/μL、40k/μL、45k/μL、50k/μL、60k/μL、70k/μL、80k/μL、90k/μL、100k/μL或更多。

[0212] 28.如实施例1至27中任一项所述的方法,其中治疗包括,相对于治疗前,实现血小板计数升高了例如至少10k/μL、15k/μL、20k/μL、25k/μL、30k/μL、35k/μL、40k/μL、45k/μL、50k/μL、60k/μL、70k/μL、80k/μL、90k/μL或100k/μL。

[0213] 29.如实施例1至28中任一项所述的方法,其中治疗包括实现血小板计数为至少50k/μL、60k/μL、70k/μL、80k/μL、90k/μL、100k/μL、110k/μL、120k/μL、130k/μL、140k/μL、150k/μL、180k/μL、200k/μL或250k/μL。

[0214] 30.如实施例1至29中任一项所述的方法,其中治疗包括相对于治疗前实现出血减少,例如,诸如Kaufman等人(Kaufman RM,Djulbegovic B,Gernsheimer T,等人(2015)Platelet transfusion:a clinical practice guideline from the AABB.[血小板输注:AABB的临床实践指南]Ann Intern Med[内科学年鉴];162(3):205-13)所定义的修订版WHO出血评分例如改善1分、2分、3分或4分。

[0215] 31.如实施例1至30中任一项所述的方法,其中治疗包括维持血小板计数升高至少约1周、至少约2周、至少约3周、至少约4周、至少约5周、至少约6周、至少约7周、至少约8周、至少约9周或至少约10周。

[0216] 32.如实施例1至31中任一项所述的方法,其中血小板计数升高包括维持血小板计数至少约1周、至少约2周、至少约3周、至少约4周、至少约5周、至少约6周、至少约7周、至少约8周、至少约9周或至少约10周。

[0217] 33.如实施例1至32中任一项所述的方法,其中该受试者如患者在用伊普可泮或其药学上可接受的盐(例如,盐酸伊普可泮)治疗前,血小板计数(每微升血液)低于约150k/μL。

[0218] 34.如实施例1至33中任一项所述的方法,其中在用伊普可泮或其药学上可接受的盐(例如,盐酸伊普可泮)治疗后,血小板计数(每微升血液)正常化至约150k/μL或更多、约175k/μL或更多、约200k/μL或更多、约225k/μL或更多、约250k/μL或更多、约275k/μL或更多、约300k/μL或更多、约325k/μL或更多、约350k/μL或更多、约375k/μL或更多、约400k/μL或更多、约425k/μL或更多、约450k/μL或更多,例如,正常化至约150k/μL至约450k/μL的范围。

[0219] 35.如实施例1至34中任一项所述的方法,CAD受试者如患者在用伊普可泮或其药学上可接受的盐(例如,盐酸伊普可泮)治疗前,例如在筛选期间或开始筛选期前,血红蛋白水平为约10g/dL或更低。

[0220] 36.如实施例35所述的方法,其中治疗包括,与参比标准(例如,未经治疗的受试者)相比,该受试者中的血红蛋白水平升高了例如大于约0.5g/dL、0.75g/dL、1.0g/dL、1.25g/dL、1.5g/dL、1.75g/dL、2.0g/dL、2.5g/dL、3.0g/dL、4.0g/dL、5.0g/dL或更多。

[0221] 37.如实施例35或36所述的方法,其中治疗该受试者如患者包括,例如与基线相比、例如与用伊普可泮或其药学上可接受的盐(例如,盐酸伊普可泮)治疗前该受试者如患者中的血红蛋白水平相比,该受试者如患者的血红蛋白水平升高了例如,约0.2g/dL或更多、约0.3g/dL或更多、约0.4g/dL或更多、约0.5g/dL或更多、约0.75g/dL或更多、约1g/dL或更多、约1.25g/dL或更多、约1.5g/dL或更多、约1.75g/dL或更多、约2g/dL或更多、约2.25g/dL或更多、约2.5g/dL或更多、约2.75g/dL或更多、或约3g/dL或更多,例如,约2g/dL或更多。

[0222] 38.如实施例35至37中任一项所述的方法,其中治疗包括实现血红蛋白水平中的血液学正常化,例如,与参比标准(例如,未经治疗的受试者中的血红蛋白水平)相比,血红蛋白水平升高了例如大于约0.5g/dL、约0.75g/dL、约1.0g/dL、约1.25g/dL、约1.5g/dL、约1.75g/dL、约2.0g/dL、约2.5g/dL、约3.0g/dL、约4.0g/dL、约5.0g/dL或更多。在一个实施例中,该受试者实现与参比标准(例如,未经治疗的受试者中的血红蛋白水平)相比血红蛋白水平升高了例如约0.1g/dL至约10g/dL、或约0.5g/dL至约5g/dL、或约0.5g/dL至约2.5g/dL之间。

[0223] 39.实施例35至38中任一项所述的方法,其中治疗包括,相对于治疗前,实现血红蛋白水平升高了例如至少1.5g/dL、1.75g/dL、2.0g/dL、2.5g/dL、3.0g/dL、4.0g/dL或5.0g/dL。

[0224] 40.如实施例35至39中任一项所述的方法,其中治疗包括实现血红蛋白水平为至少10g/dL、11g/dL、12g/dL、13g/dL、14g/dL或15g/dL。

[0225] 41.如实施例35至40中任一项所述的方法,其中治疗包括实现血红蛋白水平为至少12g/dL、13g/dL、14g/dL、15g/dL、16g/dL或17g/dL的血液学正常化。

[0226] 42.实施例35至41中任一项所述的方法,其中治疗包括,相对于治疗前,实现输注需求减少。

[0227] 43.如实施例35至42中任一项所述的方法,其中治疗包括维持血红蛋白水平至少约1周、至少约2周、至少约3周、至少约4周、至少约5周、至少约6周、至少约7周、至少约8周、至少约9周或至少约10周。

[0228] 44.如实施例1至43中任一项所述的方法,其中该方法进一步包括评估该受试者如患者中选自由以下组成的组的生物标志物水平:因子Bb;Wieslab;sC5b-9;和C3/C4。

[0229] 45.如实施例1至44中任一项所述的方法,其中该方法进一步包括评估选自由以下组成的组的生物标志物水平:乳酸脱氢酶(LDH);总胆红素;网织红细胞计数;结合珠蛋白;抗血小板抗体水平(例如,靶向GPIIb、GPIIIa、GPIIb/GPIIIa或GPIbIX);未成熟血小板分数;冷凝集素滴度;总抗球蛋白滴度;和冷凝集素热振幅。

[0230] 46.如实施例1至45中任一项所述的方法,其中通过样品分析来获得该受试者如患者中的血小板水平、血红蛋白水平或另一种生物标志物的水平。

[0231] 47.如实施例1至46中任一项所述的方法,其中治疗包括,例如按照FACIT-疲劳量表,相对于治疗前,实现疲劳严重程度降低。

[0232] 48.如实施例1至47中任一项所述的方法,其中治疗包括,相对于治疗前,实现背景治疗(例如,血小板生成素受体激动剂(TPO-RA)和皮质类固醇)逐渐减少或停止。

[0233] 49.一种治疗有需要的受试者如患者的免疫性血小板减少症(ITP)的方法,该方法包括向该受试者如患者口服施用治疗有效量(例如,约200mg剂量)的伊普可泮或其药学上可接受的盐(例如,盐酸伊普可泮),从而治疗该受试者如患者(其中给药量是指盐酸伊普可泮的无水游离碱)。

[0234] 50.如实施例49所述的方法,其中每日两次(b.i.d.)向该受试者口服施用约200mg剂量的伊普可泮或其药学上可接受的盐(例如,盐酸伊普可泮)。

[0235] 51.如实施例49或50所述的方法,其中每日两次(b.i.d.)向该受试者如患者施用伊普可泮或其药学上可接受的盐(例如,盐酸伊普可泮)。

[0236] 52.如实施例49至51中任一项所述的方法,其中持续至少12周每日两次(b.i.d.)向该受试者如患者施用伊普可泮或其药学上可接受的盐(例如,盐酸伊普可泮)。

[0237] 53.如实施例49至52中任一项所述的方法,其中该方法包括向该受试者如患者口服施用盐酸伊普可泮(例如,盐酸伊普可泮一水合物)。

[0238] 54.如实施例49至53中任一项所述的方法,其中该方法包括向该受试者如患者口服施用盐酸伊普可泮一水合物(例如,盐酸伊普可泮一水合物形式H_B)。

[0239] 55.如实施例49至54中任一项所述的方法,其中该受试者如患者患有或被诊断患有血小板减少症。

[0240] 56.如实施例49至55中任一项所述的方法,其中该受试者如患者的sC5b-9水平大于或等于200ng/mL。

[0241] 57.如实施例49至55中任一项所述的方法,其中该受试者如患者的sC5b-9水平低于200ng/mL。

[0242] 58.如实施例49至57中任一项所述的方法,其中治疗包括,与参比标准(例如,未经治疗的受试者)相比,该受试者中的血小板计数升高了例如大于约10k/μL、15k/μL、20k/μL、25k/μL、30k/μL、35k/μL、40k/μL、45k/μL、50k/μL、60k/μL、70k/μL、80k/μL、90k/μL、100k/μL或更多。

[0243] 59.如实施例58所述的方法,其中血小板计数升高包括维持血小板计数至少约1周、至少约2周、至少约3周、至少约4周、至少约5周、至少约6周、至少约7周、至少约8周、至少约9周或至少约10周。

[0244] 60.如实施例49至59中任一项所述的方法,其中该受试者如患者在用伊普可泮或其药学上可接受的盐(例如,盐酸伊普可泮)治疗前,血小板计数(每微升血液)低于约150k/μL。

[0245] 61.如实施例49至60中任一项所述的方法,其中在用伊普可泮或其药学上可接受的盐(例如,盐酸伊普可泮)治疗后,血小板计数(每微升血液)正常化至约150k/μL或更多、约175k/μL或更多、约200k/μL或更多、约225k/μL或更多、约250k/μL或更多、约275k/μL或更多、约300k/μL或更多、约325k/μL或更多、约350k/μL或更多、约375k/μL或更多、约400k/μL或更多、约425k/μL或更多、约450k/μL或更多,例如,正常化至约150k/μL至约450k/μL的范围。

[0246] 62.如实施例49至61中任一项所述的方法,其中该方法进一步包括在该受试者如患者中评估选自由以下组成的组的生物标志物水平:因子Bb;Wieslab;sC5b-9;和C3/C4。

[0247] 63.如实施例49至62中任一项所述的方法,其中该方法进一步包括评估选自由以下组成的组的生物标志物水平:乳酸脱氢酶(LDH);总胆红素;网织红细胞计数;结合珠蛋白;抗血小板抗体水平(例如,靶向GPIIb、GPIIIa、GPIIb/GPIIIa或GPIbIX);未成熟血小板分数;冷凝集素滴度;总抗球蛋白滴度;和冷凝集素热振幅。

[0248] 64.如实施例49至63中任一项所述的方法,其中通过样品分析来获得该受试者如患者中的血小板水平或另一种生物标志物的水平。

[0249] 65.一种冷凝集素病(CAD)的方法,该方法包括向该治疗有需要的受试者如患者的受试者如患者口服施用约200mg剂量的伊普可泮或其药学上可接受的盐(例如,盐酸伊普可泮),从而治疗该受试者如患者(其中给药量是指盐酸伊普可泮的无水游离碱)。

[0250] 66.如实施例65所述的方法,其中每日两次(b.i.d.)向该受试者施用约200mg剂量的伊普可泮或其药学上可接受的盐(例如,盐酸伊普可泮)。

[0251] 67.如实施例65或66所述的方法,其中持续至少6周、8周、10周、12周、14周、16周或更长时间向该受试者如患者施用伊普可泮或其药学上可接受的盐(例如,盐酸伊普可泮)。

[0252] 68.如实施例65至67中任一项所述的方法,其中持续至少12周每日两次(b.i.d.)向该受试者如患者施用治疗有效量的伊普可泮或其药学上可接受的盐(例如,盐酸伊普可泮)。

[0253] 69.如实施例65至68中任一项所述的方法,其中该方法包括向该受试者如患者口服施用盐酸伊普可泮(例如,盐酸伊普可泮一水合物)。

[0254] 70.如实施例65至69中任一项所述的方法,其中该方法包括向该受试者如患者口服施用盐酸伊普可泮一水合物(例如,盐酸伊普可泮一水合物形式H_B)。

[0255] 71.如实施例65至70中任一项所述的方法,其中该受试者如患者患有或被诊断患

有贫血或溶血。

[0256] 72.如实施例65至71中任一项所述的方法,其中治疗包括,与参比标准(例如,未经治疗的受试者)相比,该受试者中的血红蛋白水平升高了例如大于约0.5g/dL、0.75g/dL、1.0g/dL、1.25g/dL、1.5g/dL、1.75g/dL、2.0g/dL、2.5g/dL、3.0g/dL、4.0g/dL、5.0g/dL或更多。

[0257] 73.如实施例65至72中任一项所述的方法,其中治疗该受试者如患者包括,例如与基线相比、例如与用伊普可泮或其药学上可接受的盐(例如,盐酸伊普可泮)治疗前该受试者如患者中的血红蛋白水平相比,该受试者如患者的血红蛋白水平升高了例如,约0.2g/dL或更多、约0.3g/dL或更多、约0.4g/dL或更多、约0.5g/dL或更多、约0.75g/dL或更多、约1g/dL或更多、约1.25g/dL或更多、约1.5g/dL或更多、约1.75g/dL或更多、约2g/dL或更多、约2.25g/dL或更多、约2.5g/dL或更多、约2.75g/dL或更多、或约3g/dL或更多,例如,约2g/dL或更多。

[0258] 74.如实施例65至73中任一项所述的方法,其中该方法进一步包括评估该受试者如患者中选自由以下组成的组的生物标志物水平:因子Bb;Wieslab;sC5b-9;和C3/C4。

[0259] 75.如实施例65至74中任一项所述的方法,其中该方法进一步包括评估选自由以下组成的组的生物标志物水平:乳酸脱氢酶(LDH);总胆红素;网织红细胞计数;结合珠蛋白;抗血小板抗体水平(例如,靶向GPIIb、GPIIIa、GPIIb/GPIIIa或GPIbIX);未成熟血小板分数;冷凝集素滴度;总抗球蛋白滴度;和冷凝集素热振幅。

[0260] 76.如实施例65至75中任一项所述的方法,其中通过样品分析来获得该受试者如患者中的血红蛋白水平或另一种生物标志物的水平。

[0261] 77.伊普可泮或其药学上可接受的盐(例如,盐酸伊普可泮),用于在治疗有需要的受试者如患者的自身免疫性良性血液病(例如,ITP、CAD、wAIHA或TTP)中使用,其中该治疗如实施例1至76中任一项所述的方法进行。

[0262] 78.包含伊普可泮或其药学上可接受的盐(例如,盐酸伊普可泮)的药物组合物,用于在治疗有需要的受试者如患者的自身免疫性良性血液病(例如,ITP、CAD、wAIHA或TTP)中使用,其中该治疗如实施例1至76中任一项所述的方法进行。

[0263] 79.伊普可泮或其药学上可接受的盐(例如,盐酸伊普可泮)用于在治疗受试者如患者的自身免疫性良性血液病(例如,ITP、CAD、wAIHA或TTP)中的用途,其中该治疗如实施例1至76中任一项所述的方法进行。

[0264] 80.伊普可泮或其药学上可接受的盐(例如,盐酸伊普可泮)在生产用于治疗受试者如患者的自身免疫性良性血液病(例如,ITP、CAD、wAIHA或TTP)的药物中的用途,其中该治疗如实施例1至76中任一项所述的方法进行。

[0265] 实例

[0266] 通过以下实例进一步说明本披露,这些实例和合成方案不应解释为将本披露的范围或精神限制于本文描述的具体程序。应理解,提供这些实例来说明某些实施例,并且本披露的范围不旨被其限制。应进一步理解,可以采取各种其他实施例、修改及其等同项,在不脱离本披露的精神和/或所附权利要求书范围的情况下这些项对于本领域技术人员可能是显而易见的。

[0267] 表1:缩写列表

[0268]

ACT	解剖治疗化学
ADCC	抗体依赖性细胞毒性
AE	不良事件
ALP	碱性磷酸酶
ALT	丙氨酸转氨酶
ANCOVA	协方差分析
AP	旁路（补体）途径
AST	天冬氨酸转氨酶
b.i.d.	一日二次/每日两次
BM	生物标志物
BMI	体质指数
BUN	血尿素氮
C1	补体成分 1
C3	补体成分 3
C3G	C3 肾小球病
C4	补体成分 4
C5	补体成分 5
CAD	冷凝集素病
CK	肌酐激酶
ClinRO	临床医生报告的结局
CMO&PS	医疗办公室和患者安全性负责人
CO	国家/地区组织
COA	临床结局评估

[0269]

CP	经典（补体）途径
CRF	病例报告/记录表格（纸质或电子）
CRO	合同研究组织
CSR	临床研究报告
CTC	通用术语标准
CV	变异系数
DAT	直接抗球蛋白试验
DMC	数据监测委员会
DQF	数据质询表
ECG	心电图
EDC	电子数据采集
eSAE	电子严重不良事件
FACIT-疲劳	慢性疾病治疗功能性评估-疲劳
FB	补体因子 B
FDA	食品和药物管理局
FSH	促滤泡激素
GCP	良好临床实践
GGT	γ-谷氨酰转移酶
h	小时
HBsAg	乙型肝炎表面抗原
HBV	乙型肝炎病毒
HCV	丙型肝炎病毒
HIV	人类免疫缺陷病毒
IA	中期分析
IB	研究者手册
ICF	知情同意书
ICH	人用药品注册技术要求国际协调理事会

[0270]

IEC	独立伦理委员会
IgAN	IgA 肾病
IN	研究人员通知
INR	国际标准化比率
IRB	机构审查委员会
ITP	免疫性血小板减少症
ITP-PAQ	免疫性血小板减少性紫癜患者评估问卷
IVIG	静脉注射免疫球蛋白
LDH	乳酸脱氢酶
LFT	肝功能检查
LLN	正常值下限
LLOQ	定量下限
MedDRA	监管活动医学词典
mg	毫克
mL	毫升
NCDS	诺华股份有限公司临床数据标准
PD	药效学
PK	药代动力学
PNH	阵发性夜间血红蛋白尿
PoC	概念验证
PRO	患者报告的结局
PT	凝血酶原时间
QMS	质量管理系统
QTcF	通过 Fridericia 公式校正的 QT 间隔
RDC	远程数据采集
SAE	严重不良事件
sC5b-9	可溶性补体成分 5 组分“b”与补体成分 9 连接

[0271]

sCR	血清肌酐
SD	标准偏差
SGOT	血清谷氨酸草酰乙酸氨基转移酶
SGPT	血清谷氨酸丙酮酸氨基转移酶
SmPC	产品特征概述
SUSAR	疑似非预期严重不良反应
TBL	总胆红素
TPO-RA	血小板生成素受体激动剂
TTP	血栓性血小板减少性紫癜
ULN	正常上限
wAIHA	温抗体型自身免疫性溶血性贫血
WHO	世界卫生组织
WoC	撤销同意

[0272] 表2:专业术语

[0273]

另外的治疗	如方案中所述可能在临床试验期间使用但不作为试验用药品的药品（例如，任何背景治疗）
评估	用于生成研究所需数据的程序
生物样品	生物样本，包括例如从研究参与者采集的血液（血浆、血清）、唾液、组织、尿液、粪便等
临床结局评估（COA）	描述或反映参与者的感受、功能或生存状态的指标
临床试验团队	负责计划、执行和报告所有临床试验活动的一组人员。团队成员的示例包括研究负责人、医学监查员、试验统计员等。
编码数据	由研究中心团队通过将个人身份识别信息替换为代码从而去除身份识别信息的个人数据。
群组	一组有共同暴露、经历或特征的个体，或一组随时间推

[0274]

	移随访或追踪的个体
对照药物	用作对照药物的研究药物（活性成分或安慰剂），以减少评估偏倚、保持研究药物的盲态、评估内部研究的有效性和/或评价研究药物的比较性效应
周期	治疗的次数和时间或建议的重复次数通常表示为天数（例如，q28 天）
终止研究	参与者出于任何原因永久停止接受研究治疗和进一步方案需要的评估或随访的时间点/时间。未提出停止使用其样品或数据的特别请求。
终止研究治疗	参与者出于任何原因（在计划完成研究药物给药前，如有）永久停止接受研究治疗的时间点。参与者同意进行其他方案要求的评估，包括随访。未提出停止使用其样品或数据的特别请求。
剂量	按时间单位给予参与者的研究治疗的剂量（例如，100 mg 每日一次、75 mg 每日两次）
电子数据采集（EDC）	电子数据采集（EDC）是使用数据收集系统（如基于 Web 的应用，交互式语音应答系统和临床实验室接口）以电子方式获取临床研究数据。EDC 包括电子病例报告表（eCRF）的使用，电子病历表用于采集从护理时使用的纸质来源表格抄录的数据
临床试验结束	临床试验结束定义为最后一名参与者的末次访视。
入组	参与者进入研究的点/时间，此时必须获得知情同意
待估变量	治疗效应的精确描述，反映了试验目的所提出的临床问题。它在人群层面总结了相同患者在比较的不同治疗条件下的结局。待估变量的属性包括人群、变量（或终点）和目的治疗，以及如何处理其余并发事件的规范和变量的人群层面总结。
健康志愿者	没有已知的重大健康问题且自愿作为研究参与者的人

[0275]

并发事件	治疗开始后发生的影响目的临床问题相关测量结果的解释或存在的事件。
研究药物/治疗	研究中正在检测其特性的药物
药物编号	试剂盒标签上的唯一标识符
研究中心外	描述由研究中心外医务人员在远程地点执行的试验活动，例如在参与者家中执行的程序。
研究中心外医务人员（OHP）	有资格的医务人员，例如包括研究中使用的在研究中心外的地点（如参与者家中）为参与者执行某些方案程序的医务人员，例如护士、抽血者、医生。
其他治疗	研究实施期间可能需要/允许的治疗（即伴随或挽救治疗）
部分	用于评价特定目的或包含不同人群的研究的细分。例如，一项研究可能包含单次给药部分和多次给药部分，或患有已确诊疾病的参与者和患有新诊断疾病的参与者的部分
参与者	试验参与者（可以是健康的志愿者或患者）
参与者编号	在签署知情同意书时分配给每名参与者的唯一编号。此编号是参与者的明确唯一标识符，应用于在整个研究期间针对所收集的所有数据、样品标签等识别参与者。
患者报告结局（PRO）	基于直接来自患者的关于参与者健康状况状态的报告的测量结果，无需临床医生或任何其他人对患者报告的修正或解释
阶段	方案中描述的试验设计的细分(例如筛选、治疗、随访)。阶段定义研究阶段，并将在临床试验数据库设置并最终在分析中使用
个人数据	研究者收集的参与者信息，经过编码并传输给诺华股份有限公司，以用于临床试验。此数据包括参与者身份识别信息、研究信息和生物样品。

[0276]

参与者提前出组	在计划完成所有研究药物的施用和/或评估之前，参与者从研究中退出的点/时间；此时，所有研究药物的施用都已停止，并且没有进一步的评估计划
重新筛选	如果参与者初始筛选不合格且被视为筛选失败，则可在医学判断后按照方案规定邀请他/她进行一次新的筛选访视
远程	描述不是在研究者将实施试验的研究中心，而是在例如家中或其他适当地点进行的任何试验活动
筛查失败	参与者不符合参与研究所需的一项或多项标准
源数据/文件	源数据是指初始记录、文件或数据所在的主要位置。数据源可以是数据库、数据集、电子表格、或甚至是硬编码的数据，如纸质或电子来源（eSource）
临床试验开始	临床试验的开始定义为第一名参与者签署知情同意书
研究治疗	作为所需研究程序的一部分向研究参与者施用的任何药物或药物组合或干预；包括一种或多种研究药物、一种或多种对照或背景疗法
治疗组（arm/group）	治疗组定义剂量和方案或组合，并且可能由1个或多个队列组成。
目的治疗	目的治疗和将进行比较的替代治疗（如适用）。这些可能是单独的干预、并行施用的干预组合，例如作为护理标准的附加治疗，或可能由涉及复杂干预序列的总体方案组成。这是用于描述相关目的临床问题的目的治疗，可能与研究治疗相同，也可能不同。
独特的既往治疗	意图治疗研究中的适应症而施用的任何药剂或非药物干预类型（例如，脾切除术、血浆分离术）。血液制品输注不作为既往治疗。任何独特的既往治疗均将计数一次，即使停止并重新开始或以不同组合给予。不同的皮质类固醇将被计为单一独特的既往治疗，而其他药物类

[0277]

	别（例如血小板生成素受体激动剂）的不同成员将被计为不同的独特的既往治疗。
变量（或终点）	为解决临床问题所需的针对每名参与者获得的变量（或终点）。变量的规范可能包括参与者是否出现并发事件。
撤销研究同意（WoC）/反对使用数据/生物样品	当参与者明确请求停止使用其数据和生物样品（反对使用数据和生物样品），且不再希望接受研究治疗，且不同意进一步进行方案要求的评估时，会发生撤销研究同意的情况。此请求应采用书面形式（取决于当地法规），并记录在源文件中。 在使用不同于同意书的法律原因作为个人数据的收集和处理依据的国家/地区，会发生反对使用数据/生物样品的情况。

[0278] 实例1.一项适应性篮研究,旨在评价在自身免疫性良性血液病(ITP或CAD)成人患者中每日两次口服施用盐酸LNP023(伊普可泮)的疗效和安全性

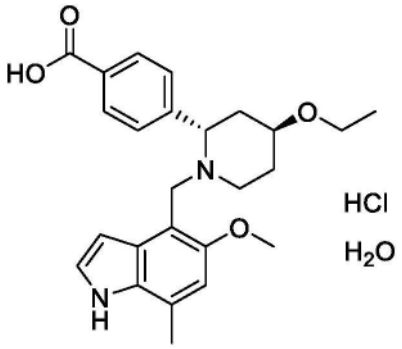
[0279] 目的

[0280] 此项试验是一项概念验证研究,旨在评估伊普可泮治疗在不同自身免疫性良性血液病且在至少一部分患者中有补体激活证据中的潜力。研究是一项适应性篮研究(图1),具有两个初始队列/适应症,即ITP和CAD。可通过方案修正案添加其他额外的队列/适应症,例如wAIHA和/或TTP。研究将评估研究治疗伊普可泮对一系列与自身免疫性良性血液病(特别是ITP和CAD,取决于队列)相关的疗效评估的影响。对于队列1(ITP),关键终点是伊普可泮诱导受试者中血小板计数升高的能力,例如,与基线相比,血小板计数升高至≥50k/μL,持续至少2周。对于队列2(CAD),关键终点是伊普可泮诱导血红蛋白水平升高的能力,例如,与基线相比,血红蛋白水平升高≥1.5g/dL,持续至少2周。

[0281] 此项研究将作为开发伊普可泮用于治疗自身免疫性良性血液病(例如,ITP或CAD)患者的关键试验。此项研究的12周核心治疗期(第85天)数据将提供关键疗效和安全性数据。24个月的扩展治疗期将进一步提供有关伊普可泮在自身免疫性良性血液病(例如,ITP或CAD)患者中的长期安全性和疗效数据。

[0282] 试验用研究药物

[0283] 为此项3期研究选择的试验用研究药物盐酸伊普可泮的形式为一水合物形式H_B,如下式所示:

[0284] 

[0285] (2S,4S)-2-(4-羧基苯基)-4-乙氧基-1-[(5-甲氧基-7-甲基-1H-吲哚-4-基)甲基]哌啶-1-氯化鎓一水(1/1)

[0286] 因此,在实例1中,“伊普可泮”是指盐酸伊普可泮一水合物形式H_B。盐酸伊普可泮一水合物形式H_B及其制备方法披露于U.S.S.N.63/026,637和U.S.S.N.63/052,699(作为WO 2021/234544公开)中,其各自通过引用以其全文并入本文。

[0287] 主要目的和终点

[0288] 主要目的取决于受试者队列。对于队列1(ITP),主要目的是评估在不使用挽救治疗的情况下伊普可泮诱导参与者中的血小板计数升高(例如,有临床意义的升高)的能力。终点是在治疗期A阶段(12周)期间观察到血小板计数升高至≥50k/μL,持续至少2周。对于队列2(CAD),主要目的是评估在不使用挽救治疗的情况下伊普可泮诱导参与者中的血红蛋白水平升高(例如,有临床意义的升高)的能力。终点是在治疗期A阶段(12周)期间观察到血红蛋白水平升高≥1.5g/dL,持续至少2周。

[0289] 次要目的和终点/待估变量

[0290] 次要目的是:

[0291] • 评估至首次缓解的时间。对于队列1(ITP),将评估至首次血小板计数≥50k/μL的时间。对于队列2(CAD),将评估至首次血红蛋白水平高于基线≥1.5g/dL的时间。

[0292] • 评估治疗期A部分(12周)期间的缓解持续时间。对于队列1(ITP),将测量血小板计数保持≥50k/μL的持续时间。对于队列2(CAD),将测量血红蛋白水平保持高于基线≥1.5g/dL的持续时间。

[0293] • 评估治疗期A部分(12周)期间的缓解幅度。对于队列1(ITP),将测量血小板计数相对于基线升高的幅度。对于队列2(CAD),将测量血红蛋白水平相对于基线升高的幅度。

[0294] • 评估治疗期A部分(12周)期间对挽救治疗的需求。队列1和队列2的终点将是治疗期间是否使用挽救治疗。

[0295] • 评估治疗期A部分(12周)期间伊普可泮在自身免疫性良性血液病(特别是ITP和CAD)受试者中的安全性和耐受性。对于队列1和队列2,将密切监测受试者的安全性参数并进行评价,例如检查生命体征、不良事件、血液学、血液化学、生殖和甲状腺激素、凝血、尿液分析和ECG。

[0296] • 评估治疗期A部分(12周)期间伊普可泮的药代动力学。对于队列1和队列2,将评价受试者中的伊普可泮PK参数(包括Cmax、AUCtau、AUClast、Ctrough和Tmax水平)。

[0297] • 评估治疗期A部分(12周)期间伊普可泮对相关疾病生物标志物的影响。仅对于队列2(CAD),将评估乳酸脱氢酶(LDH)、总胆红素、网织红细胞计数和结合珠蛋白水平。

[0298] 另外的目的包括：

[0299] • 评估伊普可泮对补体途径生物标志物的影响。对于队列1和2，将评估生物标志物(包括因子Bb、Wieslab、sC5b-9和C3/C4)的水平。

[0300] • 评估伊普可泮对另外的疾病生物标志物的影响。对于队列1(ITP)，将测量抗血小板抗体水平和未成熟血小板分数。对于队列2(CAD)，将测量直接抗球蛋白水平(DAT)、冷凝集素滴度和冷凝集素热振幅。

[0301] • 评估伊普可泮对生活质量的影响。对于队列1和2，将评估患者报告的总体疲劳严重程度和健康相关生活质量，其中终点由第26周时FACIT-疲劳、患者总体印象-严重程度(PGIS)、EuroQol 5-水平EQ-5D版本(EQ-5D-5L)和36项健康状况调查问卷简表第2版(SF-36v2)的患者报告结局评分相对于基线的变化确定。仅对于队列1(ITP)，将另外地施用ITP患者评估问卷(ITP-PAQ)。

[0302] • 评估伊普可泮停药对疾病生物标志物水平的影响。对于队列1(ITP)，将监测血小板计数。对于队列2(CAD)，将评估生物标志物，包括血红蛋白、LDH、总胆红素、网织红细胞和结合球蛋白水平。

[0303] • 评估伊普可泮施用对受试者出血的影响。仅对于队列1(ITO)，将评估WHO出血评分。

[0304] • 评估治疗期B部分(24个月)期间伊普可泮长期治疗对应答者中的疾病生物标志物的影响。对于队列1和2，将评估血液学参数(包括血小板计数和血红蛋白水平)以及疾病特异性生物标志物的变化。对于队列1(ITP)，疾病特异性生物标志物包括抗血小板抗体水平和未成熟血小板分数。对于队列2(CAD)，疾病特异性生物标志物包括直接抗球蛋白水平(DAT)、冷凝集素滴度和冷凝集素热振幅。

[0305] • 评估治疗期B部分(24个月)期间在应答者中逐渐减少或停止任何伴随背景治疗的能力。对于队列1和2，将评估针对队列和受试者(如适用)逐渐减少或停止任何伴随背景治疗的能力。

[0306] • 进行基因研究，以更好地了解伊普可泮的安全性和疗效(包括不良事件/严重不良事件、安全性实验室参数和生命体征)

[0307] 主要待估变量是了解伊普可泮对自身免疫性良性血液病参与者中(缓解类型)的影响，无论研究治疗停止还是开始新的治疗。没有与此项研究相关的二级待估变量。

[0308] 研究设计确定依据

[0309] 此项2期研究被设计成探索性、多中心、单组(在每个队列内)、开放标签试验、非确证性适应性篮研究，旨在研究每日两次口服伊普可泮在自身免疫性良性血液病(ITP或CAD)患者中的疗效、安全性和药代动力学。为此项研究选择单组设计(在每个队列内)的原因如下：

[0310] • 安慰剂对照设计被认为是不合伦理的，因为自身免疫性良性血液病(包括ITP和CAD)是严重、超罕见、快速进展的疾病，需要早期治疗。此外，在可提供SoC的国家，将证明安慰剂组是不合理的。

[0311] • 单组、开放标签设计广泛用于罕见疾病，原因是与在这些患者人群中以随机化对照研究(vs.SoC)进行的研究(Bell SA，等人(2014)A comparison of interventional clinical trials in rare versus non-rare diseases:an analysis of

ClinicalTrials.gov.[罕见病与非罕见病的干预性临床试验比较:ClinicalTrials.gov分析]Orphanet J Rare Dis[罕见病孤儿网杂志];9:170)相关的挑战需要较大样本量。由于该疾病的罕见性质和在合理时间范围内招募这一患者人群的挑战,单组试验设计将允许提前获得对于自身免疫性良性血液病(包括ITP和CAD)患者潜在有益的治疗的数据。

[0312] 研究设计中包含了几项指标,以尽可能减少与此项单组开放标签设计相关的偏倚,这些指标包括将通过实验室评估客观测量的主要以及大多数次要疗效终点(即血小板、血红蛋白等)。

[0313] 为此项研究选择了多中心环境,以确保针对此罕见适应证充分招募和代表性入组来自广泛地理区域的患者。

[0314] 次要疗效终点包括对患者预后具有临床重要性的关键血液学参数,包括疾病特异性生物标志物的变化和血液学参数(血小板计数和血红蛋白)的改善。

[0315] 研究设计

[0316] 此项2期研究是在确诊为自身免疫性良性血液病(特别是ITP和CAD)且进一步确诊为血小板减少症(在ITP的情况下)或贫血和溶血(在CAD的情况下)的成人患者中进行的多中心、单组、开放标签试验。研究将包括四个阶段,如图1所示。

[0317] • 持续长达5天的筛选期

[0318] • 用于主要疗效和安全性分析的12周双队列、开放标签核心治疗期(A部分)

[0319] • 随访/洗脱期

[0320] • 用于评估伊普可泮的长期安全性、耐受性和疗效的24个月开放标签、扩展治疗期(B部分)

[0321] 对于不满足主要终点的受试者(无应答者),从筛选至研究结束访视(EOS)的总研究持续时间为约5个月。在A部分中的初始治疗后,满足主要终点的受试者(应答者)将被提议在洗脱后加入B部分。在B部分中,将向对治疗有应答的受试者提供伊普可泮的长期使用(24个月的治疗)。应答者的总研究持续时间长达30个月(图1)。安全性和疗效评估将在如评估时间表(图2-图3)中规定的访视时进行。还将采集药代动力学(PK)和生物标志物(BM)样品。

[0322] 筛选期可确保ITP或CAD的鉴别诊断,并确保所有参与者均满足入选标准,如疫苗接种状态。筛选期可能长达5周,以评估资格。筛选期之后,受试者开始治疗期的A部分。A部分包括12周(第1天至第85天)的治疗期,其中包括每日两次(b.i.d.)施用200mg伊普可泮或其药学上可接受的盐。在A部分期间,任何预先存在的背景治疗(如果相关)将保持不变。受试者将在A阶段的前4周进行每周评估,之后在后8周每2周进行评估。安全性和疗效评估和生物标志物(BM)样品采集将在如A部分评估时间表(图2)中规定的访视时进行。A部分中还将有两个PK特征分析日。12周的A部分治疗持续时间被认为适合评估伊普可泮对主要和次要疗效终点以及安全性和耐受性的影响。

[0323] 在A部分结束时,根据受试者是否满足队列特定的主要终点(例如,血小板计数或血红蛋白水平),将其归类为应答者或无应答者。无应答者(和不想继续进入B部分的应答者)将在最后一次施用伊普可泮后有4周的安全性随访期。参与者将接受研究完成评价,并将在最后一次施用伊普可泮后约4周的EOS访视期间完成研究。所有参与者将在末次访视后约30天进行电话随访。

[0324] 应答者将被提议加入B部分中的可选治疗扩展。在B部分开始之前,所有合格受试者将接受长达4周的洗脱期。洗脱期后,患者将进行EOS A部分/第1天B部分访视。在任何随访/洗脱访视时达到关键安全性临界水平的参与者将有机会缩短洗脱,并在完成4周洗脱前进行EOS A部分/第1天B部分访视。

[0325] 在A部分和后续洗脱期后,符合要求的应答者将继续B部分治疗期。B阶段将持续长达24个月,并将提供伊普可泮在自身免疫性良性血液病(特别是ITP和CAD)中的长期安全性数据和疗效数据。B部分包括每日两次(b.i.d.)施用200mg伊普可泮或其药学上可接受的盐。任何预先存在的背景治疗可能在2周治疗后逐渐减少。本文和图3中总结了B部分期间的评估。完成治疗期后,受试者将进入4周随访期,并在EOS时完成B部分研究。所有受试者将在末次治疗后约30天进行随访评估。

[0326] 将分别对每个队列进行期中分析(IA)。将在大约一半成人参与者完成12周研究治疗时进行第一次IA。这次IA的目的是提供伊普可泮的疗效和安全性的初步证据。在队列内的所有参与者均完成治疗期的A部分(12周)后,将进行第二次IA。为支持关于当前临床研究的决策或在出现任何安全性问题时,可以进行另外的IA。IA将包括12周时主要终点(完全TMA缓解)及其与自身免疫性良性血液病患者中的临床获益相关的组成部分[血液学正常化(血小板计数和血红蛋白水平)和其他疾病特异性生物标志物的监测]的分析。此外,将审查安全性终点(包括生命体征、安全性实验室、不良事件、严重不良事件、停止等)。

[0327] 作为研究的一部分,计划在5个月(A部分)或25个月(B部分)的时间段内从每名参与者中采集比典型献血量更少的体积。将确定大致体积。血液样品采集时间在评估时间表(图2-图3)中概述。实验室手册中提供了血液日志概要。实验室手册中还提供了样品采集、处理、储存和运输的说明。

[0328] 研究人群将包括两个队列中总计约30名入组参与者。对于队列1(ITP),将入组约20名原发性ITP参与者;各约10名参与者分别具有高和低补体活性。对于队列2(CAD),将入组约10名原发性CAD参与者。可以成立患者选择委员会,以审查患者的资格并确认患者入组研究。由于研究将在全球多个临床实践可能不同的中心开展,因此委员会可确保对患者选择标准进行独立审查,以对在诊断原发性ITP或CAD中可能存在的任何地理差异进行标准化。

[0329] 剂量和持续时间确定依据

[0330] 基于来自首批其他研究(包括首次人体(FIH)研究以及在C3肾小球病(C3G)(CLNP023X2202和CLNP023B12001B)、阵发性夜间血红蛋白尿(PNH)(CLNP023X2204和CLNP023X2201)和IgA肾病(IgAN)(CLNP023X2203)中的2期研究)的全部安全性、疗效和有利的获益-风险比数据,已为此项研究选择伊普可泮200mg b.i.d.(其中给药量是指伊普可泮的无水游离碱)。

[0331] 在FIH研究中,对于接受200mg伊普可泮单次给药的参与者,AP活性(Wieslab)被快速抑制,在给药后两小时达到约80%或更高的抑制。AP的抑制(80%或更高的抑制)在200mg b.i.d.给药14天内得以持续。使用健康志愿者中伊普可泮FIH研究的数据开发的暴露量-反应模型预测,在大多数参与者中,将需要约200mg b.i.d.的剂量以达到>90%的AP抑制(Wieslab测定)。临床前研究支持200mg b.i.d.给药后人体暴露量的安全范围可接受。

[0332] 考虑到在健康志愿者中的首次人体研究中观察到的PK/PD特征,为此项研究选择

200mg b.i.d剂量的伊普可泮。

[0333] 筛选

[0334] 将遵循如本文(例如,图1中)概述的筛选评估。在开始研究前,受试者将参与筛选期,在该期间未接受所需疫苗接种的参与者应接种疫苗。疫苗应涵盖尽可能多的血清型(包括脑膜炎球菌血清型A、C、Y、W-135和B)。为尽可能降低患者负担,建议根据当地指南和法规使用当地可用的多价疫苗(例如,涵盖血清型A、C、Y和W-135的脑膜炎奈瑟菌四价疫苗,以及涵盖23种肺炎链球菌血清型的Pneumovax-23)。对于疫苗接种类型和加强疫苗接种要求,请使用当地指南和当地可用的疫苗(并参阅包装说明书)。应尽早开始疫苗接种。在开始伊普可泮研究治疗前未接种疫苗的患者,应在疫苗接种前和疫苗接种后至少2周接受适当的预防性抗生素。如果不符合资格标准,应将研究参与者视为筛选失败,不应进一步进行研究。可以重新筛选研究参与者。

[0335] 治疗期A

[0336] 经确认符合资格标准的参与者将进入开放标签核心治疗期。将从第一天(第1天)开始200mg b.i.d.剂量的伊普可泮治疗,持续12周,并根据图2中所述的时间表进行研究访视和相应评估。

[0337] 由于已知包膜细菌感染风险增加,因此将向所有参与者提供患者安全卡。将指示参与者对细菌感染的任何临床体征保持警惕,并在怀疑出现感染时立即联系研究者或当地医生。如有指征,应尽快开始抗生素治疗。

[0338] 在核心治疗期间停止施用伊普可泮研究治疗的参与者不应停止研究(除非撤销同意),而应完成所有访视和评估,直至核心治疗期的第12周访视。对于这些患者,第12周访视评估和EoT后7天安全性随访电话应作为试验的研究结束(EoS)访视/评估进行,因为这些患者不会继续进入研究的扩展治疗期。

[0339] 核心治疗期将在第12周访视评估完成时结束。如果研究参与者在核心治疗期间的任何时间撤销同意,则应进行末次访视以记录患者出组(访视评估应作为试验的研究结束(EoS)访视进行)。

[0340] 治疗期B

[0341] 完成26周治疗期A后,向研究参与者提供约4周的洗脱期,然后将其归类为无应答者或应答者。所有应答者将继续伊普可泮研究治疗,并进入治疗期B或扩展治疗期,该阶段将持续24个月。将进行图3中详述的研究访视和评估。

[0342] 治疗分配

[0343] 此项研究中不会进行随机化;所有符合要求的参与者均将接受开放标签伊普可泮200mg b.i.d.治疗。

[0344] 研究人群

[0345] 研究将入组≥18岁、确诊为ITP或CAD的患者。对于队列1(ITP),将入组约20名原发性ITP参与者,其中约10名参与者显示高补体激活,其他10名参与者显示低补体激活。对于队列2(CAD),将入组约10名原发性CAD参与者。

[0346] 入选标准

[0347] 有资格入选此项研究的参与者必须符合所有以下标准:

[0348] 1.书面知情同意

[0349] 2.在开始治疗前,需要接种抗脑膜炎奈瑟氏球菌和肺炎链球菌感染的疫苗,并且建议接种抗流感嗜血杆菌感染的疫苗。

[0350] 队列1(ITP)特定入选标准

[0351] 3.基线时年龄≥18岁且诊断为原发性ITP的男性和女性参与者

[0352] 4.参与者应接受过至少1种独特的既往治疗,定义为意图治疗ITP而施用的任何药剂或非药物干预类型(例如脾切除术)

[0353] 5.持续性血小板减少症

[0354] 队列2(CAD)特定入选标准

[0355] 6.基线时年龄≥18岁且诊断为原发性CAD(包括在a)不需要任何治疗和b)没有脾肿大、肝肿大或弥漫性淋巴结病的证据的低级别淋巴组织增生性疾病的背景下出现的CAD)的男性和女性参与者

[0356] 7.仅C3d的直接抗球蛋白试验呈阳性,并且4℃时冷凝集素滴度≥64

[0357] 8.持续溶血的实验室证据

[0358] 9.持续性贫血

[0359] 10.参与者应接受过至少1种独特的既往治疗,定义为意图治疗CAD而施用的任何药剂或非药物干预类型(例如血浆分离术)

[0360] 排除标准

[0361] 符合任何以下标准的参与者不具有入选此研究的资格:

[0362] 所有队列

[0363] • 在入组时、或入组前5个半衰期内或30天内(以时间较长者为准)使用其他研究药物;或如果当地法规要求的更长的时间使用其他研究药物

[0364] • 过去或伴随使用方案禁止的药物

[0365] • 已知或疑似遗传性或获得性补体缺乏

[0366] • 原发性或继发性免疫缺陷史,包括HIV检测结果呈阳性

[0367] • 慢性乙型肝炎或丙型肝炎病毒感染

[0368] • 由包膜微生物(包括脑膜炎奈瑟菌、肺炎链球菌或流感嗜血杆菌)引起的复发性侵袭性感染史

[0369] • 在首次研究药物施用前14天内存在或怀疑(基于研究者的判断)任何活动性感染。

[0370] • 被视为可能干扰参与者参与研究的任何医学病症

[0371] • 过去5年内确诊的任何恶性疾病,局部非黑色素瘤皮肤癌、宫颈原位癌或低级别淋巴组织增生性疾病(对于CAD)除外。

[0372] • 骨髓/造血干细胞或实体器官移植史。

[0373] • 具有生育能力的女性,定义为所有生理上能够怀孕的女性,除非她们在研究药物给药期间和最后一剂伊普可泮后1周内使用有效的避孕方法

[0374] 队列1(ITP)特定排除标准

[0375] • 继发性ITP,可能在某些自身免疫性疾病、免疫缺陷综合征、感染、恶性肿瘤和药物治疗的背景下出现

[0376] • 不允许针对ITP的背景治疗,血小板生成素受体激动剂(TPO-RA)或低剂量皮质

类固醇除外,只要在基线前稳定剂量至少4周

[0377] • 异常凝血筛选实验室(PT/INR、PTT)

[0378] 队列2(CAD)特定排除标准

[0379] • 继发性冷凝集素综合征,可能在某些感染、自身免疫性疾病和恶性肿瘤(低级别淋巴组织增生性疾病除外)的背景下出现

[0380] • 不允许针对CAD的背景治疗

[0381] 如果使用口服避孕药,则在服用研究药物之前,妇女应已在同一药上稳定至少3个月。如果女性有12个月自然(自发性)闭经,且有适当的临床特征(例如年龄、血管舒缩症状病史),则认为她们处于绝经后期。如果女性是绝经后的或在至少六周前进行了外科双侧卵巢切除术(进行或不进行子宫切除术)、全子宫切除术或双侧输卵管结扎,则认为她们不具有生育能力。在仅进行卵巢切除术的情况下,仅当妇女的生殖状况已通过后续的激素水平评估确认时,她被认为没有生育潜能。如果当地法规与上面列出的预防怀孕的避孕方法有所不同,则适用当地法规并将在ICF中进行说明。

[0382] 治疗

[0383] 在此项单组开放标签研究中开始研究治疗的所有参与者将接受伊普可泮200mg b.i.d.。此项试验中未包括除伊普可泮外的其他治疗(研究药物详细信息参见表3)。

[0384] 表3.研究药物

[0385]

研究/对照药物	药物剂型	施用途径	呈现方式	赞助商(全球或本地)
伊普可泮, 200 mg	硬明胶胶囊	口服使用	开放标签、患者特定试剂盒	赞助商(全球)

[0386] 治疗持续时间

[0387] 核心治疗期的计划持续时间为12周(A部分),然后是长达24个月的扩展治疗期(B部分)。参与者可能因不可接受的毒性而提前停止研究治疗和/或研究者或参与者自行决定停止研究治疗。

[0388] 如果参与者在核心治疗期间出于任何原因而停止研究治疗,则必须尽一切努力继续研究评估直至第12周。

[0389] 禁止的药物

[0390] 在伊普可泮施用期间,不允许使用以下表4中列出的治疗和程序:

[0391] 表4:禁用药物列表

[0392]

药物	禁止期	采取的行动
除伊普可泮外的补体抑制剂治疗	入组前的任何时间直至 EOS	中止研究治疗
靶向 B 淋巴细胞消耗治疗（包括利妥昔单抗）	基线前 3 个月直至 EOS	中止研究治疗
全身性皮质类固醇	基线前 2 周直至 EOS。例外情况：低剂量皮质类固醇（泼尼松当量≤ 10 mg/天）（仅允许 ITP 参与者使用，只要在基线前保持稳定剂量至少 4 周）、挽救治疗或针对超敏反应的一次性预防。	停止研究治疗，除非属于例外情况。
其他免疫抑制或抗肿瘤药剂，包括但不限于抗 Rho(D) IG、苯达莫司汀、硼替佐米、环孢素、环磷酰胺、IVIG、吗替麦考酚酯、长春新碱	基线前 1 个月直至 EOS。例外情况（研究中）：挽救治疗。	停止研究治疗，除非属于例外情况
治疗主要适应症的其他方案	基线前 2 周直至 EOS。例外情况：血小板生成素受体激动剂（TPO-RA）（仅允许 ITP 参与者使用单一药剂，只要在基线前稳定剂量至少 4 周）。	停止研究治疗，除非属于例外情况

[0393]

药物	禁止期	采取的行动
抗血栓形成或抗血小板治疗	仅 ITP 队列 1 禁止：基线前 2 周直至 EOS。	停止研究治疗，除非属于例外情况
活疫苗	在整个研究治疗期间禁止	
吉非罗齐	吉非罗齐必须在首次伊普可泮给药前至少 48 小时中断，直至伊普可泮治疗结束（并替换为用于该适应症的另一种适当药物）	
CYP2C8 的强效抑制剂，如氯吡格雷	CYP2C8 的强效抑制剂必须在首次伊普可泮给药前 7 天中断，直至伊普可泮治疗结束（并替换为用于该适应症的另一种适当药物）	
具有窄治疗指数（NTI）的外排转运体 P-gp 或 P-gp 底物的“敏感底物”（例如，地高辛、奎尼丁、紫杉醇、芬太尼、苯妥英）	首次伊普可泮给药前 48 小时中断用药	

[0394] 访视时间表和评估

[0395] 图2-图3所示的评估时间表列出了进行哪些评估以及何时进行评估。在核心治疗期间出于任何原因而停止伊普可泮研究治疗的参与者应继续参加研究，直至第12周访视，并完成所有计划访视评估。在研究的扩展治疗期间出于任何原因而停止伊普可泮研究治疗的参与者应继续参加研究，直至24个月访视，并完成所有计划访视评估。

[0396] 在图2和图3中，表中的“X”表示将记录在临床数据库中或以电子方式从供应商处接收的评估。表中的“S”表示仅在参与者的源文件中且不需要记录在临床数据库中的评估。

[0397] 当计划在同一时间点进行以下评估时，建议采用以下顺序：

[0398] 1.PRO/ClinRO

[0399] 2.ECG

[0400] 3.生命体征

[0401] 4.血液样品采集

[0402] 5.药物施用

[0403] 对于PK特征分析日,应尽一切努力在方案规定的时间采集PK样品。PK样品采集后可进行其他评估,例如PRO、ECG和生命体征。

[0404] 功效

[0405] 对于队列1和队列2中的受试者,将在图2-图3所示的评估时间表中定义的时间点收集疗效/药效学评估。

[0406] 安全性

[0407] 安全性评估在以下表5中提供,将结合图2-图3中的评估时间表进行。

[0408] 表5:安全性评估列表

[0409]

评估	规格
体检	完整的体检将包括检查一般外貌、皮肤、颈部（包括甲状腺）、眼、耳、鼻、喉、肺、心脏、腹部、背部、淋巴结、四肢、血管和神经系统。如果基于病史和/或症状指示，则将进行直肠、外生殖器、乳房和/或骨盆检查。 简短体检将包括一般外观的检查。将从第1天开始在所有访视时进行简短的体检，除非需要进行全面的体检（参见上文）。

[0410]

	所有体检信息必须包含在研究中心的源文件中。必须将在签署知情同意之前存在的临床相关发现记录在采集病史的适当CRF中。在签署知情同意后满足不良事件定义的重大发现必须记录为不良事件。
生命体征	生命体征将包括收集体温（以°C记录）、血压（BP）和脉搏测量值。 对于持续的参与者，应使用相同的体温监测途径（颞侧、鼓膜或腋窝）和模式（颞侧扫描仪、鼓膜探头、温度计），以便准确评价体温趋势。 在参与者背部支撑并且双脚放在地板上坐姿3分钟后，将使用具有尺寸适当的袖带的自动的经验证的装置（例如欧姆龙（OMRON））对收缩压和舒张压进行测量。如果可用的袖带尺寸对于参与者的臂围而言不够大，则可以使用具有适当尺寸的袖带的血压计。 如果生命体征超出范围，则可获得两个另外的读数，从而进行多达三次连续评估，在每次重复评估前，参与者静坐大约五分钟。 如果重复进行生命体征评估，eCRF应包含最后一次的结果。
身高和体重	将测量身高（厘米（cm））和体重（穿着室内服装但不穿鞋，精确到最近的0.1千克（kg））。 将使用下式计算体重指数（BMI）： • BMI = 体重（kg）/[身高（m）]^2

[0411] 不良事件(AE)是在提供参加此项研究的书面知情同意书后,临床研究参与者中任何不幸的医学事件(例如,任何不利和非预期的体征[包括异常的实验室发现]、症状或疾病)。因此,AE可能或可能不在时间上或因果关系中与药物(研究)产品的使用相关联。在研究期间的每次访视(参见例如图2-图3)时,必须通过对参与者的非指示性询问来寻求不良事件的发生。当在就诊期间或两次就诊之间或通过体检发现、实验室测试发现或其他评估由参与者自愿提供不良事件时,也可以检测到不良事件。

[0412] 不良事件必须记录在与他们相关的体征、症状或诊断下,附有以下信息(尽可能):

[0413] 1.严重程度等级:

[0414] •轻度:通常是短暂的,通常不会干扰正常活动

[0415] •中度:不适程度足以干扰正常活动

[0416] •重度:妨碍正常活动

[0417] 2.它与研究治疗的关系。如果事件是由于缺乏疗效或基础疾病的进展(即研究适应症的进展),则因果关系的评估通常将是‘不可疑的’。这一指南的基本原理是,缺乏疗效的症状或基础疾病的进展不是由试验药物造成的,尽管在施用试验药物时它们发生,和/或缺乏疗效和基础疾病的进展两者仅能按分析群组(而非按单一参与者)进行有意义的评价

[0418] 3.必须报告其持续时间(开始和结束日期或持续存在)和结局

[0419] 4.是否满足严重性标准

[0420] 5.对研究治疗采取的措施。

[0421] 必须适当治疗所有不良事件。治疗可包括以下一种或多种:

[0422] •剂量无变化

[0423] •剂量减少/增加

[0424] •药物中断/永久停止

[0425] 6.它的结局

[0426] 在知情同意书时已经存在的病症应记录在参与者的病史中。应尽可能使用诊断而非个体潜在体征和症状来描述不良事件(包括构成AE的实验室异常)。

[0427] 不良事件监测应在最后一剂研究治疗后继续至少30天。

[0428] 一旦检测到不良事件,必须随访,直到其消退或直到判断为永久性(例如,在研究结束时继续),并且必须在每次访视时评估(或者在必要时更频繁地)严重程度的任何变化、与治疗它所需的干预措施的疑似关系以及结局。

[0429] 仅当它们满足以下标准中的至少一个时,异常实验室值或测试结果才能构成不良事件:

[0430] •它们诱导临床体征或症状

[0431] •它们被认为具有临床意义

[0432] •他们需要治疗

[0433] 临床上重大的异常实验室值或测试结果必须通过审查超出正常范围/临床上值得注意的范围的值、自基线或前一次就诊的重大变化或者被认为对于患有潜在疾病的参与者来说非典型的值来鉴别。

[0434] 严重不良事件(SAE)定义为如下任何不良事件[出现(或任何预先存在情况的加重)],符合以下任一个标准的不期望的体征、症状或疾病:

[0435] •致命

[0436] •危及生命:在SAE的上下文中危及生命是指在反应时参与者有发生死亡的风险的反应;它并没有提到假设如果更严重(请参阅ICH-E2D指南),则可能导致死亡的反应。

[0437] •导致持续或明显的残疾/无能力

[0438] •构成先天性异常/出生缺陷

[0439] •需要住院治疗或延长现有住院时间,除非住院治疗是:

[0440] • 常规治疗或监测研究的适应症,与任何病症恶化无关

[0441] • 针对预先存在的病症选择性的或预先计划的治疗,所述预先存在的病症与研究中的适应症无关并且自签署知情同意书以来并未恶化

[0442] • 在参与者的一般状况没有任何恶化的情况下,社会原因和临时护理

[0443] • 对于不符合上述SAE任何定义且未导致入院的事件,在紧急门诊的基础上治疗

[0444] • 具有医学意义的,例如定义为危害参与者或者可能需要医学或外科手术干预以防止上文列出的结局之一的事件

[0445] 在决定其他情况是否应该被认为是严重的反应,例如可能不会立即危及生命或导致死亡或住院,但可能危害参与者或可能需要干预以防止上文列出的其他结局之一的重要医学事件时,应当进行医学和科学的判断。此类事件应被视为“具有医学意义的”。此类事件的实例是在急诊室或在家中的针对不会导致住院或发展药物依赖或滥用的过敏性支气管痉挛、血质不调或抽搐的强化治疗(请参阅ICH-E2D指南)。

[0446] 如果不满足其他严重性标准,所有新的恶性肿瘤在“具有医学意义”下将被评估为严重。感染性因子药物产品的任何疑似传播也被认为是严重的不良反应。如果发生临床事件,所有有意误用和滥用产品的报告也被认为是严重的不良事件。

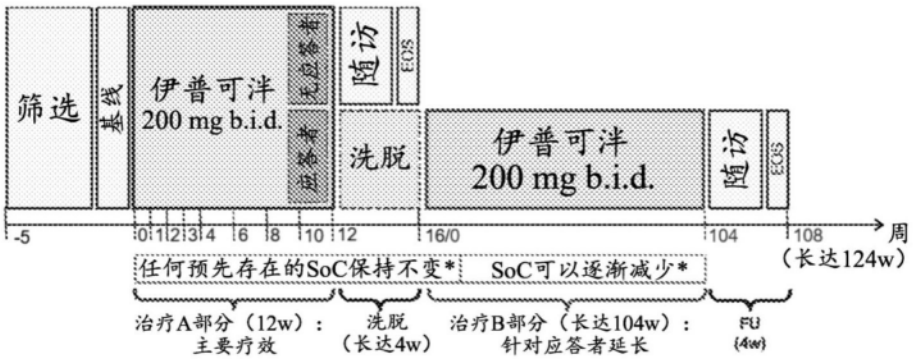
[0447] 研究停止和完成

[0448] 出于任何原因(在计划完成研究治疗施用前,如有)永久停止研究治疗时,会出现参与者停止研究治疗的情况,并且停止可由参与者或研究者启动。

[0449] 研究完成定义为最后一名参与者完成研究结束访视并且研究者已记录并适当随访了与该访视相关的任何重复评估时,或者,如果决定提前终止研究,则为该决定的日期。完成研究的参与者可能有资格入组单组开放标签伊普可泮滚动扩展期计划(REP)。出于任何原因而提前退出研究的参与者无资格入组REP。

[0450] 等效物

[0451] 本领域技术人员将认识到或能够仅使用常规实验就确定本文具体描述的具体实施例的许多等效物。此类等效物旨在被涵盖于以下权利要求的范围内。



*允许不同队列之间的SoC不同

图1

阶段	筛选		治疗									随访/洗脱				
访视名称	筛选	基线	治疗								EOT	FU			EOS A部分/第1天B部分	研究后安全性联络
访视编号[1]	1	20	100	110[2]	120		130[2]	140	150[2]	160[2]	170[2]	180	190[2]	200	210[2,3]	1999[4]	
天	-35至-4	-7至-2	1	8	15		22	29	43	57	71	85	92	99	106	113	115
月	-2至-1	-1	1	1	1		1	1	2	2	3	3	4	4	4	4	4
周	-5至-1	-1	0	1	2		3	4	6	8	10	12	13	14	15	16	16
时间（给药后）	-	-	-	-	0h	2h	-	-	-	0h	-	-	-	-	-	-	-
知情同意	X																
基因研究知情同意	X																
入选/排除标准	X	X															
病史/当前疾病	X																
既往药物	X																
疫苗接种	X																
人口统计学	X																
肝炎和HIV筛选	S																
身高	X																
体重	X		X		X			X		X		X				X	
体检	S		S					S				S				S	
体温	X	X	X	X	X		X	X	X	X	X	X	X	X		X	

图2

阶段	筛选		治疗									随访/洗脱				
访视名称	筛选	基线	治疗								EOT	FU			EOS A部分/第1天B部分	研究后安全性联络
访视编号[1]	1	20	100	110[2]	120		130[2]	140	150[2]	160[2]	170[2]	180	190[2]	200	210[2,3]	1999[4]	
天	-35至-4	-7至-2	1	8	15		22	29	43	57	71	85	92	99	106	113	115
月	-2至-1	-1	1	1	1		1	1	2	2	3	3	4	4	4	4	4
周	-5至-1	-1	0	1	2		3	4	6	8	10	12	13	14	15	16	16
时间（给药后）	-	-	-	-	0h	2h	-	-	-	0h	-	-	-	-	-	-	-
血压	X		X		X	X		X				X				X	
脉搏率	X		X		X	X		X				X				X	
心电图(ECG)	X		X		X	X						X				X	
妊娠和生育力评估	S	S						S		S		S				S	
血液学	X	X	X	X	X		X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	
临床化学	X				X			X				X				X	
凝血检查	X				X			X				X				X	
尿液分析	X				X			X				X				X	
生殖和甲状腺激素	X				X			X				X				X	
探索性血清补体标志物(C3、C4、Wieslab)		X			X					X		X					

图2续

阶段	筛选		治疗									随访/洗脱				
访视名称	筛选	基线	治疗								EOT	FU			EOSA部分/第1天B部分	研究后安全性联络
访视编号[1]	1	20	100	110[2]	120		130[2]	140	150[2]	160[2]	170[2]	180	190[2]	200	210[2,3]	1999[4]	
天	-35至-4	-7至-2	1	8	15		22	29	43	57	71	85	92	99	106	113	115
月	-2至-1	-1	1	1	1		1	1	2	2	3	3	4	4	4	4	4
周	-5至-1	-1	0	1	2		3	4	6	8	10	12	13	14	15	16	16
时间（给药后）	-	-	-	-	0h	2h	-	-	-	0h	-	-	-	-	-	-	-
探索性血浆补体标志物（因子Bb、其他）		X			X					X		X					
PK采血	参见下表																
探索性DNA采样（可选）			X														
FACIT-疲劳		X						X		X		X					
患者日记			X														
研究药物施用			每日 b.i.d.														
伴随药物	根据需要																
不良事件/SAE	根据需要																

图2续

阶段	筛选		治疗									随访/洗脱				
访视名称	筛选	基线	治疗								EOT	FU			EOS A部分/第1天B部分	研究后安全性联络
访视编号[1]	1	20	100	110[2]	120		130[2]	140	150[2]	160[2]	170[2]	180	190[2]	200	210[2,3]	1999[4]	
天	-35至-4	-7至-2	1	8	15		22	29	43	57	71	85	92	99	106	113	115
月	-2至-1	-1	1	1	1		1	1	2	2	3	3	4	4	4	4	4
周	-5至-1	-1	0	1	2		3	4	6	8	10	12	13	14	15	16	16
时间（给药后）	-	-	-	-	0h	2h	-	-	-	0h	-	-	-	-	-	-	-
研究完成信息																X	
安全性随访电话																	X
队列1特异性评估	队列1特异性评估																
用于分层的sC5b-9	X	X															
ITP-PAQ		X						X		X		X					
WHO出血评分		X						X		X		X					
探索性抗血小板抗体		X						X				X					
未成熟血小板分数[5]		X						X				X					
队列2特异性评估	队列2特异性评估																

图2续

阶段	筛选		治疗									随访/洗脱				
访视名称	筛选	基线	治疗								EOT	FU			EOS A部分/第1天B部分	研究后安全性联络
访视编号[1]	1	20	100	110[2]	120		130[2]	140	150[2]	160[2]	170[2]	180	190[2]	200	210[2,3]	1999[4]	
天	-35至-4	-7至-2	1	8	15		22	29	43	57	71	85	92	99	106	113	115
月	-2至-1	-1	1	1	1		1	1	2	2	3	3	4	4	4	4	4
周	-5至-1	-1	0	1	2		3	4	6	8	10	12	13	14	15	16	16
时间（给药后）	-	-	-	-	0h	2h	-	-	-	0h	-	-	-	-	-	-	-
直接抗球蛋白试验	X							X				X					
冷凝集素滴度、冷凝集素热振幅	X							X				X					

[X]评估将记录在临床数据库中或以电子方式从供应商处接收
[S]评估将仅记录在源文件中
[1]访视结构仅供内部编程使用
[2]在当地法律法规允许的情况下，可以在远程位置进行访视。
[3]访视仅适用于治疗应答者。在洗脱（如第3.1节队列具体细节所定义的）期间达到关键临界水平的应答者将有机会跳过其余随访访视，并在完成4周洗脱前进行EOS A部分/第1天B部分访视。
[4]第1天B部分访视与EOS A部分的访视在同一天。A部分评估时间表中列出的评估适用于所有参与者。B部分评估时间表中列出的评估是附加的，仅适用于继续进入B部分的应答者。
[5]在当地实验室（如适用）测量

图2续

阶段	访视名称	访视编号	天	月	周	时间（给药后）	PK采血
筛选	筛选	1	-35至-4	-2至-1	-5至-1	-	
	基线	20	-7至-2	-1	-1	-	
治疗	治疗	100	1	1	0	-	
		110[4]	8	1	1	-	
		120	15	1	2	0h	X[2]
						0.5h	X
						1h	X
						2h	X
						4h	X
						6h	X
		130[1]	22	1	3	-	
		140	29	1	4	-	X[2]
		150[1]	43	2	6	-	
		160[1]	57	2	8	0h	X[2]
						0.5h	X
						1h	X
						2h	X
						4h	X
						6h	X
		170[1]	71	3	10	-	
	EOT	180	85	3	12	-	
随访/洗脱	FU	190[1]	92	4	13	-	
		200	99	4	14	-	

图3

阶段	访视名称	访视编号	天	月	周	时间（给药后）	PK采血
		210[1,3]	106	4	15	-	
	EOS A部分/第1天B部分	1999[4]	113	4	16	-	
	研究后安全性联络		115	4	16	-	

[X]评估将记录在临床数据库中或以电子方式从供应商处接收

[1]在当地法律法规允许的情况下，可以在远程位置进行访视。

[2]恰好在给药前

[3]访视仅适用于治疗应答者。在洗脱（如第3.1节队列具体细节所定义的）期间达到关键临界水平的应答者将有机会跳过其余随访访视，并在完成4周洗脱前进行EOS A部分/第1天B部分访视。

[4]第1天B部分访视与EOS A部分的访视在同一天。A部分评估时间表中列出的评估适用于所有参与者。B部分评估时间表中列出的评估是附加的，仅适用于继续进入B部分的应答者。

图3续