(19)中华人民共和国国家知识产权局

(12)发明专利申请

(10)申请公布号 CN 112513073 A
(43)申请公布日 2021.03.16

(21)申请号 201980046397.9

(22)申请日 2019.06.07

(30)优先权数据
62/682,805 2018.06.08 US
62/731,947 2018.09.16 US
62/732,414 2018.09.17 US

(85)PCT国际申请进入国家阶段日
2021.01.11

(86)PCT国际申请的申请数据
PCT/IB2019/054786 2019.06.07

(87)PCT国际申请的公布数据
WO2019/234713 EN 2019.12.12

(71)申请人 阿根思公司
地址 比利时津维纳拉德

(72)发明人 H•德哈德 彼得•乌尔里希茨 T•卡辛 N•勒平 托尔斯滕•德赖尔 T•万布莱格特

(74)专利代理机构 北京世峰知识产权代理有限公司 11713
代理人 王思琪 王建秀

(51)Int.Cl.
C07K 16/00(2006.01)
A61K 31/573(2006.01)
A61P 7/04(2006.01)

权利要求书4页 说明书47页
序列表5页 附图15页

(54)发明名称

用于治疗免疫性血小板减少症的组合物和方法

(57)摘要

公开了一种用于治疗被诊断患有免疫性血小板减少症(ITP)的人类受试者的方法。所述方法包括向人类受试者施用人类新生儿Fc受体(hFcRn)拮抗剂,任选地与护理标准ITP治疗组合施用。在某些实施方案中,所述hFcRn拮抗剂是依加替莫德(ARGX-113)。护理标准ITP治疗可以包括施用皮质类固醇、免疫抑制剂和/或血小板生成素受体(TPO-R)激动剂。

CN 112513073 A

1.一种治疗被诊断患有免疫性血小板减少症(ITP)的人类受试者的方法,所述方法包括向所述受试者施用一次或多次剂量的人类FcRn(hFcRn)拮抗剂和一次或多次剂量的被批准用于ITP的护理标准治疗的至少一种化合物。

2.根据权利要求1所述的方法,其中以一次或多次约10nmol/kg至约1000nmol/kg的剂量施用所述hFcRn拮抗剂。

3.根据权利要求2所述的方法,其中所述hFcRn拮抗剂的所述一次或多次剂量在约50nmol/kg至约300nmol/kg的范围。

4.根据权利要求2所述的方法,其中所述hFcRn拮抗剂的一次或多次剂量在约90nmol/kg至约200nmol/kg的范围。

5.根据前述权利要求中任一项所述的方法,其中所述hFcRn拮抗剂是与hFcRn特异性结合的抗体或抗体片段。

6.根据权利要求5所述的方法,其中所述抗体或抗体片段包含与hFcRn特异性结合的一个或多个CDR。

7.根据权利要求5或6所述的方法,其中所述抗体或抗体片段包含人类Fc结构域或由人类Fc结构域组成。

8.根据权利要求7所述的方法,其中所述人类Fc结构域包含改变它与hFcRn的结合的一个或多个突变。

9.根据权利要求8所述的方法,其中所述一个或多个突变包含M252Y、S254T、T256E、H433K和N434F(EU编号)中的一个或多个。

10.根据权利要求5所述的方法,其中所述hFcRn拮抗剂由变体Fc区组成,所述变体Fc区由形成同二聚体的两个Fc结构域组成,其中所述Fc结构域中的每一个的氨基酸序列由SEQ ID NO:1组成。

11.根据权利要求5所述的方法,其中所述hFcRn拮抗剂是依加替莫德(ARGX-113)。

12.根据权利要求11所述的方法,其中以约5mg/kg的剂量施用依加替莫德(ARGX-113)。

13.根据权利要求11所述的方法,其中以约10mg/kg的剂量施用依加替莫德(ARGX-113)。

14.根据前述权利要求中任一项所述的方法,其中被批准用于ITP的护理标准治疗的所述至少一种化合物包括皮质类固醇。

15.根据权利要求14所述的方法,其中所述皮质类固醇选自由口服泼尼松、静脉内泼尼松、地塞米松和其任何组合组成的组。

16.根据前述权利要求中任一项所述的方法,其中被批准用于ITP的护理标准治疗的所述至少一种化合物包括利妥昔单抗或阿仑单抗。

17.根据前述权利要求中任一项所述的方法,其中被批准用于ITP的护理标准治疗的所述至少一种化合物包括福坦替尼。

18.根据前述权利要求中任一项所述的方法,其中被批准用于ITP的护理标准治疗的所述至少一种化合物包括环孢素、氨苯砜或硫唑嘌呤。

19.根据前述权利要求中任一项所述的方法,其中被批准用于ITP的护理标准治疗的所述至少一种化合物包括血小板生成素受体激动剂。

20.根据权利要求19所述的方法,其中所述血小板生成素受体激动剂是艾曲波帕。

21.根据权利要求19所述的方法，其中所述血小板生成素受体激动剂是阿凡泊帕。

22.根据权利要求19所述的方法，其中所述血小板生成素受体激动剂是罗米司亭。

23.根据权利要求19所述的方法，其中所述血小板生成素受体激动剂是罗米司亭的非Fc部分。

24.根据前述权利要求中任一项所述的方法，其中在所述治疗之前，所述人类受试者具有小于每升30×10^9个的血小板计数。

25.根据前述权利要求中任一项所述的方法，其中在施用所述一次或多次剂量的所述hFcRn拮抗剂之前，在用被批准用于ITP的护理标准治疗的至少一种化合物进行护理标准治疗时，所述人类受试者具有<100×10^9个/L的血小板计数。

26.根据前述权利要求中任一项所述的方法，其中在施用所述一次或多次剂量的所述hFcRn拮抗剂之前，在用被批准用于ITP的护理标准治疗的至少一种化合物进行护理标准治疗时，所述人类受试者具有≤50×10^9个/L的血小板计数。

27.根据前述权利要求中任一项所述的方法，其中在施用所述一次或多次剂量的所述hFcRn拮抗剂之前，在用被批准用于ITP的护理标准治疗的至少一种化合物进行护理标准治疗时，所述人类受试者具有≤30×10^9个/L的血小板计数。

28.根据前述权利要求中任一项所述的方法，其中在施用所述一次或多次剂量的所述hFcRn拮抗剂之前，在用被批准用于ITP的护理标准治疗的至少一种化合物进行护理标准治疗时，所述人类受试者具有≤20×10^9个/L的血小板计数。

29.根据前述权利要求中任一项所述的方法，其中在施用所述一次或多次剂量的所述hFcRn拮抗剂之前，在用被批准用于ITP的护理标准治疗的至少一种化合物进行护理标准治疗时，所述人类受试者具有≤10×10^9个/L的血小板计数。

30.根据前述权利要求中任一项所述的方法，其中所述人类受试者患有新诊断出的ITP。

31.根据前述权利要求中任一项所述的方法，其中所述人类受试者患有持续性ITP。

32.根据前述权利要求中任一项所述的方法，其中所述人类受试者患有慢性ITP。

33.根据前述权利要求中任一项所述的方法，其中所述治疗使得所述血小板计数增加到大于每升50×10^9个。

34.根据权利要求33所述的方法，其中所述治疗使得所述血小板计数增加到大于每升100×10^9个。

35.根据权利要求33所述的方法，其中所述血小板计数的增加持续至少1个月。

36.根据权利要求33所述的方法，其中所述血小板计数的增加持续至少2个月。

37.根据权利要求33所述的方法，其中所述血小板计数的增加持续至少3个月。

38.一种治疗被诊断患有免疫性血小板减少症(ITP)的人类受试者的方法，所述方法包括向所述受试者施用一次或多次剂量的人类FcRn(hFcRn)拮抗剂，其中所述hFcRn拮抗剂由变体Fc区组成，所述变体Fc区由形成同二聚体的两个Fc结构域组成，其中所述Fc结构域中的每一个的氨基酸序列由SEQ ID NO:1组成。

39.根据权利要求38所述的方法，其中所述hFcRn拮抗剂是依加替莫德(ARGX-113)。

40.根据权利要求39所述的方法，其中以一次或多次约10nmol/kg至约1000nmol/kg的剂量施用所述hFcRn拮抗剂。

41.根据权利要求39所述的方法，其中所述hFcRn拮抗剂的一次或多次剂量在约50nmol/kg至约300nmol/kg的范围。

42.根据权利要求39所述的方法，其中所述hFcRn拮抗剂的一次或多次剂量在约90nmol/kg至约200nmol/kg的范围。

43.根据权利要求39所述的方法，其中以5mg/kg的剂量施用所述hFcRn拮抗剂。

44.根据权利要求39所述的方法，其中以10mg/kg的剂量施用所述hFcRn拮抗剂。

45.根据权利要求39至44中任一项所述的方法，所述方法还包括向所述受试者施用一次或多次剂量的被批准用于ITP的护理标准治疗的至少一种化合物。

46.根据权利要求45所述的方法，其中被批准用于ITP的护理标准治疗的所述至少一种化合物包括皮质类固醇。

47.根据权利要求46所述的方法，其中所述皮质类固醇选自由口服泼尼松、静脉内泼尼松、地塞米松和其任何组合组成的组。

48.根据权利要求45所述的方法，其中被批准用于ITP的护理标准治疗的所述至少一种化合物包括利妥昔单抗或阿仑单抗。

49.根据权利要求45所述的方法，其中被批准用于ITP的护理标准治疗的所述至少一种化合物包括福坦替尼。

50.根据权利要求45所述的方法，其中被批准用于ITP的护理标准治疗的所述至少一种化合物选自由环孢素、氨苯砜和硫唑嘌呤组成的组。

51.根据权利要求45所述的方法，其中被批准用于ITP的护理标准治疗的所述至少一种化合物包括血小板生成素受体激动剂。

52.根据权利要求51所述的方法，其中所述血小板生成素受体激动剂是艾曲波帕。

53.根据权利要求51所述的方法，其中所述血小板生成素受体激动剂是阿凡泊帕。

54.根据权利要求51所述的方法，其中所述血小板生成素受体激动剂是罗米司亭。

55.根据权利要求51所述的方法，其中所述血小板生成素受体激动剂是罗米司亭的非Fc部分。

56.根据权利要求39至55中任一项所述的方法，其中在所述治疗之前，所述人类受试者具有小于每升30×10^9个的血小板计数。

57.根据权利要求39至56中任一项所述的方法，其中在施用所述一次或多次剂量的所述hFcRn拮抗剂之前，在用被批准用于ITP的护理标准治疗的至少一种化合物进行护理标准治疗时，所述人类受试者具有$<100\times10^9$个/L的血小板计数。

58.根据权利要求39至56中任一项所述的方法，其中在施用所述一次或多次剂量的所述hFcRn拮抗剂之前，在用被批准用于ITP的护理标准治疗的至少一种化合物进行护理标准治疗时，所述人类受试者具有$\leq50\times10^9$个/L的血小板计数。

59.根据权利要求39至56中任一项所述的方法，其中在施用所述一次或多次剂量的所述hFcRn拮抗剂之前，在用被批准用于ITP的护理标准治疗的至少一种化合物进行护理标准治疗时，所述人类受试者具有$\leq30\times10^9$个/L的血小板计数。

60.根据权利要求39至56中任一项所述的方法，其中在施用所述一次或多次剂量的所述hFcRn拮抗剂之前，在用被批准用于ITP的护理标准治疗的至少一种化合物进行护理标准治疗时，所述人类受试者具有$\leq20\times10^9$个/L的血小板计数。

61.根据权利要求39至56中任一项所述的方法，其中在施用所述一次或多次剂量的所述hFcRn拮抗剂之前，在用被批准用于ITP的护理标准治疗的至少一种化合物进行护理标准治疗时，所述人类受试者具有≤10×10^9个/L的血小板计数。

62.根据权利要求39至61中任一项所述的方法，其中所述人类受试者患有新诊断出的ITP。

63.根据权利要求39至61中任一项所述的方法，其中所述人类受试者患有持续性ITP。

64.根据权利要求39至61中任一项所述的方法，其中所述人类受试者患有慢性ITP。

65.根据权利要求39至61中任一项所述的方法，其中所述治疗使得所述血小板计数增加到大于每升50×10^9个。

66.根据权利要求65所述的方法，其中所述血小板计数增加到大于每升50×10^9个持续至少4周。

67.根据权利要求65所述的方法，其中所述血小板计数增加到大于每升50×10^9个持续至少2个月。

68.根据权利要求65所述的方法，其中所述血小板计数增加到大于每升50×10^9个持续至少3个月。

69.根据权利要求39至64中任一项所述的方法，其中所述治疗使得所述血小板计数增加到大于每升100×10^9个。

70.根据权利要求69所述的方法，其中所述血小板计数增加到大于每升100×10^9个持续至少4周。

71.根据权利要求69所述的方法，其中所述血小板计数增加到大于每升50×10^9个持续至少2个月。

72.根据权利要求69所述的方法，其中所述血小板计数增加到大于每升50×10^9个持续至少3个月。

73.一种治疗被诊断患有免疫性血小板减少症(ITP)的人类受试者的方法，所述方法包括向所述受试者施用一次或多次剂量的人类FcRn(hFcRn)拮抗剂，其中所述hFcRn拮抗剂包含对人类FcRn具有特异性的亲和体。

74.根据权利要求73所述的方法，其中对人类FcRn具有特异性的所述亲和体包含如SEQ ID NO:4所示的氨基酸序列。

75.根据权利要求73所述的方法，其中所述hFcRn拮抗剂是融合蛋白，其包含与对人白蛋白具有特异性的白蛋白结合结构域连接的对人类FcRn具有特异性的亲和体。

76.根据权利要求75所述的方法，其中对人类FcRn具有特异性的所述亲和体包含如SEQ ID NO:4所示的氨基酸序列。

77.根据权利要求73至76中任一项所述的方法，所述方法还包括向所述受试者施用一次或多次剂量的被批准用于ITP的护理标准治疗的至少一种化合物。

用于治疗免疫性血小板减少症的组合物和方法

[0001] 相关申请

[0002] 本申请要求于2018年6月8日提交的美国申请号62/682,805、于2018年9月16日提交的美国申请号62/731,947和于2018年9月17日提交的美国申请号62/732,414的优先权的权益,这些美国申请中的每一件的全部内容以引用的方式并入本文。

[0003] 序列表

[0004] 本申请含有序列表,该序列表已经以ASCII格式电子递交并且在此以引用的方式整体并入本文。所述于2019年6月6日创建的ASCII副本被命名为613052_AGX5-045PC_ST25.txt并且具有8,254字节的大小。

技术领域

[0005] 本发明大体上涉及免疫性血小板减少症(ITP)的治疗,并且更具体地涉及治疗方法,所述治疗方法包括施用FcRn拮抗剂,任选地与用于ITP的护理标准治疗组合施用。

背景技术

[0006] 免疫性血小板减少症有时被称为免疫性血小板减少性紫癜或特发性血小板减少症,并且更一般被称为ITP,特征在于与健康个体的每升150×10^9至450×10^9个的外周血血小板计数相比,外周血血小板计数降低到小于每升100×10^9个。ITP是其中针对糖蛋白形成自身抗体的一种自身免疫性疾病。认为所述自身抗体会干扰血小板产生并且会加速血小板破坏。个体的血小板计数下降可能是暂时的或持续的,并且可能源于多种病因。

[0007] 没有确定相关病因或病症的ITP被称作原发性ITP,而与其它自身免疫性病症或医学病症相关的ITP被称作继发性ITP。尽管成人的ITP通常在之前没有病毒性疾病或其它疾病的情况下隐匿性发病,并且它通常遵循慢性病程,但是儿童的ITP通常是短暂的,至少三分之二在6个月内自发恢复。

[0008] ITP可以通过血小板型出血(例如瘀点;紫癜;结膜出血或其它类型的皮肤出血)而表现出来。ITP可能与诸如颅内出血的危及生命的并发症有关。即使没有严重后果,ITP患者也会遭受生活质量下降,类似于其它慢性疾病,如糖尿病和类风湿性关节炎。

[0009] 在2011年,美国血液学会(American Society of Hematology,ASH)发布了ITP治疗指南。Neunert C等,Blood 117:4190-4207(2011)。一般,有五种不同的方法可供治疗医师使用。一般,认为血小板计数持续低于30×10^9个/L的患者有必要进行治疗。

[0010] 一种治疗方法是使用免疫抑制剂,如皮质类固醇。最常用的是泼尼松(prednisone)(口服或静脉内)、甲泼尼松(methylprednisone)(也被称为甲泼尼龙(methylprednisolone))和地塞米松(dexamethasone)。

[0011] 第二种方法是施用静脉内免疫球蛋白(IVIg)或抗RhD免疫球蛋白,后者也被称为Rho(D)免疫球蛋白(抗D)。如果需要迅速增加血小板计数,那么美国血液学会推荐皮质类固醇和IVIg的组合。当对皮质类固醇有禁忌时,推荐IVIg或抗D。

[0012] 皮质类固醇、IVIg和抗D被认为是一线治疗。如果一线治疗失败,那么通常会考虑

脾切除术,这是因为脾在血小板破坏中起主要作用。二线治疗的另一个实例是施用血小板生成素受体(TPO-R)激动剂。血小板生成素(TPO)是由肝脏产生的内源性细胞因子。它在巨核细胞生长和血小板向循环中的递送中起主要作用。巨核细胞和血小板呈现TPO受体。认为TPO-R激动剂加速血小板的产生和它们向循环中的释放。

[0013] 目前,三种TPO-R激动剂已经被批准用于治疗ITP:罗米司亭(romiplostim)、艾曲波帕(eltrombopag)和阿凡泊帕(avatrombopag)。罗米司亭是包含TPO-R结合结构域和人类Fc结构域的融合分子。Fc结构域的目的在于延长药物的半衰期。艾曲波帕是一种小分子TPO-R激动剂。阿凡泊帕是另一种小分子TPO-R激动剂。TPO-R激动剂的局限性在于它们的长期响应率低(40%-50%)。

[0014] ITP的又一种二线治疗是福坦替尼(fostamatinib),其是脾酪氨酸激酶(Syk)的小分子抑制剂。

[0015] 利妥昔单抗(Rituximab)(抗CD20 mAb)和阿仑单抗(alemtuzumab)(抗CD52 mAb)用于三线治疗方案中。

[0016] 新生儿Fc受体(FcRn)最初被表征为母体IgG的新生儿转运受体。它在成人中也起到保护IgG免遭降解的功能。FcRn与胞饮的IgG结合并且通过将它再循环回到细胞外隔室中来保护IgG免于转运到降解性溶酶体。

[0017] 已经建议将诸如罗扎利昔组单抗(rozanolixizumab)(其是一种人源化的高亲和力的抗人类FcRn单克隆抗体)的FcRn拮抗剂用于ITP治疗方案中。通过与FcRn受体结合,这些分子阻断FcRn抗体补救机制,从而使得包括病原性IgG抗体在内的IgG抗体从循环中被清除。如果涉及ITP的自身抗体属于IgG类别,那么FcRn拮抗剂可能具有有益的作用。

[0018] 除脾切除术外,现今可供使用的许多治疗选择方案一般仅使ITP患者的血小板计数产生短期和适度的改善。因此,需要一种治疗方案,与迄今为止已经可供使用的治疗方案相比,所述治疗方案提供更稳健的血小板计数改善。特别需要一种改善ITP患者(包括接受标准治疗的ITP患者)的长期血小板响应的治疗方案。

发明内容

[0019] 本发明通过提供一种治疗被诊断患有免疫性血小板减少症(ITP)的人类受试者的方法来解决这些问题,所述方法包括向所述受试者施用一次或多次剂量的FcRn拮抗剂。在某些实施方案中,所述方法包括向所述受试者施用一次或多次剂量的FcRn拮抗剂与ITP的护理标准(SoC)治疗的组合。在某些实施方案中,所述方法还包括向所述受试者施用一次或多次剂量的被批准用于ITP的SoC治疗的至少一种化合物。

[0020] 优选地,被批准用于护理标准治疗的化合物通过与所述FcRn拮抗剂的作用机制不同的机制起作用。例如,可以将通过抑制免疫系统而起作用的皮质类固醇与FcRn拮抗剂组合使用。作为另一个实例,可以将通过刺激血小板的产生而起作用的TPO-R激动剂与FcRn拮抗剂组合使用。

[0021] 本发明的一个方面是一种治疗被诊断患有免疫性血小板减少症(ITP)的人类受试者的方法,所述方法包括向所述受试者施用一次或多次剂量的人类FcRn(hFcRn)拮抗剂。还提供了一种用于在受试者中治疗免疫性血小板减少症(ITP)的方法中的人类FcRn(hFcRn)拮抗剂,所述方法包括向所述受试者施用一次或多次剂量的所述hFcRn拮抗剂。在某些实施

方案中,所述方法还包括向所述受试者施用一次或多次剂量的被批准用于ITP的护理标准治疗的至少一种化合物。

[0022] 在某些实施方案中,所述hFcRn拮抗剂是与hFcRn特异性结合的抗体或抗体片段。在某些实施方案中,所述抗体或抗体片段包含与hFcRn特异性结合的一个或多个CDR。在某些实施方案中,所述抗体或抗体片段包含人类Fc结构域。在某些实施方案中,所述人类Fc结构域包含改变它与hFcRn的结合的一个或多个突变。在某些实施方案中,所述一个或多个突变包含M252Y、S254T、T256E、H433K和N434F(EU编号)中的一个或多个。在某些实施方案中,所述一个或多个突变包含M252Y、S254T、T256E、H433K和N434F(EU编号)中的每一个。在某些实施方案中,所述人类Fc结构域包含突变M252Y、S254T、T256E、H433K和N434F(EU编号)。

[0023] 在某些实施方案中,所述hFcRn拮抗剂是分离的FcRn拮抗剂,其中所述FcRn拮抗剂由变体Fc区组成,所述变体Fc区由形成同二聚体的两个Fc结构域组成,其中所述Fc结构域中的每一个的氨基酸序列由SEQ ID NO:1组成。

[0024] 在某些实施方案中,所述hFcRn拮抗剂是分离的FcRn拮抗剂,其中所述FcRn拮抗剂由变体Fc区组成,所述变体Fc区由形成同二聚体的两个Fc结构域组成,其中所述Fc结构域中的每一个的氨基酸序列由SEQ ID NO:2组成。

[0025] 在某些实施方案中,所述hFcRn拮抗剂是分离的FcRn拮抗剂,其中所述FcRn拮抗剂由变体Fc区组成,所述变体Fc区由形成同二聚体的两个Fc结构域组成,其中所述Fc结构域中的每一个的氨基酸序列由SEQ ID NO:3组成。

[0026] 在某些实施方案中,所述hFcRn拮抗剂是依加替莫德(efgartigimod)(ARGX-113)。

[0027] 本发明的一个方面是一种治疗被诊断患有免疫性血小板减少症(ITP)的人类受试者的方法,所述方法包括向所述受试者施用一次或多次剂量的人类FcRn(hFcRn)拮抗剂,其中所述hFcRn拮抗剂由变体Fc区组成,所述变体Fc区由形成同二聚体的两个Fc结构域组成,其中所述Fc结构域中的每一个的氨基酸序列由SEQ ID NO:1组成。还提供了一种用于在受试者中治疗免疫性血小板减少症(ITP)的方法中的人类FcRn(hFcRn)拮抗剂,所述方法包括向所述受试者施用一次或多次剂量的所述hFcRn拮抗剂并且其中所述hFcRn拮抗剂由变体Fc区组成,所述变体Fc区由形成同二聚体的两个Fc结构域组成,其中所述Fc结构域中的每一个的氨基酸序列由SEQ ID NO:1组成。

[0028] 本发明的一个方面是一种治疗被诊断患有免疫性血小板减少症(ITP)的人类受试者的方法,所述方法包括向所述受试者施用一次或多次剂量的人类FcRn(hFcRn)拮抗剂,其中所述hFcRn拮抗剂由变体Fc区组成,所述变体Fc区由形成同二聚体的两个Fc结构域组成,其中所述Fc结构域中的每一个的氨基酸序列由SEQ ID NO:2组成。还提供了一种用于在受试者中治疗免疫性血小板减少症(ITP)的方法中的人类FcRn(hFcRn)拮抗剂,所述方法包括向所述受试者施用一次或多次剂量的所述hFcRn拮抗剂并且其中所述hFcRn拮抗剂由变体Fc区组成,所述变体Fc区由形成同二聚体的两个Fc结构域组成,其中所述Fc结构域中的每一个的氨基酸序列由SEQ ID NO:2组成。

[0029] 本发明的一个方面是一种治疗被诊断患有免疫性血小板减少症(ITP)的人类受试者的方法,所述方法包括向所述受试者施用一次或多次剂量的人类FcRn(hFcRn)拮抗剂,其中所述hFcRn拮抗剂由变体Fc区组成,所述变体Fc区由形成同二聚体的两个Fc结构域组成,其中所述Fc结构域中的每一个的氨基酸序列由SEQ ID NO:3组成。还提供了一种用于在受

试者中治疗免疫性血小板减少症(ITP)的方法中的人类FcRn(hFcRn)拮抗剂,所述方法包括向所述受试者施用一次或多次剂量的所述hFcRn拮抗剂并且其中所述hFcRn拮抗剂由变体Fc区组成,所述变体Fc区由形成同二聚体的两个Fc结构域组成,其中所述Fc结构域中的每一个的氨基酸序列由SEQ ID NO:3组成。

[0030] 在某些实施方案中,所述hFcRn拮抗剂是依加替莫德(ARGX-113)。

[0031] 在某些实施方案中,所述方法还包括向所述受试者施用一次或多次剂量的被批准用于ITP的护理标准治疗的至少一种化合物。因此,在一个方面,本发明是一种治疗被诊断患有免疫性血小板减少症(ITP)的人类受试者的方法,所述方法包括向所述受试者施用一次或多次剂量的人类FcRn(hFcRn)拮抗剂和一次或多次剂量的被批准用于ITP的护理标准治疗的至少一种化合物。

[0032] 以下适用于前述方面和实施方案中的每一个。

[0033] 在某些实施方案中,以一次或多次的约10nmol/kg至约1000nmol/kg剂量施用所述hFcRn拮抗剂。

[0034] 在某些实施方案中,所述hFcRn拮抗剂的一次或多次剂量在约50nmol/kg至约300nmol/kg的范围。

[0035] 在某些实施方案中,所述hFcRn拮抗剂的一次或多次剂量在约90nmol/kg至约200nmol/kg的范围。

[0036] 在某些实施方案中,所述被批准用于ITP的护理标准治疗的至少一种化合物包括皮质类固醇。在某些实施方案中,所述皮质类固醇选自由口服泼尼松、静脉内泼尼松、地塞米松和其任何组合组成的组。

[0037] 在某些实施方案中,所述被批准用于ITP的护理标准治疗的至少一种化合物包括利妥昔单抗。

[0038] 在某些实施方案中,所述被批准用于ITP的护理标准治疗的至少一种化合物包括阿仑单抗。

[0039] 在某些实施方案中,所述被批准用于ITP的护理标准治疗的至少一种化合物包括福坦替尼。

[0040] 在某些实施方案中,所述被批准用于ITP的护理标准治疗的至少一种化合物选自由环孢素(cyclosporine)、氨苯砜(dapsone)和硫唑嘌呤(azathioprine)组成的组。

[0041] 在某些实施方案中,所述被批准用于ITP的护理标准治疗的至少一种化合物包括血小板生成素受体激动剂。在某些实施方案中,所述血小板生成素受体激动剂是艾曲波帕。在某些实施方案中,所述血小板生成素受体激动剂是阿凡泊帕。在某些实施方案中,所述血小板生成素受体激动剂是罗米司亭。在某些实施方案中,所述血小板生成素受体激动剂是罗米司亭的非Fc部分。

[0042] 在某些实施方案中,在所述治疗之前,所述人类受试者具有小于30×10^9个/L的血小板计数。

[0043] 在某些实施方案中,在根据本发明的方法进行治疗之前,在用被批准用于ITP的护理标准治疗的至少一种化合物进行护理标准治疗时,所述受试者具有$<100\times10^9$个/L的血小板计数。在某些实施方案中,在根据本发明的方法进行治疗之前,在用被批准用于ITP的护理标准治疗的至少一种化合物进行护理标准治疗时,所述受试者具有$\leq50\times10^9$个/L的

血小板计数。在某些实施方案中，在根据本发明的方法进行治疗之前，在用被批准用于ITP的护理标准治疗的至少一种化合物进行护理标准治疗时，所述受试者具有≤30×10^9个/L的血小板计数。在某些实施方案中，在根据本发明的方法进行治疗之前，在用被批准用于ITP的护理标准治疗的至少一种化合物进行护理标准治疗时，所述受试者具有≤20×10^9个/L的血小板计数。在某些实施方案中，在根据本发明的方法进行治疗之前，在用被批准用于ITP的护理标准治疗的至少一种化合物进行护理标准治疗时，所述受试者具有≤10×10^9个/L的血小板计数。

[0044] 在某些实施方案中，所述治疗使得血小板计数增加到大于50×10^9个/L。在某些实施方案中，血小板计数增加到大于50×10^9个/L持续至少4周。

[0045] 在某些实施方案中，所述治疗使得血小板计数增加到大于100×10^9个/L。在某些实施方案中，血小板计数增加到大于100×10^9个/L持续至少4周。

[0046] 本发明的一个方面是一种治疗被诊断患有免疫性血小板减少症(ITP)的人类受试者的方法，所述方法包括向所述受试者施用一次或多次剂量的人类FcRn(hFcRn)拮抗剂，其中所述hFcRn拮抗剂包含对人类FcRn具有特异性的亲和体。在某些实施方案中，所述hFcRn拮抗剂由对人类FcRn具有特异性的亲和体组成。在某些实施方案中，所述对人类FcRn具有特异性的亲和体包含如SEQ ID NO:4所示的氨基酸序列。在某些实施方案中，所述hFcRn拮抗剂是融合蛋白，其包含与对人白蛋白具有特异性的白蛋白结合结构域连接的对人类FcRn具有特异性的亲和体。在某些实施方案中，所述对人类FcRn具有特异性的亲和体包含如SEQ ID NO:4所示的氨基酸序列。在某些实施方案中，所述方法还包括向所述受试者施用一次或多次剂量的被批准用于ITP的护理标准治疗的至少一种化合物。

附图说明

[0047] 图1描绘了实施例5中所述的2期临床试验的设计。

[0048] 图2描绘了实施例6中所述的临床试验的开放标签延长部分的设计。

[0049] 图3是描绘了在实施例5中所述的主要研究期间评估的总IgG减少百分比的图。

[0050] 图4A-图4D是描绘了在实施例5中所述的主要研究期间评估的每一种IgG亚型的减少百分比的图。图4A，IgG1；图4B，IgG2；图4C，IgG3；和图4D，IgG4。

[0051] 图5是描绘了在实施例5中所述的主要研究期间每个患者组的平均血小板计数和平均值的标准误差的图。箭头指示依加替莫德施用的时间。

[0052] 图6描绘了在实施例5中所述的主要研究中评估的实现血小板计数增加阈值增加的患者比例。

[0053] 图7描绘了如实施例5中所述的用5mg/kg的依加替莫德治疗的慢性ITP患者的血小板计数响应。所示的血小板计数是以$\times10^9$个/L表示的。

[0054] 图8描绘了如实施例5中所述的用10mg/kg的依加替莫德治疗的慢性ITP患者的血小板计数响应。所示的血小板计数是以$\times10^9$个/L表示的。

[0055] 图9描绘了如实施例5中所述的用5mg/kg的依加替莫德治疗的患有新诊断出的ITP的患者的血小板计数响应。所示的血小板计数是以$\times10^9$个/L表示的。

[0056] 图10描绘了如实施例5中所述的用5mg/kg的依加替莫德治疗的患有新诊断出的ITP的患者的血小板计数响应。所示的血小板计数是以$\times10^9$个/L表示的。

[0057] 图11描绘了患有持续性ITP的患者的血小板计数响应，所述患者没有接受治疗(即针对用被批准用于治疗ITP的至少一种化合物进行治疗正在采取被批准的观望策略)，然后进入2期研究并且如实施例5中所述用10mg/kg的依加替莫德治疗。所示的血小板计数是以$\times 10^9$个/L表示的。

[0058] 图12是描绘了使用世界卫生组织(WHO)量表评估的有出血事件的患者百分比的图。

[0059] 图13是描绘了使用ITP特异性出血评估工具(ITP-BAT)量表评估的有出血事件的患者百分比的一系列三个图。从左到右：皮肤评分>0，器官评分>0和粘膜评分>0。

[0060] 图14描绘了实施例7中所述的3期临床试验的设计。

具体实施方式

[0061] 以下是本发明的详细说明。

[0062] 定义

[0063] 如本文所用的术语“ITP”指的是免疫性血小板减少症。ITP是一种自身免疫性疾病或病症，其中病原性IgG破坏了血小板生成细胞(巨核细胞)和循环血小板(凝血细胞)。病原性IgG以多模式方式驱动疾病进展：它们加速血小板清除，抑制血小板生成，直接诱导血小板杀死并且干扰血小板执行其凝血功能的能力。ITP的诊断一般是排除诊断，要求存在血小板减少症(循环血小板计数<100×10^9个/L)，而不存在可能与血小板减少症相关的其它病因或病症。受影响的患者在血小板计数<30×10^9个/L时一般有自发性出血的风险，包括在血小板计数<10×10^9个/L时的危及生命的出血。ITP可以是急性的或慢性的。在某些单独的实施方案中，ITP可以被分类为新诊断出的ITP、持续性ITP或慢性ITP。新诊断出的ITP是在初始诊断的三个月内的ITP。持续性ITP是从诊断开始持续3至12个月的ITP。慢性ITP是从诊断开始持续超过12个月的ITP。Rodeghiero F等，Blood113(11):2386-2393(2009)。

[0064] 如本文所用，与ITP有关的短语“护理标准治疗”指的是公认为在治疗ITP方面有效的任何治疗方法。在某些实施方案中，这样的护理标准治疗是根据由国家或国际管理机构(如美国血液学会)发布的指南。在某些实施方案中，“护理标准治疗”需要采取观望策略，即在受试者有血小板计数>30×10^9个/L和/或没有出血迹象时，监测临床和实验室参数而不进行治疗干预。在某些实施方案中，“护理标准治疗”需要用本文所述的一种或多种化合物和/或脾切除术进行治疗干预。对于涉及用一种或多种化合物进行干预的护理标准治疗，可以分一次或多次施用所述一种或多种化合物，并且在多次的情况下，每一种化合物独立地按计划或按需进行施用。

[0065] 如本文所用的短语“被批准用于护理标准治疗的化合物”意指公认为在治疗ITP方面有效的任何化合物。在2011年，美国血液学会发布了ITP治疗指南。Neunert C等，Blood 117:4190-4207(2011)。在这些指南中提到的任何化合物或化合物类别均在“被批准用于护理标准治疗的化合物”的定义内。这些包括但不限于皮质类固醇、IVIg、抗D、利妥昔单抗和TPO-R激动剂。类似地，2010年关于原发性免疫性血小板减少症的调查和管理的国际共识报告(International Consensus Report on the Investigation and Management of Primary Immune Thrombocytopenia)(Provan D等，Blood 115:168-186(2010))提供了被认为在该定义内的化合物的实例。根据前述内容，被批准用于护理标准治疗的化合物还可

以包括TPO-R激动剂(例如罗米司亭、艾曲波帕和阿凡泊帕)、环孢素、硫唑嘌呤、福坦替尼、利妥昔单抗和阿仑单抗中的任意一种或多种。应当了解的是,随着科学的发展,新的化合物将被添加到该定义中。

[0066] 在某些实施方案中,如本文所用的"被批准用于护理标准治疗的化合物"不包括被公认为在治疗ITP方面有效的前述化合物中的任一种,包括例如皮质类固醇、IVIg、抗D、TPO-R激动剂(例如罗米司亭、艾曲波帕和阿凡泊帕)、环孢素、硫唑嘌呤、福坦替尼、利妥昔单抗和/或阿仑单抗中的任意一种或多种。

[0067] 在某些实施方案中,被批准用于护理标准治疗的化合物不包括IVIg。在某些实施方案中,被批准用于护理标准治疗的化合物不包括抗D。在某些实施方案中,被批准用于护理标准治疗的化合物不包括IVIg和抗D这两者。

[0068] 如本文所用的术语"治疗(treat)"、"治疗(treating)"和"治疗(treatment)"指的是本文所述的治疗性或预防性措施。"治疗"方法采用向受试者施用有效量的药剂以在受试者中预防、治愈、延迟疾病或病症或复发性疾病或病症、减轻其严重程度或改善其一种或多种症状,或延长受试者的存活期而超过在不存在这样的治疗的情况下预期的存活期。

[0069] 如本文所用的术语"受试者"指的是哺乳动物。在某些实施方案中,受试者是人类。在某些实施方案中,人类受试者是至少18岁的成年人类。在某些实施方案中,人类受试者是至少12岁,但是小于18岁。在某些实施方案中,人类受试者小于12岁。在某些实施方案中,受试者是非人类灵长类动物。

[0070] 如本文所用的术语"FcRn"指的是新生儿Fc受体。在某些实施方案中,FcRn是人类FcRn(hFcRn)。人类FcRn是公知的,包括它的氨基酸序列,例如由如基因库登录号NM-004017所示的FCGRT基因编码的基因库登录号NP_004098。

[0071] 如本文所用的术语"FcRn拮抗剂"指的是与FcRn特异性结合并且抑制免疫球蛋白与FcRn结合的任何试剂。在某些实施方案中,所述FcRn拮抗剂是全长IgG抗体(例如罗扎利昔组单抗)。在某些实施方案中,所述FcRn拮抗剂是IgG抗体的片段。在某些实施方案中,所述FcRn拮抗剂是IgG抗体的Fc片段。在某些实施方案中,所述FcRn拮抗剂是依加替莫德(ARGX-113)。如本文所用的依加替莫德也被称为ARGX-113,其是分离的FcRn拮抗剂,其中所述FcRn拮抗剂由变体Fc区组成,所述变体Fc区由形成同二聚体的两个Fc结构域组成,其中所述Fc结构域中的每一个的氨基酸序列由SEQ ID NO:1组成。在某些实施方案中,所述FcRn拮抗剂由变体Fc区组成,所述变体Fc区由形成同二聚体的两个Fc结构域组成,其中所述Fc结构域中的每一个的氨基酸序列由SEQ ID NO:2组成。在某些实施方案中,所述FcRn拮抗剂由变体Fc区组成,所述变体Fc区由形成同二聚体的两个Fc结构域组成,其中所述Fc结构域中的每一个的氨基酸序列由SEQ ID NO:3组成。在某些实施方案中,所述FcRn拮抗剂是对人类FcRn具有特异性的亲和体或包含所述亲和体和白蛋白结合结构域(ABD)的融合蛋白。在某些实施方案中,所述对人类FcRn具有特异性的亲和体具有如SEQ ID NO:4所示的氨基酸序列。

[0072] 如本文所用的术语"抗体"指的是免疫球蛋白分子,其包含四条多肽链,即通过二硫键相互连接的两条重(H)链和两条轻(L)链,以及其多聚体(例如IgM)。每一条重链包含重链可变区(缩写为VH)和重链恒定区。重链恒定区包含三个结构域,即CH1、CH2和CH3。每一条轻链包含轻链可变区(缩写为VL)和轻链恒定区。轻链恒定区包含一个结构域(CL)。VH区和

VL区可以进一步被细分为被称为互补决定区(CDR)的高变区,其间穿插有被称为框架区(FR)的更保守的区域。

[0073] 如本文所用的术语“Fc区”指的是例如IgG的天然免疫球蛋白中由它的两条重链的Fc结构域形成的部分。天然Fc区是同二聚的。

[0074] 如本文所用的术语“Fc结构域”一般指的是单个免疫球蛋白重链中起始于紧接木瓜蛋白酶切割位点上游的铰链区并且终止于抗体的C末端的部分。在依加替莫德(ARGX-113)的背景下,Fc结构域具有如SEQ ID NO:1所示的氨基酸序列。

[0075] 如本文所用的术语“EU位置”指的是以下文献中所述的Fc区的EU编号惯例中的氨基酸位置:Edelman,G.M.等,Proc.Natl.Acad.Sci USA,63:78-85(1969);和Kabat等,“Sequences of Proteins of Immunological Interest(具有免疫学意义的蛋白质序列)”,美国卫生与公众服务部(U.S.Dept.Health and Human Services),第5版,1991。

[0076] 本发明的方法

[0077] 在本发明的最广泛的方面,本发明涉及一种治疗被诊断患有免疫性血小板减少症(ITP)的人类受试者的方法,所述方法包括向所述受试者施用一次或多次剂量的FcRn拮抗剂。在某些实施方案中,所述FcRn拮抗剂是依加替莫德(ARGX-113)。本发明还提供了一种用于在受试者中治疗免疫性血小板减少症(ITP)的方法中的FcRn拮抗剂,所述方法包括向所述受试者施用一次或多次剂量的所述FcRn拮抗剂。在某些实施方案中,所述FcRn拮抗剂是人类FcRn(hFcRn)拮抗剂。

[0078] 因此,在某些实施方案中,本发明涉及一种治疗被诊断患有免疫性血小板减少症(ITP)的人类受试者的方法,所述方法包括向所述受试者施用一次或多次剂量的FcRn拮抗剂,其中所述FcRn拮抗剂由变体Fc区组成,所述变体Fc区由形成同二聚体的两个Fc结构域组成,其中所述Fc结构域中的每一个的氨基酸序列由SEQ ID NO:1组成。

[0079] 在某些实施方案中,本发明涉及一种治疗被诊断患有免疫性血小板减少症(ITP)的人类受试者的方法,所述方法包括向所述受试者施用一次或多次剂量的FcRn拮抗剂,其中所述FcRn拮抗剂由变体Fc区组成,所述变体Fc区由形成同二聚体的两个Fc结构域组成,其中所述Fc结构域中的每一个的氨基酸序列由SEQ ID NO:2组成。

[0080] 在某些实施方案中,本发明涉及一种治疗被诊断患有免疫性血小板减少症(ITP)的人类受试者的方法,所述方法包括向所述受试者施用一次或多次剂量的FcRn拮抗剂,其中所述FcRn拮抗剂由变体Fc区组成,所述变体Fc区由形成同二聚体的两个Fc结构域组成,其中所述Fc结构域中的每一个的氨基酸序列由SEQ ID NO:3组成。

[0081] 在某些实施方案中,所述方法包括将一次或多次剂量的FcRn拮抗剂与ITP的护理标准治疗结合施用于所述受试者。在这种背景下,在某些实施方案中,ITP的护理标准治疗具体地可以对ITP的治疗正采取观望策略,即监测患者而不向受试者施用一次或多次剂量的被批准用于ITP的护理标准治疗的至少一种化合物。在某些实施方案中,所述FcRn拮抗剂是依加替莫德(ARGX-113)。

[0082] 在某些实施方案中,本发明涉及一种治疗被诊断患有免疫性血小板减少症(ITP)的人类受试者的方法,所述方法包括向所述受试者施用一次或多次剂量的FcRn拮抗剂和一次或多次剂量的被批准用于护理标准治疗的至少一种化合物。在某些实施方案中,本发明涉及一种用于在受试者中治疗免疫性血小板减少症(ITP)的方法中的FcRn拮抗剂,其中所

述方法包括向所述受试者施用一次或多次剂量的所述FcRn拮抗剂与被批准用于ITP的护理标准治疗的至少一种化合物的组合。在某些实施方案中,所述FcRn拮抗剂是依加替莫德(ARGX-113)。

[0083] 在一些实施方案中,本发明的方法包括在不同时施用一次或多次剂量的被批准用于ITP的护理标准治疗的至少一种化合物的情况下施用所述FcRn拮抗剂。

[0084] 在一些实施方案中,本发明的方法包括施用所述FcRn拮抗剂并且同时施用一次或多次剂量的被批准用于ITP的护理标准治疗的至少一种化合物的稳定给药方案。

[0085] 在一些实施方案中,本发明的方法包括施用所述FcRn拮抗剂并且同时施用一次或多次剂量的被批准用于ITP的护理标准治疗的至少一种化合物的逐渐减少给药方案。在一些实施方案中,本发明的方法包括施用所述FcRn拮抗剂并且同时施用被批准用于ITP的护理标准治疗的至少一种化合物的逐渐减少给药方案。

[0086] 在一些实施方案中,本发明的方法包括施用所述FcRn拮抗剂并且同时中止一次或多次剂量的被批准用于ITP的护理标准治疗的至少一种化合物的给药方案。在一些实施方案中,本发明的方法包括施用所述FcRn拮抗剂并且同时中止被批准用于ITP的护理标准治疗的至少一种化合物的给药方案。

[0087] 在某些实施方案中,所述受试者患有慢性ITP。在其它实施方案中,所述受试者患有持续性ITP。在另外的其它实施方案中,所述受试者被新诊断出患有ITP。所述FcRn拮抗剂可以是与人类FcRn(hFcRn)特异性结合的小分子、抗体、抗体片段、亲和体或纳米抗体。在某些实施方案中,所述FcRn拮抗剂是包含与hFcRn特异性结合的一个或多个CDR的抗体或抗体片段。实例包括全长单克隆抗体,如罗扎利昔组单抗(UCB-7665;UCB公司)、DX-2504(Dyax/Shire公司)、DX-2507(Dyax/Shire公司)、HL161(HanAll Biopharma有限公司)、M281(摩蒙塔制药公司(Momenta Pharmaceuticals))和SYNT001(Syntimmune公司);以及单克隆抗体的片段,包括FnAb-8(上海交通大学(Shanghai Jiao University))。参见例如WO 2009/131702;WO 2014/019727;WO 2014/204280;WO 2016/123521;WO 2016/183352;和WO 2017/121330。关于亲和体,参见例如Seijsing J等,Sci Rep 8:5141(2018)。关于纳米抗体,参见例如Andersen JT等,Sci Rep 3:1118(2013)。

[0088] 在一个优选的实施方案中,所述FcRn拮抗剂是人类Fc区,所述人类Fc区已经被工程化以改变它对hFcRn的亲和力。实例包括依加替莫德(ARGX-113),其是人类IgG1抗体的分离的Fc区,被工程化以通过以下突变来增强hFcRn亲和力:M252Y、S254T、T256E、H433K和N434F(EU编号)。总而言之,这些突变是所谓的“Abdeg”突变,其使得在pH 6.0(酸化的内体pH值)和pH 7.4(细胞外pH值)下Fc-FcRn结合增强。Abdeg突变阻断循环IgG与FcRn的结合并且通过溶酶体降解来加速IgG的清除。参见例如WO 2006/130834和WO 2015/100289。

[0089] 在某些实施方案中,所述FcRn拮抗剂由变体Fc区组成,所述变体Fc区由形成同二聚体的两个Fc结构域组成,其中所述Fc结构域中的每一个的氨基酸序列由SEQ ID NO:1组成。

[0090] 在某些实施方案中,所述FcRn拮抗剂由变体Fc区组成,所述变体Fc区由形成同二聚体的两个Fc结构域组成,其中所述Fc结构域中的每一个的氨基酸序列由SEQ ID NO:2组成。

[0091] 在某些实施方案中,所述FcRn拮抗剂由变体Fc区组成,所述变体Fc区由形成同二

聚体的两个Fc结构域组成，其中所述Fc结构域中的每一个的氨基酸序列由SEQ ID NO:3组成。

[0092] 鉴于FcRn受体在IgG稳态中的必要作用，如通过依加替莫德所实现的抑制这种FcRn功能会引起内源性IgG的快速降解，所述内源性IgG预期包括IgG驱动的自身免疫性疾病中的自身抗体。这个概念已经在各种鼠类疾病模型以及食蟹猴中的药物代谢动力学/药效动力学(PK/PD)研究中得到验证。Challa DK等，MAbs.5(5):655-9(2013)。还参见US 2015/0218239。

[0093] 在类风湿性关节炎和多发性硬化症的鼠类体内疾病模型中，在用配备Abdeg的分子处理后，观测到疾病评分的明显改善。这种改善伴随有自身抗体水平的全身性降低。Patel DA等，J Immunol.187:1015-22(2011)。

[0094] 在食蟹猴中的药物代谢动力学和药效动力学(PD)研究确认了在相关动物模型中依加替莫德的抗体清除特性。单次输注依加替莫德使得内源性IgG减少多达55％，而不会改变血清白蛋白浓度以及IgM或IgA水平。这种PD效应被证明比IVIg更强效，所述IVIg被认为是ITP的SoC疗法，无论是在起效的快速性方面还是在PD效应的深度方面都如此。重复给药可以将该PD效应提高到75％的最大IgG减少。

[0095] 如上所述，依加替莫德是由形成同二聚体的两个Fc结构域组成的变体Fc区，其中所述Fc结构域中的每一个的氨基酸序列如SEQ ID NO:1所示。

[0096] DKTHTCPPCPAPELLGGPSVFLFPPKPKDTLYITREPEVTCVVVDVSHEDPEVKFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQYNSTYRVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKALPAPIEKTISKAKGQPREPQVYTLPPSRDELTKNQVSLTCLVKGFYPSDIAVEWESNGQPENNYKTTPPVLDSDGSFFLYSKLTVDKSRWQQGNVFSCSVMHEALKFHYTQKSLSLSPG(SEQ ID NO:1)。

[0097] 在某些实施方案中，依加替莫德的变体Fc区的Fc结构域在Fc结构域的EU位置297处包含具有平分型GlcNAc(N-乙酰基葡糖胺)的N-连接的聚糖。

[0098] 密切相关的变体Fc区由形成同二聚体的两个Fc结构域组成，其中所述Fc结构域中的每一个的氨基酸序列如SEQ ID NO:2所示。

[0099] DKTHTCPPCPAPELLGGPSVFLFPPKPKDTLYITREPEVTCVVVDVSHEDPEVKFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQYNSTYRVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKALPAPIEKTISKAKGQPREPQVYTLPPSRDELTKNQVSLTCLVKGFYPSDIAVEWESNGQPENNYKTTPPVLDSDGSFFLYSKLTVDKSRWQQGNVFSCSVMHEALKFHYTQKSLSLSPGK(SEQ ID NO:2)。

[0100] 另一密切相关的变体Fc区由形成同二聚体的两个Fc结构域组成，其中所述Fc结构域中的每一个的氨基酸序列如SEQ ID NO:3所示。

[0101] DKTHTCPPCPAPELLGGPSVFLFPPKPKDTLYITREPEVTCVVVDVSHEDPEVKFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQYNSTYRVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKALPAPIEKTISKAKGQPREPQVYTLPPSRDELTKNQVSLTCLVKGFYPSDIAVEWESNGQPENNYKTTPPVLDSDGSFFLYSKLTVDKSRWQQGNVFSCSVMHEALKFHYTQKSLSLSPDSNLWN(SEQ ID NO:3)。

[0102] 通常用每公斤(kg)人类受试者的体重所施用的化合物的重量，例如以mg来报告药物活性化合物的剂量。可用的hFcRn拮抗剂跨越广泛的分子量范围。例如，罗扎利昔组单抗的分子量是约150kDa；依加替莫德的分子量是约54kDa。作用机制是在分子水平上，从而使得将剂量表示为每kg体重的纳摩尔数(nmol/kg)更有意义。在任何情况下，如果需要的话，

本领域技术人员都可以容易地将如本文所用的nmol/kg转换为mg/kg。

[0103] 在某些实施方案中，以一次或多次约10nmol/kg至约1000nmol/kg的剂量施用所述hFcRn拮抗剂。一般，临床医生旨在选择不会使受试者过度暴露于副作用的最高可能剂量。已经发现，罗扎利昔组单抗优选地以约20nmol/kg至约50nmol/kg(即约3mg/kg至约7.5mg/kg)范围的剂量施用。已经发现，依加替莫德具有良好的安全性特征并且可以约50nmol/kg至约300nmol/kg(即约2.7mg/kg至约16.2mg/kg)，优选地约90nmol/kg至约200nmol/kg(即约4.9mg/kg至约10.8mg/kg)范围的剂量向人类受试者施用。

[0104] 在某些实施方案中，所述受试者患有新诊断出的ITP。在某些实施方案中，所述受试者患有持续性ITP。在某些实施方案中，所述受试者患有慢性ITP。

[0105] 在某些实施方案中，在根据本发明的方法进行治疗之前，所述受试者具有<100×10^9个/L的血小板计数。在某些实施方案中，在根据本发明的方法进行治疗之前，所述受试者具有≤50×10^9个/L的血小板计数。在某些实施方案中，在根据本发明的方法进行治疗之前，所述受试者具有≤30×10^9个/L的血小板计数。在某些实施方案中，在根据本发明的方法进行治疗之前，所述受试者具有≤20×10^9个/L的血小板计数。在某些实施方案中，在根据本发明的方法进行治疗之前，所述受试者具有≤10×10^9个/L的血小板计数。

[0106] 在某些实施方案中，在根据本发明的方法进行治疗之前，在用被批准用于ITP的护理标准治疗的至少一种化合物进行护理标准治疗时，所述受试者具有<100×10^9个/L的血小板计数。在某些实施方案中，在根据本发明的方法进行治疗之前，在用被批准用于ITP的护理标准治疗的至少一种化合物进行护理标准治疗时，所述受试者具有≤50×10^9个/L的血小板计数。在某些实施方案中，在根据本发明的方法进行治疗之前，在用被批准用于ITP的护理标准治疗的至少一种化合物进行护理标准治疗时，所述受试者具有≤30×10^9个/L的血小板计数。在某些实施方案中，在根据本发明的方法进行治疗之前，在用被批准用于ITP的护理标准治疗的至少一种化合物进行护理标准治疗时，所述受试者具有≤20×10^9个/L的血小板计数。在某些实施方案中，在根据本发明的方法进行治疗之前，在用被批准用于ITP的护理标准治疗的至少一种化合物进行护理标准治疗时，所述受试者具有≤10×10^9个/L的血小板计数。

[0107] 在一些实施方案中，待根据本发明的方法进行治疗的受试者患有ITP而没有临床出血迹象。在一些实施方案中，待根据本发明的方法进行治疗的受试者患有ITP而没有临床出血迹象。

[0108] 根据本发明的某些实施方案，向人类受试者单独施用有效量的hFcRn拮抗剂，即不结合施用被批准用于ITP的护理标准治疗的任意一种化合物或多种化合物。例如，可以向具有血小板计数>30×10^9个/L和/或没有出血迹象的患有ITP的受试者施用有效量的hFcRn拮抗剂以治疗ITP。根据这些实施方案，所述方法包括在进行被批准的观望的ITP护理标准治疗的同时向所述受试者施用一次或多次剂量的人类FcRn(hFcRn)拮抗剂。在某些实施方案中，所述FcRn拮抗剂是依加替莫德(ARGX-113)。

[0109] 根据本发明的某些其它实施方案，除了hFcRn拮抗剂之外，还向人类受试者施用被批准用于ITP的护理标准治疗的至少一种化合物。hFcRn拮抗剂和被批准用于护理标准治疗的至少一种化合物可以联合施用或分开施用。它们可以在时间上紧靠在一起施用，或它们的施用可以错开。当它们分开施用时，在某些实施方案中，在被批准用于ITP的护理标准治

疗的一种化合物或多种化合物之前施用hFcRn拮抗剂。当它们分开施用时，在某些实施方案中，在hFcRn拮抗剂之前施用被批准用于ITP的护理标准治疗的一种化合物或多种化合物。hFcRn拮抗剂和被批准用于护理标准治疗的至少一种化合物可以通过相同的或不同的施用途径施用。

[0110] 在某些实施方案中，被批准用于ITP的护理标准治疗的化合物可以包含皮质类固醇，如口服或静脉内泼尼松、甲泼尼松、地塞米松和其组合。在某些实施方案中，被批准用于ITP的护理标准治疗的化合物可以由皮质类固醇组成，如口服或静脉内泼尼松、甲泼尼松、地塞米松和其组合。在某些实施方案中，被批准用于ITP的护理标准治疗的化合物可以排除皮质类固醇，如口服或静脉内泼尼松、甲泼尼松、地塞米松和其组合。

[0111] 在某些实施方案中，被批准用于ITP的护理标准治疗的化合物可以包含IVIg或抗D。在某些实施方案中，被批准用于ITP的护理标准治疗的化合物可以由IVIg组成。在某些实施方案中，被批准用于ITP的护理标准治疗的化合物可以由抗D组成。在某些实施方案中，被批准用于ITP的护理标准治疗的化合物可以排除IVIg。在某些实施方案中，被批准用于ITP的护理标准治疗的化合物可以排除抗D。在某些实施方案中，被批准用于ITP的护理标准治疗的化合物可以排除IVIg和抗D这两者。

[0112] 在某些实施方案中，被批准用于ITP的护理标准治疗的化合物可以包含环孢素。在某些实施方案中，被批准用于ITP的护理标准治疗的化合物可以由环孢素组成。在某些实施方案中，被批准用于ITP的护理标准治疗的化合物可以排除环孢素。

[0113] 在某些实施方案中，被批准用于ITP的护理标准治疗的化合物可以包含氨苯砜。在某些实施方案中，被批准用于ITP的护理标准治疗的化合物可以由氨苯砜组成。在某些实施方案中，被批准用于ITP的护理标准治疗的化合物可以排除氨苯砜。

[0114] 在某些实施方案中，被批准用于ITP的护理标准治疗的化合物可以包含硫唑嘌呤。在某些实施方案中，被批准用于ITP的护理标准治疗的化合物可以由硫唑嘌呤组成。在某些实施方案中，被批准用于ITP的护理标准治疗的化合物可以排除硫唑嘌呤。

[0115] 在某些实施方案中，被批准用于ITP的护理标准治疗的化合物可以包含利妥昔单抗。在某些实施方案中，被批准用于ITP的护理标准治疗的化合物可以由利妥昔单抗组成。在某些实施方案中，被批准用于ITP的护理标准治疗的化合物可以排除利妥昔单抗。

[0116] 在某些实施方案中，被批准用于ITP的护理标准治疗的化合物可以包含阿仑单抗。在某些实施方案中，被批准用于ITP的护理标准治疗的化合物可以由阿仑单抗组成。在某些实施方案中，被批准用于ITP的护理标准治疗的化合物可以排除阿仑单抗。

[0117] 在某些实施方案中，被批准用于ITP的护理标准治疗的化合物可以包含福坦替尼。在某些实施方案中，被批准用于ITP的护理标准治疗的化合物可以由福坦替尼组成。在某些实施方案中，被批准用于ITP的护理标准治疗的化合物可以排除福坦替尼。

[0118] 在某些实施方案中，被批准用于ITP的护理标准治疗的化合物可以包含一种或多种TPO-R激动剂，例如罗米司亭、艾曲波帕和阿凡泊帕。在某些实施方案中，被批准用于ITP的护理标准治疗的化合物可以由一种或多种TPO-R激动剂组成，例如罗米司亭、艾曲波帕和阿凡泊帕。在某些实施方案中，被批准用于ITP的护理标准治疗的化合物可以排除一种或多种TPO-R激动剂，例如罗米司亭、艾曲波帕和阿凡泊帕。

[0119] 在某些实施方案中，被批准用于ITP的护理标准治疗的至少一种化合物由单一化

合物组成。在某些实施方案中，被批准用于ITP的护理标准治疗的至少一种化合物由来自相同或不同类别的两种化合物组成。在某些实施方案中，被批准用于ITP的护理标准治疗的至少一种化合物由来自一种、两种或三种类别的三种化合物组成。在某些实施方案中，被批准用于ITP的护理标准治疗的至少一种化合物由来自一种、两种、三种或四种或更多种类别的四种或更多种化合物组成。

[0120] 被批准用于ITP的护理标准治疗的化合物的示例性类别包括(i)广谱免疫抑制剂，如皮质类固醇、环孢素和硫唑嘌呤；(ii)天然存在的免疫球蛋白制剂，如IVIg和抗D；(iii)抗原特异性单克隆抗体，如利妥昔单抗和阿仑单抗；(iv)TPO-R激动剂，如艾曲波帕、罗米司亭和阿凡泊帕；以及(v)脾酪氨酸激酶(Syk)的小分子抑制剂，如福坦替尼(Tavalisse)。罗扎利昔组单抗目前正处于在成人中针对ITP进行的临床试验中。

[0121] 例如，在某些实施方案中，所述方法包括向所述受试者施用一次或多次剂量的hFcRn拮抗剂和一次或多次剂量的皮质类固醇。

[0122] 作为另一个实例，在某些实施方案中，所述方法包括向所述受试者施用一次或多次剂量的hFcRn拮抗剂、一次或多次剂量的皮质类固醇和一次或多次剂量的TPO-R激动剂。

[0123] 在需要被批准用于ITP的护理标准治疗的多于单种化合物的实施方案中，被批准用于ITP的护理标准治疗的两种或更多种化合物可以按照相同或不同的方案施用。此外，在需要被批准用于ITP的护理标准治疗的多于单种化合物的实施方案中，被批准用于ITP的护理标准治疗的两种或更多种化合物可以按照与FcRn拮抗剂的方案相同或不同的方案独立地施用。更进一步，在需要被批准用于ITP的护理标准治疗的多于单种化合物的实施方案中，被批准用于ITP的护理标准治疗的两种或更多种化合物可以它们的原始量或不同的量(例如减少的量)并且按照与FcRn拮抗剂的方案相同或不同的方案独立地施用。

[0124] 应当了解的是，这些组合中的一些可以预期比其它组合更有效。例如，认为皮质类固醇会减少自身抗体的产生，这补充了hFcRn拮抗剂从患者体内清除自身抗体的作用。根据本发明，确实已经发现皮质类固醇和hFcRn拮抗剂的组合是有益的。

[0125] 另一方面，认为IVIg和hFcRn拮抗剂的机制相似，这是因为它们都与FcRn结合并且用作FcRn介导的IgG再循环的竞争性抑制剂。IVIg的作用可能会被hFcRn拮抗剂的作用损害，后者更有效。

[0126] 根据本发明的方法的组合施用可以采取多种形式中的任一种。在一个实施方案中，被诊断患有ITP的人类受试者最初接受护理标准治疗，所述护理标准治疗包括施用被批准用于ITP的护理标准治疗的至少一种化合物。如果这种治疗不能或不能充分提高患者的血小板计数，那么开始施用hFcRn拮抗剂。此时，可以中止被批准用于ITP的护理标准治疗的至少一种化合物的施用。或者，此时，可以继续施用被批准用于ITP的护理标准治疗的至少一种化合物，但是以降低的施用率(即减少的量和/或频率)进行。在又一个实施方案中，此时，被批准用于ITP的护理标准治疗的至少一种化合物的施用可以继续保持不变，同时患者接受hFcRn拮抗剂。

[0127] 在某些实施方案中，以持续的方式定期施用FcRn拮抗剂，例如，可以每两周、三周、四周、五周、六周、七周或八周或更多周施用一次或多次剂量。这些重复施用之间的时间可以通过方案或通过监测临床和/或实验室参数来设置，如存在或不存在出血和/或血小板计数下降到或低于指定的阈值水平，例如10×10^9个/L、15×10^9个/L、20×10^9个/L、25×10^9

个/L或30×10^9个/L。

[0128] 在某些实施方案中，每两周施用一次或多次剂量的FcRn拮抗剂。在某些实施方案中，每三周施用一次或多次剂量的FcRn拮抗剂。在某些实施方案中，每四周施用一次或多次剂量的FcRn拮抗剂。在某些实施方案中，每五周施用一次或多次剂量的FcRn拮抗剂。在某些实施方案中，每六周施用一次或多次剂量的FcRn拮抗剂。在某些实施方案中，每七周施用一次或多次剂量的FcRn拮抗剂。在某些实施方案中，每八周或更多周施用一次或多次剂量的FcRn拮抗剂。

[0129] 在某些实施方案中，在完成初始治疗期后每两周施用一次或多次剂量的FcRn拮抗剂，所述初始治疗期包括在三周内四次施用FcRn拮抗剂。在某些实施方案中，在完成初始治疗期后每三周施用一次或多次剂量的FcRn拮抗剂，所述初始治疗期包括在三周内四次施用FcRn拮抗剂。在某些实施方案中，在完成初始治疗期后每四周施用一次或多次剂量的FcRn拮抗剂，所述初始治疗期包括在三周内四次施用FcRn拮抗剂。在某些实施方案中，在完成初始治疗期后每五周施用一次或多次剂量的FcRn拮抗剂，所述初始治疗期包括在三周内四次施用FcRn拮抗剂。在某些实施方案中，在完成初始治疗期后每六周施用一次或多次剂量的FcRn拮抗剂，所述初始治疗期包括在三周内四次施用FcRn拮抗剂。在某些实施方案中，在完成初始治疗期后每七周施用一次或多次剂量的FcRn拮抗剂，所述初始治疗期包括在三周内四次施用FcRn拮抗剂。在某些实施方案中，在完成初始治疗期后每八周或更多周施用一次或多次剂量的FcRn拮抗剂，所述初始治疗期包括在三周内四次施用FcRn拮抗剂。

[0130] 在某些实施方案中，hFcRn拮抗剂和被批准用于ITP的护理标准治疗的至少一种化合物的施用可以是同时的或错开的。或者，在已经开始施用hFcRn拮抗剂之后，可以逐渐减少被批准用于ITP的护理标准治疗的至少一种化合物的施用。其它排列对于本领域技术人员来说将是显而易见的。一般，将监测患者的血小板计数，从而允许个性化定制治疗方案。

[0131] 根据本发明，已经发现hFcRn拮抗剂和TPO-R激动剂的组合施用在增加被诊断患有ITP的人类受试者的血小板计数方面是有效的。不希望受理论所束缚，本申请的发明人认为这是这些药剂的作用方式完全不同的事实的结果。

[0132] FcRn拮抗剂可以通过任何一种或多种合适的施用途径来施用。在某些实施方案中，静脉内施用FcRn拮抗剂。在某些实施方案中，腹膜内施用FcRn拮抗剂。在某些实施方案中，皮下施用FcRn拮抗剂。

[0133] 例如，依加替莫德(ARGX-113)可以通过任何一种或多种合适的施用途径来施用。在某些实施方案中，静脉内施用FcRn拮抗剂。在某些实施方案中，腹膜内施用FcRn拮抗剂。在某些实施方案中，皮下施用FcRn拮抗剂。

[0134] 对于皮下施用，在某些实施方案中，所述FcRn拮抗剂是水性制剂，其在20mM组氨酸/盐酸组氨酸、60mM蔗糖、100mM NaCl和0.02％-0.04％(w/v)聚山梨酸酯20或聚山梨酸酯80(pH 6.0)中包含约100mg/mL-200mg/mL的依加替莫德(ARGX-113)，其中ARGX-113是分离的FcRn拮抗剂，其由变体Fc区组成，其中所述变体Fc区由形成同二聚体的两个Fc结构域组成，其中所述Fc结构域中的每一个的氨基酸序列由SEQ ID NO:1组成。

[0135] 对于皮下施用，在某些实施方案中，所述FcRn拮抗剂是水性制剂，其在20mM组氨酸/盐酸组氨酸、60mM蔗糖、100mM NaCl和0.04％(w/v)聚山梨酸酯20(pH 6.0)中包含150mg/mL的依加替莫德(ARGX-113)。

[0136] 对于皮下施用,在某些实施方案中,所述FcRn拮抗剂是水性制剂,其在20mM组氨酸/盐酸组氨酸、60mM蔗糖、100mM NaCl和0.04%(w/v)聚山梨酸酯20(pH 6.0)中包含175mg/mL的依加替莫德(ARGX-113)。

[0137] 对于皮下施用,在某些实施方案中,所述FcRn拮抗剂是水性制剂,其在20mM组氨酸/盐酸组氨酸、60mM蔗糖、100mM NaCl和0.04%(w/v)聚山梨酸酯20(pH 6.0)中包含水、200mg/mL的依加替莫德(ARGX-113)。

[0138] 对于皮下施用,在某些实施方案中,所述FcRn拮抗剂是水性制剂,其在20mM组氨酸/盐酸组氨酸、60mM蔗糖、100mM NaCl、10mM L-甲硫氨酸和0.02%-0.04%(w/v)聚山梨酸酯20或聚山梨酸酯80(pH 6.0)中包含约100mg/mL-200mg/mL的依加替莫德(ARGX-113)。

[0139] 对于皮下施用,在某些实施方案中,所述FcRn拮抗剂是水性制剂,其在20mM组氨酸/盐酸组氨酸、60mM蔗糖、100mM NaCl、10mM L-甲硫氨酸和0.04%(w/v)聚山梨酸酯20(pH 6.0)中包含165mg/mL的依加替莫德(ARGX-113)。

[0140] 对于皮下施用,在某些实施方案中,所述FcRn拮抗剂是水性制剂,其在20mM组氨酸/盐酸组氨酸、60mM蔗糖、100mM NaCl、10mM L-甲硫氨酸和0.03%(w/v)聚山梨酸酯20(pH 6.0)中包含175mg/mL的依加替莫德(ARGX-113)。

[0141] 对于皮下施用,在某些实施方案中,所述FcRn拮抗剂是水性制剂,其在20mM组氨酸/盐酸组氨酸、60mM蔗糖、100mM NaCl、10mM L-甲硫氨酸和0.03%(w/v)聚山梨酸酯20(pH 6.0)中包含200mg/mL的依加替莫德(ARGX-113)。

[0142] 对于皮下施用,在某些实施方案中,所述FcRn拮抗剂是水性制剂,其在50mM组氨酸/盐酸组氨酸、60mM蔗糖、100mM盐酸精氨酸和0.02%-0.04%(w/v)聚山梨酸酯20或聚山梨酸酯80(pH 6.0)中包含约100mg/mL-200mg/mL的依加替莫德(ARGX-113)。

[0143] 对于皮下施用,在某些实施方案中,所述FcRn拮抗剂是水性制剂,其在20mM组氨酸/盐酸组氨酸、60mM蔗糖、100mM盐酸精氨酸、10mM L-甲硫氨酸和0.02%-0.04%(w/v)聚山梨酸酯20或聚山梨酸酯80(pH 6.0)中包含约100mg/mL-200mg/mL的依加替莫德(ARGX-113)。

[0144] 对于皮下施用,在某些实施方案中,所述FcRn拮抗剂是水性制剂,其在20mM组氨酸/盐酸组氨酸、60mM蔗糖、100mM盐酸精氨酸、10mM L-甲硫氨酸和0.03%(w/v)聚山梨酸酯20(pH 6.0)中包含175mg/mL的依加替莫德(ARGX-113)。

[0145] 对于皮下施用,在某些实施方案中,所述FcRn拮抗剂是水性制剂,其在20mM组氨酸/盐酸组氨酸、60mM蔗糖、100mM盐酸精氨酸、10mM L-甲硫氨酸和0.03%(w/v)聚山梨酸酯20(pH 6.0)中包含200mg/mL的依加替莫德(ARGX-113)。

[0146] 认为抗血小板自身抗体以至少两种方式不利地影响血小板计数。Houwerzijl EJ,Blood 103:500-506(2004);Kuter DJ等,Hematol Oncol Clin North Am 23:1193-1211(2009)。认为这样的抗体与巨核细胞结合,这会导致它们的细胞凋亡。因此,能够产生血小板的巨核细胞更少。在第二种作用方式中,这样的自身抗体与新形成的血小板结合。包被有自身抗体的这些血小板会被脾去除。TPO的血浆水平通过TPO与循环血小板的结合来调节,所述结合引起TPO从循环中去除并且随后降解。Stasi R等,Blood Rev24(4-5):179-90(2010)。因此,自身抗体导致TPO缺乏。

[0147] 通过从循环中去除自身抗体,hFcRn拮抗剂增加了可用的TPO。TPO-R激动剂使得可

用的TPO更有效。因此,hFcRn拮抗剂的施用增强或放大了TPO-R激动剂的作用,反之亦然。

[0148] 因此,在某些实施方案中,所述治疗方法包括施用TPO-R激动剂和hFcRn拮抗剂。此时,优选的TPO-R激动剂是艾曲波帕、罗米司亭和阿凡泊帕。

[0149] 艾曲波帕(例如PROMACTA®,诺华公司(Novartis))是小分子(分子量约442Da),并且认为它的药物代谢动力学不受hFcRn拮抗剂的共同施用的影响。

[0150] 类似于艾曲波帕,阿凡泊帕(例如DOPTELET®,多瓦制药公司(Dova Pharmaceuticals))是小分子(分子量约650Da),并且认为它的药物代谢动力学不受hFcRn拮抗剂的共同施用的影响。

[0151] 罗米司亭(例如NPLATE®,安进公司(Amgen))是包含Fc结构域以延长半衰期的融合分子。所述Fc结构域的作用会被hFcRn拮抗剂抵消。为了与hFcRn拮抗剂共同施用,可以通过例如不包括Fc结构域部分而保留TPO-R结合部分来修饰罗米司亭分子。这产生更容易制造和施用的更小的分子。

[0152] 实施例

[0153] 实施例1:在食蟹猴中ARGX-113的单剂量毒性研究

[0154] 通过2小时静脉内输注,向食蟹猴施用四种剂量水平(每kg体重[b.w.]10mg、30mg、50mg和100mg)的ARGX-113和对照。在任何测试剂量水平下均未观察到与ARGX-113相关的局部不耐受体征。在任何剂量水平下在任何动物的行为、体重、食物消耗、心电图参数、循环功能、血液学参数、淋巴细胞分型、尿液参数、眼科和听觉功能以及器官重量上均未观察到与ARGX-113相关的影响。此外,在所检查的任何动物中均未观察到宏观或微观的全身性器官变化,特别是在任何测试剂量水平下在猴的肝脏中均未观察到组织病理学变化。

[0155] ARGX-113的施用引起生化参数发生显著的变化,这些变化被认为在本质上不是不良的。在所有ARGX-113处理组中均观察到γ-球蛋白的血清浓度的下降。由于ARGX-113通过与FcRn受体结合来提高抗体清除率,因此总体免疫球蛋白(γ-球蛋白级分)的减少并不被认为是不良影响而应当被认为与ARGX-113的作用机制相关。因此,γ-球蛋白的减少引起IgG同种型的总球蛋白的减少和白蛋白/球蛋白比的增加。然而,与对照组相比,对于IgM、IgA或白蛋白水平没有观察到这样的下降。

[0156] 基于这些观察结果,ARGX-113的未观察到不良影响的水平(NOAEL)是每kg体重100mg(100mg/kg b.w.)。

[0157] 实施例2:在食蟹猴中ARGX-113的重复剂量毒性研究

[0158] 在食蟹猴中进行的1个月重复剂量毒理学研究中,以3种剂量水平(3mg/kg、30mg/kg和100mg/kg)施用ARGX-113。在每一种剂量水平下处理十只动物,即5只雄性食蟹猴和5只雌性食蟹猴,并且每48小时接受一次ARGX-113静脉内输注,总共15次输注。如通过临床体征、体重、宏观检查、组织病理学、食物消耗以及血液学和血清生化参数所确定,在所有剂量下,所有动物均对ARGX-113良好耐受。没有观察到与ARGX-113相关的宏观变化。组织病理学检查揭示了在100mg/kg ARGX-113的剂量下肝脏的变化。肝脏的变化包括细胞质改变和变性以及弥漫性混合性炎性细胞浸润。在无处理恢复期结束时在100mg/kg剂量组中的动物中没有肝脏病变。对于3mg/kg或30mg/kg剂量组没有观察到明显的与ARGX-113相关的变化。

[0159] 因此,在本研究中NOAEL被认为是30mg/kg。

[0160] 在食蟹猴中进行的26周慢性毒性研究中，通过重复30分钟静脉内输注向24只雄性食蟹猴和24只雌性食蟹猴施用ARGX-113。在至少8周的恢复期后评估任何影响的可逆性。以0mg/kg(媒介物)、10mg/kg、30mg/kg和100mg/kg的剂量每周一次施用ARGX-113或媒介物，持续26周。

[0161] 在任何研究剂量水平下，ARGX-113对临床体征、体重、食物消耗、ECG、循环功能、凝血、尿液状态、眼科和听觉功能、相对和绝对器官重量以及粒红比均没有影响。在研究期间没有动物过早死亡。

[0162] 对于任何经过处理的动物均没有报告与ARGX-113相关的局部不耐受体征。

[0163] ARGX-113的施用引起生化参数发生显著的变化，当遵循与对于先前的毒性研究所述的基本原理相似的基本原理时，这些变化被认为在本质上不是不良的。

[0164] 淋巴细胞分型没有揭示所研究的细胞亚群(NK细胞、T辅助细胞、激活的T辅助细胞、细胞毒性T细胞、激活的细胞毒性T细胞、未成熟的T细胞和B细胞)的组成或激活等级发生与ARGX-113相关的变化。没有观察到血液学参数发生与ARGX-113相关的变化。

[0165] 对于所检查的任何动物，均没有报告与测试物相关的宏观或微观的不良变化。

[0166] 根据这些观察结果，ARGX-113的NOAEL是100mg/kg，通过30分钟静脉内输注每周施用一次。

[0167] 实施例3：在大鼠中ARGX-113的重复剂量毒性研究

[0168] 在大鼠中进行的1个月重复剂量毒理学研究中，以3种剂量水平(10mg/kg、30mg/kg和100mg/kg)施用ARGX-113。在每一种剂量水平下处理二十只动物，即十只雄性动物和十只雌性动物，并且每48小时接受一次ARGX-113静脉内注射，总共15次输注。如通过临床体征、体重、宏观检查、组织病理学、食物消耗以及血液学和血清生化参数所确定，在所有剂量下，所有动物均对ARGX-113良好耐受。没有观察到与ARGX-113相关的宏观变化。组织病理学检查揭示了在一些动物中在100mg/kg ARGX-113的剂量下在肝脏中与测试物相关的组织病理学病变。该病变由库普弗细胞肥大/增生组成，这在100mg/kg ARGX-113处理组中的雌性和雄性中都被观察到。在无处理恢复期结束时在100mg/kg剂量组中的动物中没有肝脏病变。对于10mg/kg或30mg/kg剂量组没有观察到明显的与ARGX-113相关的变化。

[0169] 因此，在本研究中NOAEL被认为是30mg/kg。

[0170] 实施例4：在健康人类中依加替莫德的1期剂量递增临床试验

[0171] 在健康人类中进行的1期剂量递增研究中，在单次静脉内施用0.2mg/kg、2.0mg/kg、10mg/kg、25mg/kg和50mg/kg的剂量的依加替莫德(ARGX-113)之后，在0.2mg/kg与10mg/kg之间依加替莫德的$C_{最大}$的增加大于与剂量成比例的增加(在剂量增加到50倍的情况下，增加到115倍)，然后在10mg/kg至50mg/kg整体上与剂量成比例地增加(在剂量增加到5倍的情况下，增加到5.6倍)。在0.2mg/kg与2.0mg/kg之间依加替莫德的AUC_{0-96h}的增加大于与剂量成比例的增加(在剂量增加到10倍的情况下，增加到16.6倍)。在2.0mg/kg至50mg/kg，AUC_{0-96h}和$AUC_{0-\infty}$这两者均在整体上与剂量成比例地增加(在剂量增加到25倍的情况下，分别增加到23.5倍和25.1倍)。

[0172] 在所有群组中，达到$C_{最大}$的中值时间是2.0小时(即输注结束时)。依加替莫德的半衰期在2.0mg/kg至50mg/kg是约85.1小时至104小时，并且在0.2mg/kg剂量组中是约140小时(然而，最有可能尚未达到终末期)。

[0173] 在单次静脉内施用0.2mg/kg和2.0mg/kg的剂量的依加替莫德之后的0小时-72小时时间段内，依加替莫德在尿液中是不可定量的。在更高的测试剂量水平下，依加替莫德在尿液中的排泄率非常低(<0.1%)且快速(在前12小时内从55%到100%)。

[0174] 在所述研究的多次递增剂量阶段中，在所有治疗组中首次施用后依加替莫德的药物代谢动力学(PK)与在所述研究的单次递增剂量阶段中所观察到的药物代谢动力学一致。

[0175] 总体而言，在q4d给药21天和q7d给药22天之后没有观察到依加替莫德的蓄积，蓄积率(R_{ac})几何平均值在0.814至1.26的范围。在最后一次给药日后(即在多次施用后)的PK特征与首次剂量后相似。

[0176] 与接受安慰剂的受试者相比，在单次施用依加替莫德之后，除了在最低剂量(0.2mg/kg)之外，对于所有剂量组均观察到血清中总IgG水平的降低。当以10mg/kg至50mg/kg的剂量给予依加替莫德时，平均最大降低量($E_{最大}$)最高(从53.1%到62.8%)。剂量/响应效应不仅在所观察到的降低水平上发生，而且还在降低作用的持续时间上发生，涵盖2.0mg/kg剂量的给药后96小时至336小时和10mg/kg至50mg/kg的剂量的48小时至最后一次样品采集时间(即给药后672小时)。因此，更高的剂量使得血清中总IgG的降低更持久。

[0177] 一般而言，不同的IgG亚型(1、2、3和4)的血清水平降低程度相似，尽管亚型4的程度略小。

[0178] 与安慰剂相比，在单次施用依加替莫德之后观察到总IgG水平的降低。在这两种剂量水平(10mg/kg和25mg/kg)下，在多次施用依加替莫德之后，这种抑制作用增强。

[0179] 在多次施用10mg/kg q4d、10mg/kg q7d或25mg/kg q7d的依加替莫德后，对应的平均$E_{最大}$在69.4%至77.5%的范围。一般而言，不同的IgG亚型(1、2、3和4)的血清水平降低程度相似，尽管亚型4的程度略小。

[0180] 血清中总IgG水平降低程度在测试剂量或方案之间没有显著差异，这表明使用10mg/kg剂量q7d，已经达到了依加替莫德对总IgG水平的最大降低作用。除IgG亚型2外，这也反映在IgG亚型水平上。

[0181] 就总IgG血清水平的降低(效应曲线下面积(AUEC))而言，在依加替莫德的整体全身暴露与药效动力学(PD)效应之间可以观察到相关性。对于IgG亚型(1、2、3和4)观察到类似的结果。

[0182] 依加替莫德的施用没有引起IgA、IgD、IgE和IgM血清水平的相关降低。

[0183] 在单次施用0.2mg/kg、2.0mg/kg、10mg/kg、25mg/kg和50mg/kg剂量的依加替莫德或安慰剂之后最常报告的治疗期间出现的不良事件(TEAE)是白细胞(WBC)分类计数异常、C反应蛋白(CRP)增加、头痛、头晕和发冷。

[0184] 在25mg/kg依加替莫德剂量组中，CRP增加事件的严重程度被认为是中度的，而在50mg/kg依加替莫德剂量组中，CRP增加事件的严重程度被认为是轻度的。1名受试者(50mg/kg的依加替莫德)的TEAE发冷被报告为中度的。所有其它报告的TEAE的严重程度均被认为是轻度的。

[0185] 研究人员仅将最高剂量组(即25mg/kg和50mg/kg)中的WBC分类计数异常、CRP增加、头痛、头晕和发冷的所有事件视为与研究药物相关。所报告的WBC分类计数异常事件与CD8、CD3、CD56、CD4和CD19淋巴细胞水平降低的免疫学实验室异常有关。

[0186] 在10mg/kg q4d的多次给药后，最常报告的TEAE是腹泻和鼻咽炎。接受10mg/kg或

25mg/kg q7d的依加替莫德的受试者最常报告的TEAE包括头痛、感冒、发冷、疲劳、嗜睡、鼻咽炎、背痛和导管部位疼痛。TEAE感冒、背痛、发冷、疲劳和嗜睡仅在最高剂量(25mg/kg q7d)下被报告。研究人员认为3名受试者(均为25mg/kg q7d)的头痛与研究药物相关并且这些受试者之一的头痛的严重程度是中度。研究人员认为所有感冒、发冷和疲劳事件均为轻度的并且与研究药物相关。在多个剂量组中没有报告淋巴细胞亚群发生显著变化。在25mg/kg q7d组中观察到一例换气过度的严重不良事件(SAE),这被认为不太可能与研究药物相关。应当指出的是,根据研究人员,本1期研究中的TEAE中无一者被认为确实与研究药物相关。

[0187] 除了被报告为TEAE的短暂超出范围的CRP值和一些淋巴细胞亚群外,实验室结果并未显示出临床相关变化。在心电图(ECG)中没有观察到临床相关变化。

[0188] 实施例5:在患有原发性ITP的人类中依加替莫德的2期临床试验

[0189] 本实施例描述了已完成的用于评价依加替莫德在患有原发性免疫性血小板减少症的患者中的安全性、功效、药物代谢动力学和药效动力学的随机化双盲安慰剂对照的2期研究(主要研究),之后是任选的开放标签延长治疗期(描述于实施例6中)。图1示出了所述研究的总体设计。图2示出了开放标签研究的设计。

[0190] 研究设计

[0191] 简单地说,主要研究涉及随机化双盲安慰剂对照的2期研究,其包括2周筛选期、3周治疗期和8周随访(FU)期。在修改方案之后,完成最初8周FU期的具有血小板计数≥30×10^9个/L并且基线血小板计数至少加倍的患者可以进入持续长达13周的延长FU期,而复发的患者(被定义为血小板计数低于30×10^9个/L)可以在1年开放标签延长(OLE)期内重新接受治疗。

[0192] 所述研究包括18岁至85岁的患者,其被确诊为患有原发性ITP并且在筛选期间平均血小板计数＜30×10^9个/L(2次计数的平均值,没有单次读数＞35×10^9个/L)。在所述研究期间容许口服皮质类固醇、口服免疫抑制剂和/或TPO-RA并且在筛选前至少4周和研究期间剂量和频率必须保持稳定。此外,排除在筛选时总IgG水平<6g/L的患者。患者被描述为新诊断出(在诊断的3个月内)、持续性(诊断后3个月-12个月之间)和慢性的(持续超过12个月)。

[0193] 治疗干预

[0194] 将患者按1:1:1随机分组以接受安慰剂或5mg/kg或10mg/kg剂量的依加替莫德的4次每周一次静脉内输注(在第1天、第8天、第15天和第22天)。进入OLE期的患者接受10mg/kg依加替莫德的4次每周一次输注的周期。在研究期间在研究人员的斟酌下当认为在医学上有必要时容许救援疗法(被定义为开始新的ITP疗法或增加伴随ITP疗法的剂量或给药频率)。接受救援疗法的患者中止研究药物产品并且接受随访直到安全性研究结束为止。

[0195] 患者处置、人口统计学和基线特征

[0196] 筛选了62名患者,其中将38名患者按1:1:1随机分组以接受安慰剂(N＝12)或5mg/kg(N＝13)或10mg/kg(N＝13)剂量的依加替莫德的总共4次每周一次静脉内输注。总体上,35名(92.1%)患者完成了治疗期并且32名(84.2%)患者完成了8周FU。14名(36.8%)患者进入延长FU(5mg/kg依加替莫德组中的6名患者、10mg/kg依加替莫德组中的6名患者和安慰剂组中的2名患者)。最终,12名(31.6%)患者进入OLE期并且接受10mg/kg依加替莫德的4次

每周一次输注的1个或更多个周期。在这12名患者当中,2名(15.4%)患者在随机化期间已经接受了5mg/kg的依加替莫德,6名(46.2%)患者已经接受了10mg/kg的依加替莫德,并且4名(33.3%)患者已经接受了安慰剂。

[0197] 在研究组之间研究人口统计学和基线特征一般是相当的(表1)。28名(73.7%)患者被分类为慢性ITP并且2名(5.3%)患者被分类为新诊断出的ITP(持续时间≤3个月)。ITP的中值持续时间是4.8年(范围:0.1年-47.8年)。20名(52.6%)患者具有基线血小板计数<15×10^9个/L。先前ITP治疗的中值数量是2.0(1-10)。9名患者(23.7%)先前接受过利妥昔单抗,14名患者(36.8%)先前接受过TPO-RA,其中10名患者(26.3%)在基线时正接受TPO-RA治疗,并且6名患者(15.8%)先前接受过脾切除术。27名(71.1%)患者在基线时正接受至少1种伴随ITP疗法。

[0198]

表 1：人口统计学和基线特征的汇总(全分析集)。

	安慰剂 (N=12)	依加替莫德：5 mg/kg (N=13)	依加替莫德：10 mg/kg (N=13)	总计 (N=38)
年龄(岁)，中值(范围)	38.5 (19 - 69)	41.0 (22 - 77)	46.0 (29 - 62)	44.4 (19 - 77)
性别，n (%)				
• 男性	5 (41.7)	4 (30.8)	9 (69.2)	18 (47.4)
• 女性	7 (58.3)	9 (69.2)	4 (30.8)	20 (52.6)
ITP 分类，n (%)				
• 新诊断出(≤3 个月)	-	2 (15.4)	-	2 (5.3)
• 持续性(>3 个月且≤12 个月)	3 (25.0)	1 (7.7)	4 (30.8)	8 (21.1)
• 慢性(>12 个月)	9 (75.0)	10 (76.9)	9 (69.2)	28 (73.7)
ITP 持续时间(年)，中值年数(范围)	3.51 (0.3 - 47.8)	4.46 (0.1 - 34.2)	5.42 (0.7 - 28.7)	4.82 (0.1 - 47.8)
基线血小板计数($\times 10^9$个/L)，平均值(范围)	18 (4 - 40)	18 (6 - 49)	15 (5 - 35)	17 (4 - 49)
基线血小板计数<15×10^9个/L，n (%)	6 (50.0)	7 (53.8)	7 (53.8)	20 (52.6)
先前 ITP 治疗的数量，中值(范围)	2.0 (1 - 7)	2.0 (1 - 8)	1.0 (1 - 10)	2.0 (1- 10)

[0199]

表 1 (续):

接受过先前 ITP 疗法的患者数量，n (%)	12 (100.0)	13 (100.0)	12 (92.3)	37 (97.4)
先前 ITP 疗法：				
• 皮质类固醇，n (%)	9 (75.0)	11 (84.6)	12 (92.3)	32 (84.2)
• IVIg 或抗 D Ig，n (%)	5 (41.7)	4 (30.8)	2 (15.4)	11 (28.9)
• TPO-RA，n (%)	4 (33.3)	6 (46.2)	4 (30.8)	14 (36.8)
• 利妥昔单抗，n (%)	3 (25.0)	4 (30.8)	2 (15.4)	9 (23.7)
• 免疫抑制剂，n (%)	5 (41.7)	3 (23.1)	1 (7.7)	9 (23.7)
• 达那唑(Danazol)，n (%)	1 (8.3)	1 (7.7)	-	2 (5.3)
• 脾切除术，n (%)	1 (8.3)	2 (15.4)	3 (23.1)	6 (15.8)
• 其它，n (%)	3 (25.0)	2 (15.4)	-	5 (13.2)
接受伴随 ITP 疗法的患者数量，n (%)	8 (66.7)	12 (92.3)	10 (76.9)	30 (78.9)
伴随 ITP 疗法：				
• 皮质类固醇，n (%)	3 (25.0)	10 (76.9)	6 (46.2)	19 (50.0)
• TPO-RA，n (%)	3 (25.0)	4 (30.8)	3 (23.1)	10 (26.3)
• 免疫抑制剂，n (%)	1 (8.3)	-	1 (7.7)	2 (5.3)
• 其它，n (%)	1 (8.3)	1 (7.7)	-	2 (5.3)

Ig：免疫球蛋白；ITP：原发性免疫性血小板减少症；IV：静脉内；N：分析集中患者的数量；n：每一个治疗组内观察的患者数量；TPO-RA：血小板生成素受体激动剂。备注：百分比基于 N。

[0200] 主要终点是生命体征、心电图参数和临床实验室评估的变化以及治疗期间出现的不良事件(TEAE)的发生率和严重程度。次要终点包括药效动力学(PD)标志物(总IgG、亚型

IgG1、IgG2、IgG3和IgG4)和药物代谢动力学(PK)的评价以及抗药物抗体(ADA)的存在。在桑昆诊断实验室(Sanquin Diagnostic Laboratory)使用可商购获得的固相ELISA(PakAuto®测定,美国的Immucor GTI Diagnostic公司),根据制造商的说明书进行与血小板结合的IgG抗血小板活性的测量。

[0201] 功效评估也被评估为次要终点,并且包括在任何时间血小板计数增加到≥50×10^9个/L和≥100×10^9个/L的患者的频率和比例、平均血小板计数变化、国际工作组(International Working Group)对"响应"(血小板计数≥30×10^9个/L且<100×10^9个/L,并且从基线增加到大于2倍,相隔≥7天的至少单独连续2次确认,且不存在出血)和"完全响应"(血小板计数≥100×10^9个/L,相隔≥7天的至少单独连续2次确认,且不存在出血)的定义,以及使用世界卫生组织(WHO)出血量表和ITP特异性出血评估工具(ITP-BAT)进行的出血评估。事后分析包括至少2次血小板计数≥50×10^9个/L的患者百分比以及达到该阈值的患者中血小板计数≥50×10^9个/L的持续时间。此外,计算了至少累积10天内血小板计数≥50×10^9个/L的患者比例。评估方案示于表2中。

[0202] 表2:评估方案:包括延长随访期的主要研究。

[0203]

评估	筛选[a]	访视																	
		治疗期								随访期									
访视	筛选访视	V1	V2	V3	V4	V5	V6	V7	V8	V9	V10	V11	V12	V13	V14	V15	V16		延长FU期
研究日*		1	4±1	8±1	11±1	15±1	18±1	22±1	25±1	29±1	36±1	43±1	50±1	57±1	64±1	71±1	78±3	安全性访视	78±3至169±7
								EoT									(EoS)/ED	US	EoFU[z]
										最后一次输注后的周数									
										1	*2*	*3*	*4*	*5*	*6*	*7*	*8*		
知情同意书[b]	X[y]																		
纳入/排除标准	X	X[b]																	
医疗/手术史	X																		
人口统计学数据	X																		
生命体征	X	X		X		X		X		X	X	X	X	X	X	X	X	X	
包括身高、	X	X		X		X		X		X	X	X	X	X	X	X	X	X	

	体重的身体检查[c]																		
	一般出血评估(WHO和SMOG)	X	X		X		X		X		X	X	X	X	X	X	X	X	X[x]
	SF-36和FACT-Th6[d]	X	X								X				X			X	
	血液学和化学测试[e, t, u]	X	X		X		X		X		X	X	X	X	X	X	X	X	
[0204]	血小板计数	X[g]	X[r]	X	X[r]	X	X[r]	X	X[r]	X	X[r]	X[r]	X[r]	X[r]	X[r]	X[r]	X[r]	X[r]	X[w]
	凝血、甲状腺和自身免疫性抗体测试[h, u, v]	X																	
	促卵泡激素[i, u]	X																	
	ECG	X	X						X[s]		X							X	X
	尿分析[u]	X	X		X		X		X		X	X	X	X	X	X	X	X	
	药物代谢动力学		X[q]	X	X[q]	X	X[q]	X	X[q]	X	X	X	X	X	X				

[0205] 表2(续)

[0206]

评估	筛选[a]	访视																	
		治疗期								随访期									
访视	筛选访视	V1	V2	V3	V4	V5	V6	V7	V8	V9	V10	V11	V12	V13	V14	V15	V16		延长FU期
研究日*		1	4±1	8±1	11±1	15±1	18±1	22±1	25±1	29±1	36±1	43±1	50±1	57±1	64±1	71±1	78±3	安全性访视	78±3至169±7
								EoT									(EoS)/ED	US	EoFU[z]
										最后一次输注后的周数									
										1	*2*	*3*	*4*	*5*	*6*	*7*	*8*		
药效动力学[j]抗血小板抗体和IgG和它的亚型		X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X		
抗药物抗体		X		X		X		X		X	X	X	X	X	X	X	X		
妊娠测试[k]	X	X								X				X			X	X	
病毒测试	X																		

[0207]

和TB血清学[l]																		
随机化[m]		X																
药物遗传学[n]		X																
IMP的施用[f]		X[o]		X[o]		X[o]		X[o]										
伴随疗法/程序[p]																		
Ae[p]																		

[0208] 缩写:AE=不良事件;DNA=脱氧核糖核酸;ECG=心电图;ED=提前停药;EoFU=随访结束;EoS=研究结束;EoT=治疗结束;FACT-Th6=癌症疗法功能性评估问卷-Th6;HBcAb=乙型肝炎核心抗体;HBsAg=乙型肝炎表面抗原;HIV=人类免疫缺陷病毒;ICF=知情同意书;IgG=免疫球蛋白G;IMP=研究药物产品;SMOG/ITP-BAT=免疫性血小板减少症-出血评估工具;SAE=严重不良事件;SF-36=简表-36;TB=结核病;US=计划外访视;WHO=世界卫生组织。

[0209] *治疗期和随访期中的访视之间允许的窗口期是±1天,前提条件是连续2次访视至少相隔3天。应当尽一切努力将每一次访视安排在如上述评估方案中所述的确切日期进行(相对于基线访视或[第1次访视])而没有窗口。

[0210] 表2(续)

[0211] [a]在第1次访视时首次施用IMP前1天与14天之间进行。

[0212] [b]在签署知情同意书前不进行研究相关评估。在开始其它研究特异性程序/随机化之前在第1次访视时进行用于进一步确认资格的纳入和排除标准的评估。

[0213] [c]在筛选时测量身高(并且因此计算身体质量指数)。在筛选时和在每一次施用IMP前记录体重(这是因为IMP取决于患者体重)。

[0214] [d]在访视时进行任何其它评估之前必须进行患者报告的结果评估。

[0215] [e]血液学和血液化学包括所有临床化学(钠、钾、氯化物、葡萄糖、碳酸氢盐、肌酐、血尿素氮、丙氨酸转氨酶、AST、总胆红素、γ-GT、CRP、AP、乳酸脱氢酶、尿酸、总蛋白和白蛋白)、血液学(血红蛋白、血细胞比容、平均红细胞体积、平均红细胞血红蛋白、平均红细胞血红蛋白浓度、血红细胞计数、血小板计数、白细胞分类计数)和尿分析(试纸上的血液异常)。在筛选时患者在血糖评估前空腹至少8小时。在所有其它访视(包括第1次访视给药前采样)时,患者均无需空腹,这是因为通过测量HbA1c来进行血糖测试。

[0216] [f]在所有研究药物输注日在给药前完成评估。

[0217] [g]为了确定患者的资格,在筛选期间相隔至少1天的2次单独的访视时进行血小板计数。由中心实验室基于在筛选时获取的样品进行第一次计数。第二次计数可以基于当地实验室结果并且在开始研究治疗前不超过3天。在该访视时采集用于中心实验室的样品。

[0218] [h]抗核抗体、凝血酶原时间、国际标准化比率、活化部分凝血活酶时间、甲状腺球蛋白、促甲状腺激素。

[0219] [i]评价以确认已经闭经12个月或更长时间并且没有接受激素替代疗法的女性的绝经后状态。

[0220] [j]总IgG、IgG亚型(IgG1、IgG2、IgG3和IgG4)、抗血小板抗体。在所有给药日在给药前采集药效动力学样品。此外,评估了IgA、IgD、IgE和IgM。使用两种不同的测定(PakAuto测定(第1次访视给药前、第8次访视[或第9次访视]和第16次访视)和未验证的测定[第1次访视至第16次访视])测量抗血小板抗体。

[0221] [k]在筛选时进行血清妊娠测试并且在随机化和所有其它相关访视时进行尿妊娠测试。

[0222] [l]包括HBsAg、HBcAb、抗HB和抗HCV、HIV 1和HIV 2抗体以及TB血清学(QuantiFERON®-TB金)。

[0223] [m]在施用IMP前完成随机化。

[0224] [n]在已经签署单独的药物遗传学ICF之后在首次给药前(第1次访视)的任何时间采集血液样品(用于FcRn基因型与所获得的PK和安全性特征的未来关联研究)。在缺失在基线时抽取的血液的情况下,在研究期间下一次访视时在给药前获取样品。

[0225] 表2(续)

[0226] [o]在第1次访视、第3次访视、第5次访视和第7次访视时,通过在2小时的时间段内进行静脉内输注来施用研究药物产品或安慰剂。在输注后至少2小时内在内部监测患者。

[0227] [p]从签署ICF直到最后一次研究相关活动为止连续地监测不良事件、一种或多种伴随药物的摄入和新程序。在提前停药的情况下,在提前停药访视后30天内评估任何AE/SAE或评估任何AE/SAE直到令人满意的消退或稳定为止。

[0228] [q]在所有IMP输注日,在给药前和给药后(在输注开始前30分钟内(给药前样品)和在输注结束后30分钟内(给药后样品))进行PK评估。

[0229] [r]在这些访视时,获得血小板计数作为血液学测试的一部分。将来自中心实验室和当地实验室的值视为所有未来血小板计数测量的基线。

[0230] [s]在第7次访视时,在输注后获取ECG。

[0231] [t]在筛选时:由当地实验室确定筛选时的总免疫球蛋白G(IgG)水平(排除标准10.g.)。

[0232] [u]在筛选时:如果研究人员确定筛选实验室异常,那么由当地实验室确认该结果。

[0233] [v]在筛选时测量TSH或甲状腺球蛋白。在到随机化时来自所选测试的结果不可用的情况下,则测量替代测试(TSH或甲状腺球蛋白)。

[0234] [w]延长FU期:将从患者的医疗档案中回顾性地/前瞻性地收集来自当地实验室的血小板计数和救援药物。

[0235] [x]将仅报告患者的医疗档案中的WHO出血量表(如果可用的话)。

[0236] [y]主要研究的修订ICF必须由所有患者签署。

[0237] [z]延长FU期的随访访视的结束被认为是观察到复发并且给予救援治疗的访视,或在没有发生复发的情况下,被认为是13周延长FU期结束前最近一次的访视。

[0238] 临床药理学

[0239] 5mg/kg和10mg/kg的依加替莫德引起总IgG的快速降低(图3)，直到第25天时在5mg/kg依加替莫德下60.4%的最大平均变化(从基线时的9.9g/L[SD＝3.2]到4.0g/L[SD＝0.8])和在10mg/kg依加替莫德下63.7%的最大平均变化(从基线时的10.6g/L[SD＝5.1]到4.1g/L[SD＝2.0])，相比之下，在安慰剂组中相对于基线没有明显的变化。在所有IgG亚型中均观察到IgG降低(图4)。

[0240] 在安慰剂组与依加替莫德治疗组之间，IgA、IgD、IgE、IgM相对于基线的平均变化百分比相似，大部分在相对于基线±10%-15%之内(数据未示)并且变化被认为与临床无关。在1名(7.7%)用5mg/kg依加替莫德治疗的患者、3名(23.1%)用10mg/kg依加替莫德治疗的患者和2名(16.7%)用安慰剂治疗的患者中给药前阳性ADA是可检测的。在5名(38.5%)用5mg/kg依加替莫德治疗的患者、4名(30.8%)用10mg/kg依加替莫德治疗的患者和2名(16.7%)用安慰剂治疗的患者中检测到给药后阳性ADA滴度。ADA滴度通常较低并且对PK/PD没有明显的影响。抗血小板抗体洗脱液的分析揭示了在所有被随机化的患者中都存在血小板相关自身抗体(GPIIb/IIIa、GPIb/IX、GPIa/IIa)。在8/12名(66.7%)用5mg/kg依加替莫德治疗的患者和10mg/kg组中的7/10名(70.0%)患者中，在第25/29天和/或第78天治疗后观察到至少1种类型的自身抗体的血小板相关自身抗体信号的降低大于40%。5mg/kg组中的1名患者(7.7%)和10mg/kg组中的3名(23.1%)患者是不可评价的，因为缺失基线样品或由于所有给药后样品均是在救援疗法后获得的。在血清中自身抗体的存在不太普遍。

[0241] 功效

[0242] 与安慰剂组相比，两个依加替莫德治疗组实现了更高的相对于基线的最大平均血小板计数变化(5mg/kg组在第11天时为77.2×10^9个/L，10mg/kg组在第78天时为71.5×10^9个/L，安慰剂组在第18天时为31.1×10^9个/L)(图5)。两个依加替莫德治疗组中的7名(53.8%)患者和安慰剂组中的6名(50.0%)患者实现了在任何时间血小板计数均≥50×10^9个/L(图6)。5mg/kg依加替莫德组中的6名(46.2%)患者、10mg/kg依加替莫德治疗组中的5名(38.5%)患者和安慰剂组中的1名(8.3%)患者实现了在任何时间血小板计数均≥100×10^9个/L。5mg/kg依加替莫德组中的5名(38.5%)患者、10mg/kg依加替莫德治疗组中的4名(30.8%)患者和安慰剂组中的2名(16.7%)患者实现了国际工作组对“响应”或“完全响应”的定义。另外，在整个延长FU期间(直到第162天)，2名新诊断出的ITP患者和1名慢性ITP患者维持了血小板计数增加。

[0243] 进行了事后分析(图6)。两个依加替莫德治疗组中的6名(46.2%)患者和安慰剂组中的3名(25.0%)患者实现了至少2次血小板计数≥50×10^9个/L。对于这些患者，接受依加替莫德治疗的患者的血小板计数≥50×10^9个/L的平均累积持续时间是24.5天(SD＝20.70)，在3天至73天的范围，而接受安慰剂治疗的患者的血小板计数≥50×10^9个/L的平均累积持续时间是7.3天(SD＝2.89)，在4天至9天的范围。此外，10名(38.5%)接受依加替莫德治疗的患者和0名(0.0%)接受安慰剂治疗的患者在超过10天的累积持续时间内实现了血小板计数≥50×10^9个/L。接受依加替莫德治疗的患者首次实现血小板计数≥50×10^9个/L的时间(对于实现至少2次血小板计数≥50×10^9个/L的患者)在8天至43天的范围。

[0244] 5mg/kg依加替莫德治疗组中的4名(30.8%)患者在随机化期间接受了救援治疗，3名没有实现血小板计数≥50×10^9个/L。10mg/kg依加替莫德治疗组中的3名(23.1%)患者

在随机化期间接受了救援疗法，其中2名(15.4%)仅接受了3次剂量。没有患者实现血小板计数≥50×10^9个/L。一名安慰剂患者在第53天接受救援疗法。

[0245] 在进入OLE期并且接受10mg/kg的4次每周一次输注的12名患者中，3名(25.0%)患者在随机化期间实现了至少2次血小板计数≥50×10^9个/L，这3名患者均接受了10mg/kg依加替莫德的治疗(表3)。在OLE期的第一个周期中，12名患者中有8名(66.7%)实现了至少2次血小板计数≥50×10^9个/L。在这8名患者中，来自5mg/kg依加替莫德组的2名和来自安慰剂组的3名在随机化期间没有实现该阈值，并且在随机化期间达到该阈值的用10mg/kg依加替莫德重新治疗的3名患者在随机化期和OLE期间均实现了该阈值。

[0246]

表 3：在开放标签延长期的第一个周期中实现不同的血小板阈值的患者(N=12)。

患者	主要研究(筛选、治疗和随访期)					开放标签延长期			
	剂量	≥50×10^9个/L	至少2次≥50×10^9个/L	在至少累积10天内≥50×10^9个/L	剂量	≥50×10^9个/L	至少2次≥50×10^9个/L	在至少累积10天内≥50×10^9个/L
1	安慰剂				10 mg/kg	X	X	X
2								
3		X				X	X	X
4						X	X	
5	5 mg/kg					X	X	
6						X	X	X
7	10 mg/kg	X	X	X		X	X	X
8		X						
9		X	X			X	X	X
10								
11								
12		X	X			X	X	X
总计	n (%)	5 (41.7)	3 (25.0)	1 (8.3)	n (%)	8 (66.7)	8 (66.7)	6 (50.0)

N：分析集中患者的数量；n：每一个治疗组内观察的患者数量。备注：百分比基于N。

[0247] 图7和图8分别示出了用5mg/kg依加替莫德或10mg/kg依加替莫德治疗的2名慢性ITP患者的结果。患者400-004(图7)是最初在1984年被诊断患有ITP的41岁女性，其自2014年以来一直接受由每天口服75mg艾曲波帕组成的SoC治疗。如图7中所示，其具有基线血小板计数<10×10^9个/L，并且到其接受5mg/kg依加替莫德的第4次给药时，其实现了约200×10^9个/L的血小板计数。患者365-002(图8)是最初在2005年被诊断患有ITP的57岁男性，其

自2017年以来一直接受由每天口服100mg甲泼尼龙组成的SoC治疗。如图8中所示，其具有约10×10^9个/L的基线血小板计数，并且从其接受10mg/kg依加替莫德的首次给药后约60天开始，其实现了>100×10^9个/L的持续响应。

[0248] 图9和图10示出了用5mg/kg依加替莫德治疗的两名患有新诊断出的ITP的患者的结果。患者363-007(图9)是在所述研究的筛选前约1个月被诊断患有ITP的32岁女性，自她被诊断后不久开始一直接受由每天口服12mg琥钠甲强龙(solumedrol)组成的SoC治疗。如图9中所示，其具有约20×10^9个/L的基线血小板计数，并且大致从她接受5mg/kg依加替莫德的第4次给药的时间开始，其实现了约200×10^9个/L的持续增加的血小板计数。患者383-001(图10)是在所述研究的筛选前约21/2个月被诊断患有ITP的50岁女性，自她被诊断后约2个月起一直接受由每天口服10mg泼尼松组成的SoC治疗。如图10中所示，其具有约15×10^9个/L的基线血小板计数并且从她接受5mg/kg依加替莫德的第4次给药后约3周开始，实现了>50×10^9个/L的持续血小板计数。

[0249] 图11示出了用10mg/kg依加替莫德治疗的患有持续性ITP的患者的结果。在进入所述研究前，该患者(331-003)正在接受“观望”治疗(观察而不进行积极干预)。如图9中所示，该患者具有基线血小板计数<10×10^9个/L并且从接受10mg/kg依加替莫德的第4次给药后约一周开始，实现了>约100×10^9个/L的增加的血小板计数，持续约6周。

[0250] 出血相关事件

[0251] 每一个治疗组中的5名(38.5％)患者和安慰剂组中的3名(25.0％)患者报告了至少1次出血TEAE。没有出血TEAE被认为与研究药物有关并且没有报告严重的出血事件。还使用WHO和ITP-BAT量表记录了任何出血症状的发生率、位置和严重程度(分别为图12和图13)。在5mg/kg依加替莫德组和10mg/kg依加替莫德组中出血患者(总WHO>0)的比例均降低，分别从46.2％降低到第64天时的7.7％以及从38.5％降低到第29天时的7.7％。

[0252] 讨论

[0253] 本随机化双盲安慰剂对照2期研究评估了依加替莫德在对先前ITP疗法的响应不足的主要患有长期存在的ITP的患者(中值疾病持续时间:4.82年[0.1年-47.8年])中的安全性和功效。所述患者群体中超过一半(20名[52.6％])具有基线血小板计数<15×10^9个/L。

[0254] 依加替莫德被良好耐受而没有与剂量相关的安全性观察结果。安全性特征与先前在健康志愿者和重症肌无力患者中的观察结果一致。在依加替莫德治疗组中没有观察到感染率增加。在OLE期间报告了1例肺炎，其在有脾切除史的患者中在依加替莫德的最后一次给药后8周，当总IgG水平接近于基线时发生。

[0255] 用依加替莫德靶向FcRn对于降低IgG具有选择性并且不影响其它免疫球蛋白同种型的水平。此外，总IgG减少没有达到被观察到与导致低丙种球蛋白血症的疾病的感染风险增加相关的非常低的水平。值得注意的是，依加替莫德的施用并没有导致白蛋白水平的降低，所述白蛋白水平的降低已经在一些抗FcRn单克隆抗体的情况下被观察到，这表明了这2种类型的FcRn拮抗剂之间的机制存在差异。

[0256] 在所有接受治疗的患者中，使用短周期的依加替莫德进行治疗引起总IgG和所有IgG亚型的快速且显著的降低，并且在10mg/kg依加替莫德组中观察到更大的数值降低。尽管多达60％至70％的ITP患者具有可检测到的血小板相关自身抗体，所述自身抗体一般针

对最丰富的血小板表面GP、GPIIb/IIIa、GPIb/IX、GPIa/IIa，但是所述自身抗体在本研究中的所有患者中均被鉴定出并且在依加替莫德治疗后降低。

[0257] 在两个依加替莫德治疗组中平均血小板计数均增加。5mg/kg依加替莫德组中的早期且显著的增加可以通过1名患者来解释，该患者正接受艾曲波帕作为伴随ITP疗法并且从第8天到第15天血小板计数增加到多于500×10^9个/L。进一步研究依加替莫德和具有不同作用机制的其它ITP治疗(如TPO-RA)是否存在消除IgG的协同效应将会是有趣的。

[0258] 惊人高数量的接受安慰剂的患者在研究期间实现了单次血小板计数≥50×10^9个/L(6名[50％]，相比之下，例如两项24周福坦替尼3期研究中为14％)。然而，需要血小板计数≥50×10^9个/L的更大频率或持续时间或增加的血小板计数≥100×10^9个/L的事后分析证实了依加替莫德的功效。在两个依加替莫德组中治疗的6名患者(46％)显示出至少2次血小板计数增加到>50×10^9个/L。此外，与安慰剂组相比，统计学上显著更多的接受活性剂治疗的患者在累积超过10天内实现了血小板计数≥50×10^9个/L(分别为0[0％]和10名[38％])。

[0259] ITP中的自身抗体可以调理血小板，从而导致被脾巨噬细胞清除，可以抑制巨核细胞增殖和分化，从而引起血小板产生减少，并且可以引起血小板细胞凋亡或补体依赖性裂解。最近，也已经报道了一些抗GP抗体可以干扰血小板功能，从而抑制血小板聚集和血凝块的形成或引起血小板的去唾液酸化和非Fc依赖性肝脏清除。更确切地说，在本研究中已经观察到3种不同的患者特征。更确切地说，在依加替莫德的短时间暴露后观察到响应的开始时间和持续时间存在高度变异性。如图7中所示，在一些接受依加替莫德治疗的患者(5mg/kg依加替莫德组中的3名和10mg/kg依加替莫德组中的2名)中观察到血小板计数的快速增加，其与对于抗CD16抗体、IVIg和脾切除术所报道的响应时间相似。这表明了在一些患者中，自身抗体水平的有限降低可能足以抑制Fcγ受体介导的对抗体覆盖的血小板的吞噬作用，这是因为上述治疗/程序被认为干扰了这种发病机制。在其它患者中，响应时间延迟，如图11中所举例说明。对于那些患者，在第4次输注(第22天)后观察到血小板升高，这可能表明需要更显著的自身抗体降低和/或自身抗体主要影响骨髓中的巨核细胞产生血小板，并且它们的去除需要更长时间来影响全身血小板计数。此外，少数患者在依加替莫德治疗后表现出双血小板峰(如图11中所示)，这表明了具有不同动力学的2种不同的病原性自身抗体机制。有趣的是，在用血浆置换术治疗的急性ITP患者中也描述了这种现象。大部分对依加替莫德有响应的患者有血小板计数的短暂增加，而在无治疗FU期间计数回到基线水平。在整个延长FU期间(直到第162天)，2名新诊断出的ITP患者和1名慢性ITP患者维持了血小板计数增加。对于血浆置换术后的“急性”ITP患者有类似的观察结果，但是慢性患者的响应仅报道为短暂的。

[0260] 令人鼓舞的是，在基于ITP分类(新诊断出、持续性或慢性ITP)、伴随ITP治疗或TPO-RA的使用的亚组分析中，存在具有基于血小板计数的增加的明显功效的接受依加替莫德治疗的患者的实例。尽管如此，如在具有有限数量的患者的研究中所预期的那样，这些亚类中的每一个没有明显的差异。

[0261] 在OLE期间，12名患者接受10mg/kg的依加替莫德，包括来自随机化研究中的安慰剂组的4名患者。所获得的结果证实了依加替莫德引起的血小板增加的可重复性，这是因为在随机化期间已经实现了至少2次血小板计数≥50×10^9个/L的10mg/kg依加替莫德组中的

3名患者在OLE期中再次实现了该阈值。有趣的是，没有显示出血小板计数增加的最初用5mg/kg依加替莫德治疗的2名患者在OLE期间用10mg/kg依加替莫德治疗时显示出血小板计数增加，这表明了需要更高剂量或更长时间暴露于依加替莫德(表3)。

[0262] 无论先前是否使用过ITP疗法(例如类固醇、利妥昔单抗、TPO-RA、脾切除术)，依加替莫德都引起了主要对于先前几线ITP疗法来说难治的ITP患者的血小板计数增加的观察结果支持了病原性IgG在ITP中的核心作用和消除IgG的潜在效用。患者在两种测试剂量下均受益，进一步支持了IgG降低的假设。有一些标志表明10mg/kg剂量可能是优越的，包括以下事实：在该组中没有新诊断出的患者，主要研究中的2名患者没有接受所有4次10mg/kg剂量，并且在主要研究中在5mg/kg依加替莫德下血小板计数没有增加的2名患者在OLE期间用10mg/kg依加替莫德治疗后确实增加(表3)。此外，在两个依加替莫德治疗组中使用出血量表(总的WHO和ITP-BAT评分>0)测量的出血发生率降低，其中10mg/kg依加替莫德组在数值上的降低更大。

[0263] 实施例6：开放标签延长期

[0264] 在参加实施例5中所述的主要研究时在接受其当前的SoC的情况下复发的任何可评价的患者都可以选择进入研究的开放标签延长期以进一步研究依加替莫德的安全性和耐受性、功效和PK/PD。在主要研究随访期间(即8周的随访期加上13周的延长随访期)，复发被表征为患者的血小板计数降低到低于30×10^9个/L而没有出血，或患者的血小板计数从未达到30×10^9个/L而没有出血。图2示出了开放标签延长研究的设计。根据表4和表5中详述的评估方案进行终点评估。

[0265]

表 4： 评估方案：开放标签治疗期-第一个治疗周期。

评估		治疗期								随访期					直到下一次复发为止的延长 FU[q]
访视	治疗评价访视[a]	V17	V18	V19	V20	V21	V22	V23	V24	V25	V26	V27	V28	安全性访视	
研究日*		1	4±1	8±1	11±1	15±1	18±1	22±1	25±1	36±1	50±1	64±1	78±3		
								EoT					(EoC)/ED[r]	US	EoC[q]
										最后一次输注后的周数					
										2	4[m]	6[m]	8[m]		
知情同意书[b]	X														
资格/排除标准	X[b]	X													
另外的医疗/手术史	X														
生命体征	X	X		X		X		X		X		X	X	X	
包括身高、体重的身体检查[c]	X	X		X		X		X		X	X	X	X	X	

[0266]

一般出血评估(WHO和SMOG)	X	X		X		X		X		X	X	X			X^o
SF-36和FACT-Th6[d]	X	X						X		X	X	X			
血液学和化学测试[g,m]	X^m	X		X		X		X	X	X	X	X	X		X^n
血小板计数	X^f	X^l	X	X^l	X	X^l	X	X	X	X^l	X	X^l		X	
ECG	X	X						X^p		X			X	X	
尿分析	X	X										X	X	X	
药物代谢动力学		X^k		X^k		X^k		X^k		X	X	X			
药效动力学[h] 抗血小板抗体和IgG		X		X		X		X		X	X	X			

[0267]

表 4 (续)

评估			治疗期								随访期						直到下一次复发为止的延长 FU[q]
																安全性访视	
访视		治疗评价访视[a]	V17	V18	V19	V20	V21	V22	V23	V24	V25	V26	V27	V28			
研究日*			1	4±1	8±1	11±1	15±1	18±1	22±1	25±1	36±1	50±1	64±1	78±3			
									EoT					(EoC/ ED[r]		US	EoC[q]
											最后一次输注后的周数						
											2	4[m]	6[m]	8[m]			
抗药物抗体			X						X					X			
尿妊娠测试		X	X											X			
IMP 的施用[e]			X[i]		X[i]		X[i]		X[i]								
伴随疗法/程序[j]																	
AE[j]																	

缩写：AE=不良事件；ED=提前停药；EoC=周期结束；EoS=研究结束；EoT=治疗结束；FACT-Th6=癌症疗法

[0268]

功能性评估问卷-Th6；ICF=知情同意书；IgG=免疫球蛋白 G；IMP=研究药物产品；SMOG/ITP-BAT=免疫性血小板减少症-出血评估工具；SAE=严重不良事件；SF-36=简表-36；US=计划外访视；WHO=世界卫生组织。

* 治疗期和随访期中的访视之间允许的窗口期是±1 天，前提条件是连续 2 次访视至少相隔 3 天。应当尽一切努力将每一次访视安排在如上述评估方案中所述的确切日期进行(相对于第 17 次访视)而没有窗口。

[a] 如果在开放标签治疗期间首次施用 10 mg/kg 的 ARGX-113 前 1 周内进行表 2 中对于 EoS 访视(第 16 次访视)所列的程序，那么在治疗评价访视中不重复进行那些程序。只有当患者同意参加所述研究的开放标签治疗期并且签署 ICF 时才可以施用 ARGX-113。

[b] 在评估纳入和排除标准以确认患者参加开放标签治疗期的资格前，必须签署关于开放标签治疗期的特定 ICF。

表 4 (续)

[c] 在治疗评价访视时测量身高(并且因此计算身体质量指数)。在治疗评价访视时和在每一次施用 IMP 之前记录体重(这是因为 IMP 取决于患者体重)。

[d] 在访视时进行任何其它评估之前必须进行患者报告的结果评估。

[e] 在所有研究药物输注日在给药前完成评估。

[f] 为了确定患者的资格，在治疗评价访视期间进行血小板计数或在 EoS (第 16 次访视)期间进行血小板计数。

[g] 血液学和血液化学包括所有临床化学(钠、钾、氯化物、葡萄糖、碳酸氢盐、肌酐、血尿素氮、丙氨酸转氨

[0269]

酶、AST、总胆红素、γ-GT、CRP、AP、乳酸脱氢酶、尿酸、总蛋白和白蛋白)、血液学(血红蛋白、血细胞比容、平均红细胞体积、平均红细胞血红蛋白、平均红细胞血红蛋白浓度、血红细胞计数、血小板计数、白细胞分类计数)和尿分析(试纸上的血液异常)。

[h] 总IgG、抗血小板抗体。在所有给药日在给药前采集药效动力学样品。使用经过验证的测定测量抗血小板抗体(第17次访视、第25次访视和第28次访视)。

[i] 在第17次访视、第19次访视、第21次访视和第23次访视时，通过在2小时的时间段内进行静脉内输注来施用研究药物产品。在输注后至少2小时内在内部监测患者。

[j] 从签署ICF直到最后一次研究相关活动为止连续地监测不良事件、一种或多种伴随药物的摄入和新程序。在提前停药的情况下，在提前停药访视后30天内评估任何AE/SAE或评估任何AE/SAE直到令人满意的消退或稳定为止。

[k] 在所有IMP输注日，在给药前和给药后(在输注开始前30分钟内(给药前样品)和在输注结束后30分钟内(给药后样品))进行PK评估。

[l] 在这些访视时，获得血小板计数作为血液学测试的一部分。

[m] 如果患者在第26次访视与第28次访视之间复发，那么那些访视被认为是EoC访视和/或下一个周期的治疗评价访视。

[n] 延长FU期：将从患者的医疗档案中回顾性地/前瞻性地收集来自当地实验室的血小板计数、WHO出血量表和救援药物。

[0270]

[o] 将仅报告患者的医疗档案中的 WHO 出血量表(如果可用的话)。

[p] 在第 23 次访视时，在输注后获取 ECG。

[q] 第一个开放标签治疗周期的周期结束访视被认为是观察到复发并且给予救援治疗的访视。

[r] 如果患者在第 26 次访视与第 28 次访视之间复发，那么那些访视被认为是 EoC 访视和/或下一个周期的治疗评价访视。

表 5：评估方案：开放标签治疗期-后续治疗周期。

评估		**治疗期**				**随访期**					**直到下一次复发/第 12 个月结束为止的延长 FU**
访视	**重新治疗评价访视***	**V29***	**V30**	**V31**	**V32**	**V33**	**V34**	**V35**	**V36**	**安全性访视**	
研究日***		**1**	**8±1**	**15±1**	**22±1**	**36±1**	**50±1**	**64±1**	**78±3**		
					EoT				**(EoC)/ED**	**US**	**EoC/EoS[l]**
						最后一次输注后的周数					
						2	***4***	***6***	***8***		
生命体征	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	
包括身高、体重的身	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	

[0271]

体检查[a]											
一般出血评估 (WHO 和 SMOG)	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X[k]
SF-36 和 FACT-Th6[c]	X	X			X		X	X			
血液学和化学测试[b, e]	X	X	X	X	X	X	X	X	X		
血小板计数	X[g]	X[g]	X[g]	X[g]	X[g]	X[g]	X[g]	X[g]		X[j]	
尿分析	X	X						X	X		
ECG		X[b]			X[b]						
药效动力学 抗血小板抗体和 IgG[f]		X				X		X			
抗药物抗体		X			X			X			
尿妊娠测试		X									
IMP 的施用[d,h]		X	X	X	X						
伴随疗法/程序											
AE[i]											

缩写：AE=不良事件；ED=提前停药；EoC=周期结束；EoS=研究结束；EoT=治疗结束；FACT-Th6=癌症疗法

[0272]

功能性评估问卷-Th6；IMP=研究药物产品；SMOG/ITP-BAT=免疫性血小板减少症-出血评估工具；SAE=严重不良事件；SF-36=简表-36；US=计划外访视；WHO=世界卫生组织。

表 5 (续)

* 在连续 2 个(重新)治疗周期之间的时间窗口是至少 4 周的 FU。如果患者在 V34 与 V36 之间复发，那么那些访视被认为是 EoC 访视和/或下一个周期的治疗评价访视。在重新治疗的情况下，可以将一个周期的延长随访期间的 EoC 访视与下一个周期的治疗评价访视结合。

** 最后一个重新治疗周期不迟于开放标签治疗期的第 10 个月的前半个月开始。开放标签治疗期的持续时间长达自签署开放标签治疗期的 ICF 起最长 12 个月。

***治疗期和随访期中的访视之间允许的窗口期是±1 天。尽一切努力将每一次访视安排在如上述评估方案中所述的确切日期(相对于第 29 次访视)进行而没有窗口。

[a] 在重新治疗评价访视时测量身高(并且因此计算身体质量指数)。在每一次施用 IMP 前记录体重(这是因为 IMP 取决于患者体重)。

[b] 在第 29 次访视时，在输注前获取 ECG。在第 32 次访视时，在输注后获取 ECG。

[c] 在访视时进行任何其它评估之前必须进行患者报告的结果评估。

[d] 在所有研究药物输注日在给药前完成评估。

[e] 血液学和血液化学包括所有临床化学(钠、钾、氯化物、葡萄糖、碳酸氢盐、肌酐、血尿素氮、丙氨酸转氨酶、AST、总胆红素、γ-GT、CRP、AP、乳酸脱氢酶、尿酸、总蛋白和白蛋白)、血液学(血红蛋白、血细胞比容、

[0273]

平均红细胞体积、平均红细胞血红蛋白、平均红细胞血红蛋白浓度、血红细胞计数、血小板计数、白细胞分类计数)和尿分析(试纸上的血液异常)。

[f] 总 IgG、抗血小板抗体。在给药前采集药效动力学样品。使用经过验证的测定测量抗血小板抗体(第29次访视和第36次访视)。

[g] 在这些访视时，获得血小板计数作为血液学测试的一部分。

[h] 在第29次访视、第30次访视、第31次访视和第32次访视时，通过在2小时的时间段内进行静脉内输注来施用研究药物产品。在输注后至少2小时内在内部监测患者。

[i] 从签署ICF直到最后一次研究相关活动为止连续地监测不良事件、一种或多种伴随药物的摄入和新程序。在提前停药的情况下，在提前停药访视后30天内评估任何AE/SAE或评估任何AE/SAE直到令人满意的消退或稳定为止。

[j] 延长FU期：从患者的医疗档案中回顾性地/前瞻性地收集来自当地实验室的血小板计数和救援药物。

[k] 将仅报告患者的医疗档案中的WHO出血量表(如果可用的话)。

[0274]

表5(续)

[1]	开放标签治疗期的周期结束访视被认为是观察到复发并且给予救援治疗的访视。如果在治疗期后4周内发生复发，那么所述患者不能被考虑进入下一个治疗周期。在没有发生复发的情况下，12个月开放标签治疗期结束前最近一次访视被认为是研究结束访视。

[0275] 如图2中所示,2期研究的开放标签延长期延长最多1年。每一名患者在4次每周一次静脉内输注(即除了SoC之外,在3周内还进行4次给药)的周期内接受每kg体重10mg剂量

的依加替莫德，单个治疗周期间隔最少4周。在开放标签治疗期间，不允许改变依加替莫德或SoC的剂量施用和频率。然而，在随访期间，在研究人员的斟酌下，当认为在医学上有必要时，仅在实现完全响应的患者中，容许将SoC逐渐降低25％的水平。

[0276] 第一个开放标签延长周期包括1周治疗评价访视、3周开放标签治疗期(第17次访视至第23次访视)和最少4周的随访期(第24次访视至第28次访视)。在两次治疗访视之间安排了短期安全性评价访视。第一个开放标签治疗期和随访期间的访视之间允许的窗口是±1天，前提条件是连续2次访视相隔至少3天。尽一切努力将每一次访视安排在与表4中所述的同一天(相对于第17次访视)。

[0277] 每一个后续的重新治疗周期包括1周重新治疗评价访视、3周开放标签治疗期(例如第29次访视至第32次访视)和最少4周的随访期(例如第33次访视至第36次访视)。每一个开放标签治疗期和随访期间的访视之间允许的窗口是±1天。尽一切努力将每一次访视安排在与表5中所述的同一天(例如相对于第29次访视)。

[0278] 连续(重新)治疗周期之间的时间窗口是最少4周。对于每一个(重新)治疗周期，4周随访期可以通过灵活的随访期延长。从每日操作中收集的信息包括例如血小板计数、救援治疗、出血事件和任何严重的不良事件，直到ITP复发和/或施用下一次治疗为止。

[0279] 结果

[0280] 在开放标签期间治疗了总共12名来自主要研究的三个治疗组中的患者。在开放标签延长期间，几名具有低血小板计数(例如小于15×10^9个/L)的患者响应于治疗而实现了超过50×10^9个/L或100×10^9个/L的血小板计数。值得注意的是，来自5mg/kg依加替莫德治疗组的1名患者在开放标签延长期间实现了约80×10^9个/L的血小板计数，尽管其在主要研究的整个持续时间内从未实现超过30×10^9个/L的血小板计数。

[0281] 实施例7:在患有原发性ITP的人类中依加替莫德的3期临床试验

[0282] 本实施例描述了用于评价10mg/kg依加替莫德(ARGX-113)(静脉内)在患有原发性免疫性血小板减少症(ITP)的成人患者中的功效和安全性的3期多中心随机化双盲安慰剂对照的长达30周的试验。本试验的主要目的是评价依加替莫德与安慰剂相比在患有慢性原发性ITP的患者中实现持续的血小板计数响应的功效，持续的血小板计数响应被定义为在所述试验的第19次访视与第24次访视之间的6次访视中的至少4次访视时血小板计数为至少50×10^9个/L。次要目的包括评价依加替莫德与安慰剂相比在总体血小板计数响应方面的功效;评价每周一次或每两周一次静脉内(IV)施用的依加替莫德的安全性和耐受性;评价与安慰剂相比在接受依加替莫德治疗时出血事件的发生率和严重程度;评价与安慰剂相比在接受依加替莫德治疗时救援治疗的使用和并行ITP疗法的变化;评价与安慰剂相比依加替莫德治疗对生活质量(QoL)指标和患者报告的结果(PRO)的影响;评估依加替莫德的免疫原性;评估依加替莫德的药物代谢动力学(PK);以及评估依加替莫德的药效动力学(PD)效应。

[0283] 目标群体是患有持续性或慢性原发性ITP的成人患者，其具有$<30\times10^9$个/L的平均血小板计数并且先前已经接受过至少1种ITP疗法。如果患者在基线时正接受并行的ITP疗法，那么在随机化前4周内将这些疗法维持在稳定的剂量和给药频率。到第12周为止，对于响应“不足”(即在最后4周期间任何一次访视时血小板计数均不$\geq30\times10^9$个/L)的患者，允许增加所容许的并行ITP疗法的剂量和/或方案。这些患者被认为是主要终点分析的“无

响应者”。

[0284] 在确认资格之后，患者进入24周的治疗期并且被随机化以接受10mg/kg依加替莫德(静脉内)或安慰剂，从第1次访视到第4次访视每周一次，然后从第5次访视到第16次访视每周一次或每两周一次，根据他们的血小板计数进行调整。从第17次访视到第24次访视，患者被固定接受他们在第16次访视时接受的给药方案(即每周一次或每两周一次)。

[0285] 完成24周随机化试验期的患者有资格参加开放标签延长试验以根据他们在离开主要试验时接受的频率(即每周一次或每两周一次)接受10mg/kg的依加替莫德(静脉内)。

[0286] 将约117名慢性ITP患者和最多39名持续性ITP患者按2:1的比例随机化以分别接受依加替莫德或安慰剂。将所有有资格的患者随机化以在整个试验中接受每kg体重10mg的依加替莫德或匹配的安慰剂的静脉内输注。所有患者最初从第1次访视到第4次访视都接受每周一次静脉内输注。基于到第2次访视时的血小板计数，从第5次访视到第16次访视，可以根据以下规则改变给药频率(给药频率的变化将在当前访视时发生)：(i)在连续4次访视中的3次访视时(第4次访视是当前访视)实现血小板计数≥100×10^9个/L并且在这4次访视中的最后一次访视或连续3次访视时具有血小板计数≥100×10^9个/L的患者中从每周一次减少到每两周一次；或(ii)在连续2次访视时血小板计数下降到低于100×10^9个/L，或在1次访视时血小板计数<30×10^9个/L的患者中或在接受救援疗法的患者中从每两周一次增加到每周一次。

[0287] 如果剂量和方案在随机化(即第1次访视)之前的最后4周内保持不变，那么接受容许的并行ITP疗法的患者有资格参加所述试验。容许的并行ITP药物包括口服皮质类固醇、口服免疫抑制剂、氨苯砜/达那唑和/或艾曲波帕。容许的并行ITP疗法的剂量和频率在试验期间保持不变。唯一的例外是接受血小板生成素受体激动剂(TPO-RA)艾曲波帕的并行治疗的患者，在这些患者中，在标签定义的血小板阈值容许降低艾曲波帕的剂量。

[0288] 未接受并行ITP疗法的患者也有资格参加所述试验。

[0289] 在输注访视时通过在1小时的时间段内静脉内输注以向被随机化接受依加替莫德的患者施用每kg体重10mg的依加替莫德。对于在输注访视时测量的体重≥120公斤的患者，每次输注的最大总剂量是1,200mg。在输注访视时通过在1小时的时间段内静脉内输注以向被随机化接受安慰剂的患者施用匹配的安慰剂以及与施用依加替莫德相同的赋形剂，但是不施用依加替莫德。

[0290] 图14描绘了本研究的一般设计。

[0291] 本研究的结果确认了与安慰剂相比，以每kg体重10mg给药的依加替莫德在慢性原发性ITP患者中有效地实现了持续的血小板计数响应，持续的血小板计数响应被定义为在所述试验的第19次访视与第24次访视之间的6次访视中的至少4次访视时血小板计数为至少50×10^9个/L。

[0292] 实施例8：与罗扎利昔组单抗比较

[0293] 最近报道了抗FcRn单克隆抗体罗扎利昔组单抗(UCB7665)的2期研究的结果。Robak T等，Blood 130:15(2017)。在该研究中，使用多次剂量的罗扎利昔组单抗治疗30名患有慢性或持续性ITP的成人患者，皮下(s.c.)施用4mg/kg的5次每周一次剂量或皮下施用7mg/kg的3次每周一次剂量。与本文所述的依加替莫德(ARGX-113)的2期试验不同，在罗扎利昔组单抗研究中，观察到药效动力学效应的高度变异性，如通过总IgG的平均减少所测

量。例如,尽管在4mg/kg和7mg/kg罗扎利昔组单抗下最大IgG减少的范围分别是29.9%-65%和29.5%-65.5%,但是在5mg/kg和10mg/kg依加替莫德下最大IgG减少的范围分别是48%-81%和46%-72%。在这两项研究中,在许多患者中,在最后一次剂量的1个月内丧失响应。然而,与罗扎利昔组单抗研究不同,本文所述的依加替莫德的2期试验中的患者包括响应持续超过30天的患者,并且一些患者具有长期响应。鉴于相对短的治疗期和在罗扎利昔组单抗研究中报道的结果,使用依加替莫德观察到的这种延长的响应是惊人的。

[0294] 实施例9:使用亲和体或亲和体衍生物治疗ITP

[0295] 对人类FcRn具有特异性的亲和体单独表达(分子量约6.5kDa)或表达为与白蛋白结合结构域(ABD;融合蛋白分子量约19kDa,参见Seijsing等(2014)Proc Natl Acad Sci USA 111(48):17110-17115;Seijsing等(2018)Sci Rep.8(1):5141;WO 2014/140366)或人白蛋白(融合蛋白分子量约73kDa)的融合蛋白。在一个实施方案中,所述亲和体(和任何一种融合蛋白)在pH 6.0对FcRn具有高亲和力并且在pH 7.4对FcRn具有较低的亲和力。在另一个实施方案中,所述亲和体(和任何一种融合蛋白)在pH 6.0和pH 7.4对FcRn均具有高亲和力。ABD是工程化的独立折叠的结构域,其可以高亲和力与血液中的血清白蛋白相互作用。ABD不影响血清白蛋白与它在FcRn上的结合位点的相互作用,所述结合位点进而不同于IgG和亲和体与FcRn相互作用的结合位点。

[0296] 从第1天开始,每天向小鼠静脉内施用一次亲和体、亲和体融合蛋白或无关对照,持续7天-14天。在首次剂量前测量血清总IgG,然后从第4天开始每隔一天在给药前测量血清总IgG(例如第4天、第6天、第8天、第10天、第12天、第14天、第16天、第18天和第20天)。鉴于分子量的差异,单独的亲和体的每一次剂量是亲和体-ABD融合蛋白的剂量的约3倍(每kg体重的质量数)。可选地或另外地,亲和体-ABD融合蛋白的每一次剂量是亲和体-白蛋白融合蛋白的剂量的约4倍(每kg体重的质量数),是白蛋白的剂量的至少约3.5倍,或是Fc片段变体,例如依加替莫德的剂量的至少约2.5倍。

[0297] 在一个实施方案中,亲和体-ABD融合蛋白包含如SEQ ID NO:4所示的氨基酸序列:

[0298] AEAKFAKEWQQAAHEIRWLPNLTFDQRVAFIHKLRDDPSQSSELLSEAKKLSESQAPKASGSLAEAKEAANAELDSYGVSDFYKRLIDKAKTVEGVEALKDAILAALPGTGGGGSAEAKFAKEWQQAAHEIRWLPNLTFDQRVAFIHKLRDDPSQSSELLSEAKKLSESQAPK(SEQ ID NO:4),

[0299] 其中C末端的58个氨基酸对应于亲和体,并且ABD和亲和体通过具有5个氨基酸的Gly-Ser接头连接。

[0300] 使用单独的亲和体、亲和体-ABD融合蛋白或亲和体-白蛋白融合蛋白进行的治疗有效地减少了血清总IgG,这表明这些药剂可以用于在人类中治疗ITP。

[0301] 以引用的方式并入

[0302] 本文引用的所有专利和非专利文献参考文献都以引用的方式整体并入本文。

[0303] 等同方案

[0304] 除了上述那些修改之外,还可以在不脱离本发明的精神和范围的情况下对本文所述的结构和技术进行许多修改。因此,尽管已经描述了具体的实施方案,但是这些仅是实例并且对本发明的范围不具限制性。

序列表

<110> 阿根思公司

H•德哈德

彼得•乌尔里希茨

T•卡辛

N•勒平

托尔斯滕•德赖尔

T•万布莱格特

<120> 用于治疗免疫性血小板减少症的组合物和方法

<130> 613052: AGX5-045PC

<150> US 62/682,805

<151> 2018-06-08

<150> US 62/731,947

<151> 2018-09-16

<150> US 62/732,414

<151> 2018-09-17

<160> 4

<170> PatentIn 3.5版

<210> 1

<211> 226

<212> PRT

<213> 人工序列

<220>

<223> 合成多肽

<400> 1

Asp Lys Thr His Thr Cys Pro Pro Cys Pro Ala Pro Glu Leu Leu Gly
1 5 10 15

Gly Pro Ser Val Phe Leu Phe Pro Pro Lys Pro Lys Asp Thr Leu Tyr
20 25 30

Ile Thr Arg Glu Pro Glu Val Thr Cys Val Val Val Asp Val Ser His
35 40 45

Glu Asp Pro Glu Val Lys Phe Asn Trp Tyr Val Asp Gly Val Glu Val
50 55 60

His Asn Ala Lys Thr Lys Pro Arg Glu Glu Gln Tyr Asn Ser Thr Tyr
65 70 75 80

Arg Val Val Ser Val Leu Thr Val Leu His Gln Asp Trp Leu Asn Gly
85 90 95

Lys Glu Tyr Lys Cys Lys Val Ser Asn Lys Ala Leu Pro Ala Pro Ile

100 105 110
Glu Lys Thr Ile Ser Lys Ala Lys Gly Gln Pro Arg Glu Pro Gln Val
115 120 125
Tyr Thr Leu Pro Pro Ser Arg Asp Glu Leu Thr Lys Asn Gln Val Ser
130 135 140
Leu Thr Cys Leu Val Lys Gly Phe Tyr Pro Ser Asp Ile Ala Val Glu
145 150 155 160
Trp Glu Ser Asn Gly Gln Pro Glu Asn Asn Tyr Lys Thr Thr Pro Pro
165 170 175
Val Leu Asp Ser Asp Gly Ser Phe Phe Leu Tyr Ser Lys Leu Thr Val
180 185 190
Asp Lys Ser Arg Trp Gln Gln Gly Asn Val Phe Ser Cys Ser Val Met
195 200 205
His Glu Ala Leu Lys Phe His Tyr Thr Gln Lys Ser Leu Ser Leu Ser
210 215 220
Pro Gly
225

<210> 2
<211> 227
<212> PRT
<213> 人工序列
<220>
<223> 合成多肽
<400> 2

Asp Lys Thr His Thr Cys Pro Pro Cys Pro Ala Pro Glu Leu Leu Gly
1 5 10 15
Gly Pro Ser Val Phe Leu Phe Pro Pro Lys Pro Lys Asp Thr Leu Tyr
20 25 30
Ile Thr Arg Glu Pro Glu Val Thr Cys Val Val Val Asp Val Ser His
35 40 45
Glu Asp Pro Glu Val Lys Phe Asn Trp Tyr Val Asp Gly Val Glu Val
50 55 60
His Asn Ala Lys Thr Lys Pro Arg Glu Glu Gln Tyr Asn Ser Thr Tyr
65 70 75 80
Arg Val Val Ser Val Leu Thr Val Leu His Gln Asp Trp Leu Asn Gly
85 90 95
Lys Glu Tyr Lys Cys Lys Val Ser Asn Lys Ala Leu Pro Ala Pro Ile
100 105 110
Glu Lys Thr Ile Ser Lys Ala Lys Gly Gln Pro Arg Glu Pro Gln Val

115 120 125
Tyr Thr Leu Pro Pro Ser Arg Asp Glu Leu Thr Lys Asn Gln Val Ser
130 135 140
Leu Thr Cys Leu Val Lys Gly Phe Tyr Pro Ser Asp Ile Ala Val Glu
145 150 155 160
Trp Glu Ser Asn Gly Gln Pro Glu Asn Asn Tyr Lys Thr Thr Pro Pro
165 170 175
Val Leu Asp Ser Asp Gly Ser Phe Phe Leu Tyr Ser Lys Leu Thr Val
180 185 190
Asp Lys Ser Arg Trp Gln Gln Gly Asn Val Phe Ser Cys Ser Val Met
195 200 205
His Glu Ala Leu Lys Phe His Tyr Thr Gln Lys Ser Leu Ser Leu Ser
210 215 220
Pro Gly Lys
225

<210> 3
<211> 231
<212> PRT
<213> 人工序列
<220>
<223> 合成多肽
<400> 3

Asp Lys Thr His Thr Cys Pro Pro Cys Pro Ala Pro Glu Leu Leu Gly
1 5 10 15
Gly Pro Ser Val Phe Leu Phe Pro Pro Lys Pro Lys Asp Thr Leu Tyr
20 25 30
Ile Thr Arg Glu Pro Glu Val Thr Cys Val Val Val Asp Val Ser His
35 40 45
Glu Asp Pro Glu Val Lys Phe Asn Trp Tyr Val Asp Gly Val Glu Val
50 55 60
His Asn Ala Lys Thr Lys Pro Arg Glu Glu Gln Tyr Asn Ser Thr Tyr
65 70 75 80
Arg Val Val Ser Val Leu Thr Val Leu His Gln Asp Trp Leu Asn Gly
85 90 95
Lys Glu Tyr Lys Cys Lys Val Ser Asn Lys Ala Leu Pro Ala Pro Ile
100 105 110
Glu Lys Thr Ile Ser Lys Ala Lys Gly Gln Pro Arg Glu Pro Gln Val
115 120 125
Tyr Thr Leu Pro Pro Ser Arg Asp Glu Leu Thr Lys Asn Gln Val Ser

130 135 140

Leu Thr Cys Leu Val Lys Gly Phe Tyr Pro Ser Asp Ile Ala Val Glu
145 150 155 160
Trp Glu Ser Asn Gly Gln Pro Glu Asn Asn Tyr Lys Thr Thr Pro Pro
165 170 175
Val Leu Asp Ser Asp Gly Ser Phe Phe Leu Tyr Ser Lys Leu Thr Val
180 185 190
Asp Lys Ser Arg Trp Gln Gln Gly Asn Val Phe Ser Cys Ser Val Met
195 200 205
His Glu Ala Leu Lys Phe His Tyr Thr Gln Lys Ser Leu Ser Leu Ser
210 215 220
Pro Asp Ser Asn Leu Trp Asn
225 230

<210> 4
<211> 173
<212> PRT
<213> 人工序列
<220>
<223> 合成多肽
<400> 4
Ala Glu Ala Lys Phe Ala Lys Glu Trp Gln Gln Ala Ala His Glu Ile
1 5 10 15
Arg Trp Leu Pro Asn Leu Thr Phe Asp Gln Arg Val Ala Phe Ile His
20 25 30
Lys Leu Arg Asp Asp Pro Ser Gln Ser Ser Glu Leu Leu Ser Glu Ala
35 40 45
Lys Lys Leu Ser Glu Ser Gln Ala Pro Lys Ala Ser Gly Ser Leu Ala
50 55 60
Glu Ala Lys Glu Ala Ala Asn Ala Glu Leu Asp Ser Tyr Gly Val Ser
65 70 75 80
Asp Phe Tyr Lys Arg Leu Ile Asp Lys Ala Lys Thr Val Glu Gly Val
85 90 95
Glu Ala Leu Lys Asp Ala Ile Leu Ala Ala Leu Pro Gly Thr Gly Gly
100 105 110
Gly Gly Ser Ala Glu Ala Lys Phe Ala Lys Glu Trp Gln Gln Ala Ala
115 120 125
His Glu Ile Arg Trp Leu Pro Asn Leu Thr Phe Asp Gln Arg Val Ala
130 135 140
Phe Ile His Lys Leu Arg Asp Asp Pro Ser Gln Ser Ser Glu Leu Leu

145 150 155 160

Ser Glu Ala Lys Lys Leu Ser Glu Ser Gln Ala Pro Lys

165 170

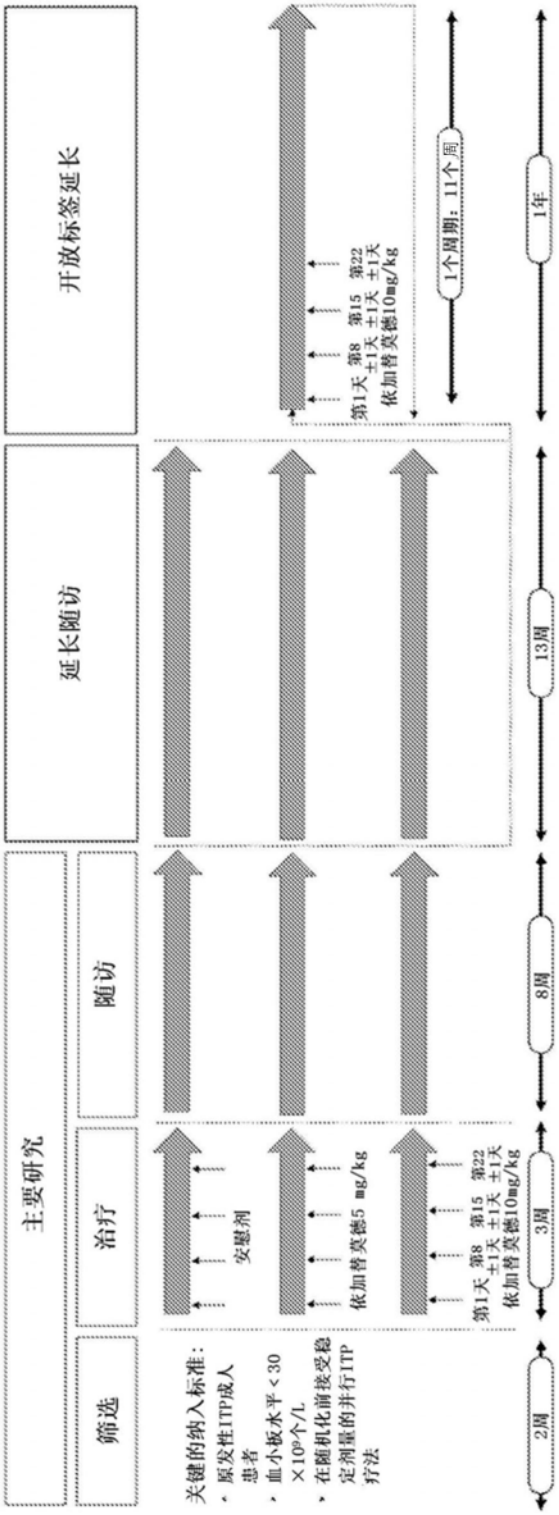

主要研究
筛选
治疗
随访
延长随访
开放标签延长
关键的纳入标准：
• 原发性ITP成人患者
• 血小板水平＜30×10⁹个/L
• 在随机化前接受稳定剂量的并行ITP疗法
安慰剂
依加替莫德5 mg/kg
第1天 第8 ±1天 第15 ±1天 第22 ±1天
依加替莫德10mg/kg
2周
3周
8周
13周
1个周期：11个周
1年

图1

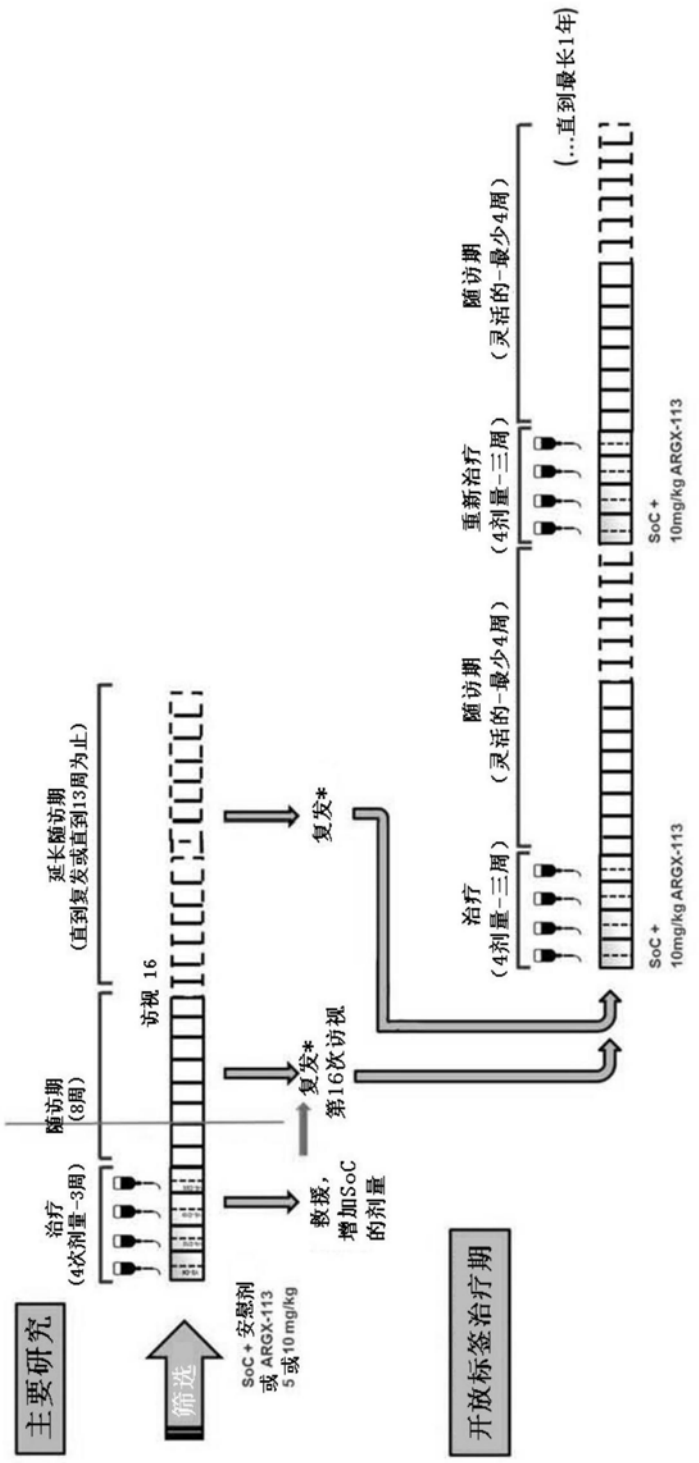

主要研究
治疗
(4次剂量-3周)
随访期
(8周)
延长随访期
(直到复发或直到13周为止)
筛选
访视 16
SoC + 安慰剂
或 ARGX-113
5 或10 mg/kg
救援，
增加SoC
的剂量
复发*
第16次访视
复发*
治疗
(4剂量-三周)
随访期
(灵活的-最少4周)
重新治疗
(4剂量-三周)
随访期
(灵活的-最少4周)
(...直到最长1年)
SoC +
10mg/kg ARGX-113
SoC +
10mg/kg ARGX-113
开放标签治疗期
* 纳入/排除标准

图2

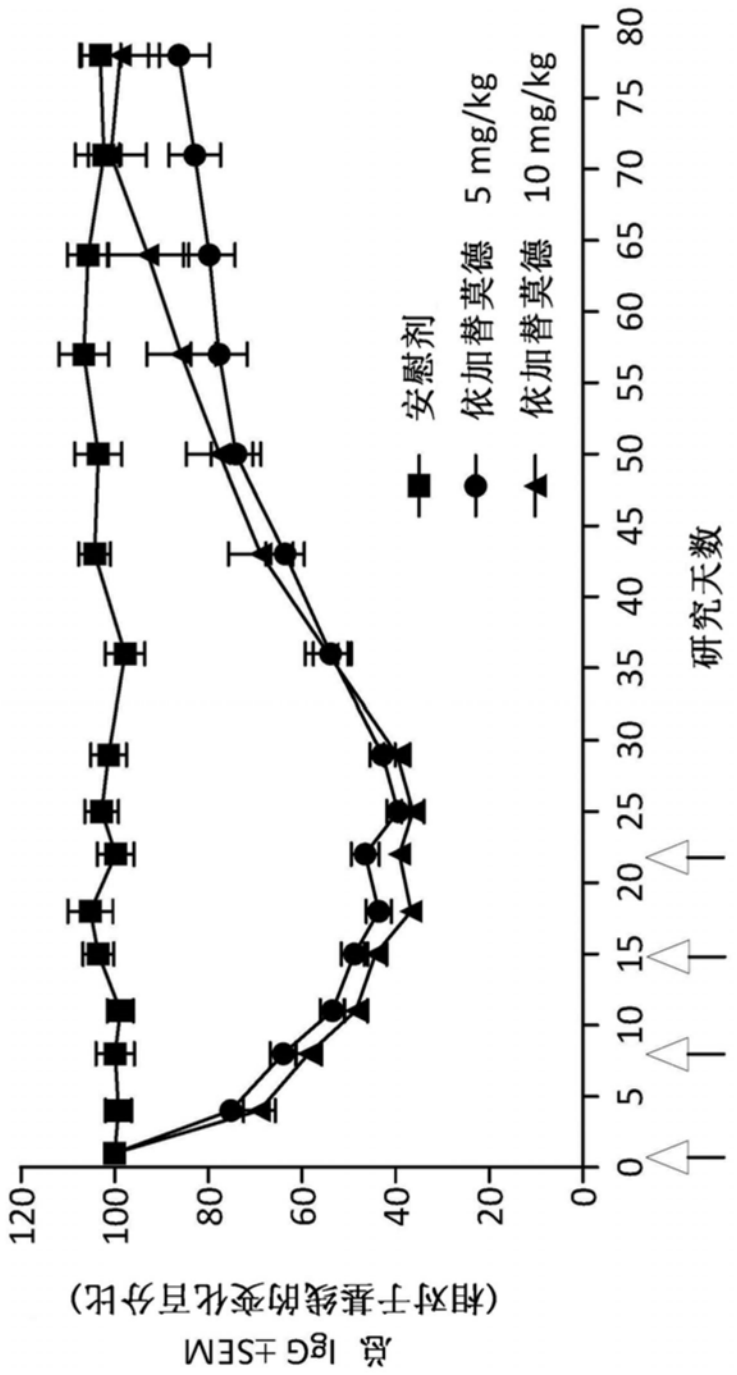

总 IgG ±SEM
(相对于基线的变化百分比)
120
100
80
60
40
20
0
0
5
10
15
20
25
30
35
40
45
50
55
60
65
70
75
80
研究天数
安慰剂
依加替莫德 5 mg/kg
依加替莫德 10 mg/kg

图3

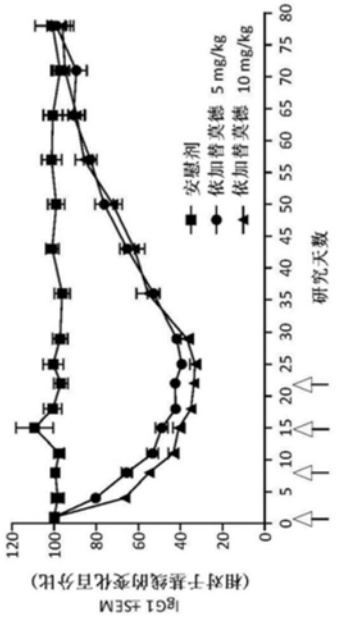

IgG1 ±SEM
(相对于基线的变化百分比)
120
100
80
60
40
20
0
0 5 10 15 20 25 30 35 40 45 50 55 60 65 70 75 80
研究天数
安慰剂
依加替莫德 5 mg/kg
依加替莫德 10 mg/kg

图4A

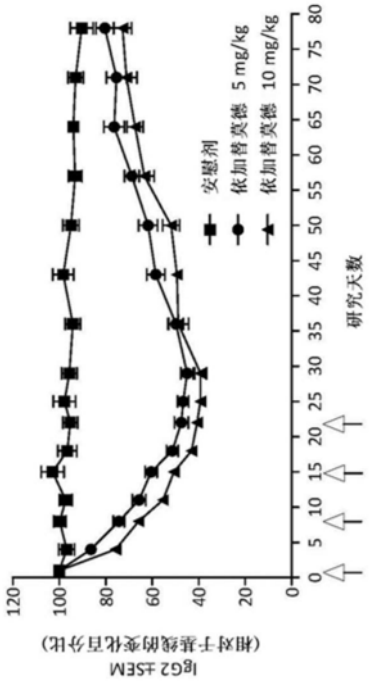

IgG2 ±SEM
(相对于基线的变化百分比)
120
100
80
60
40
20
0
0 5 10 15 20 25 30 35 40 45 50 55 60 65 70 75 80
研究天数
安慰剂
依加替莫德 5 mg/kg
依加替莫德 10 mg/kg

图4B

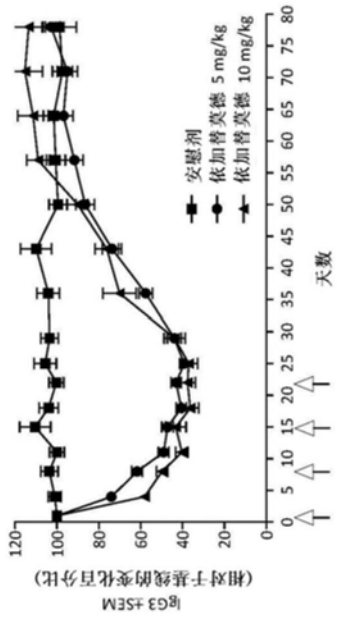

IgG3 ±SEM
(相对于基线的变化百分比)
天数
安慰剂
依加替莫德 5 mg/kg
依加替莫德 10 mg/kg

图4C

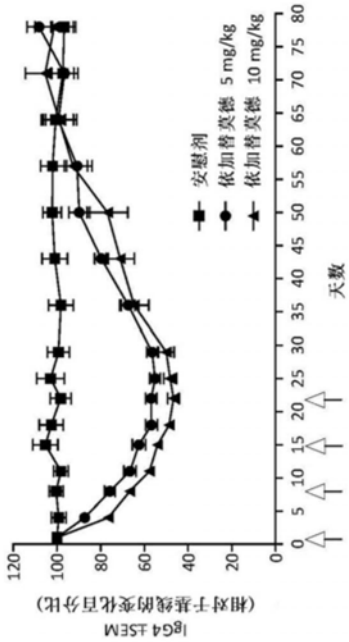

IgG4 ±SEM
(相对于基线的变化百分比)
天数
安慰剂
依加替莫德 5 mg/kg
依加替莫德 10 mg/kg

图4D

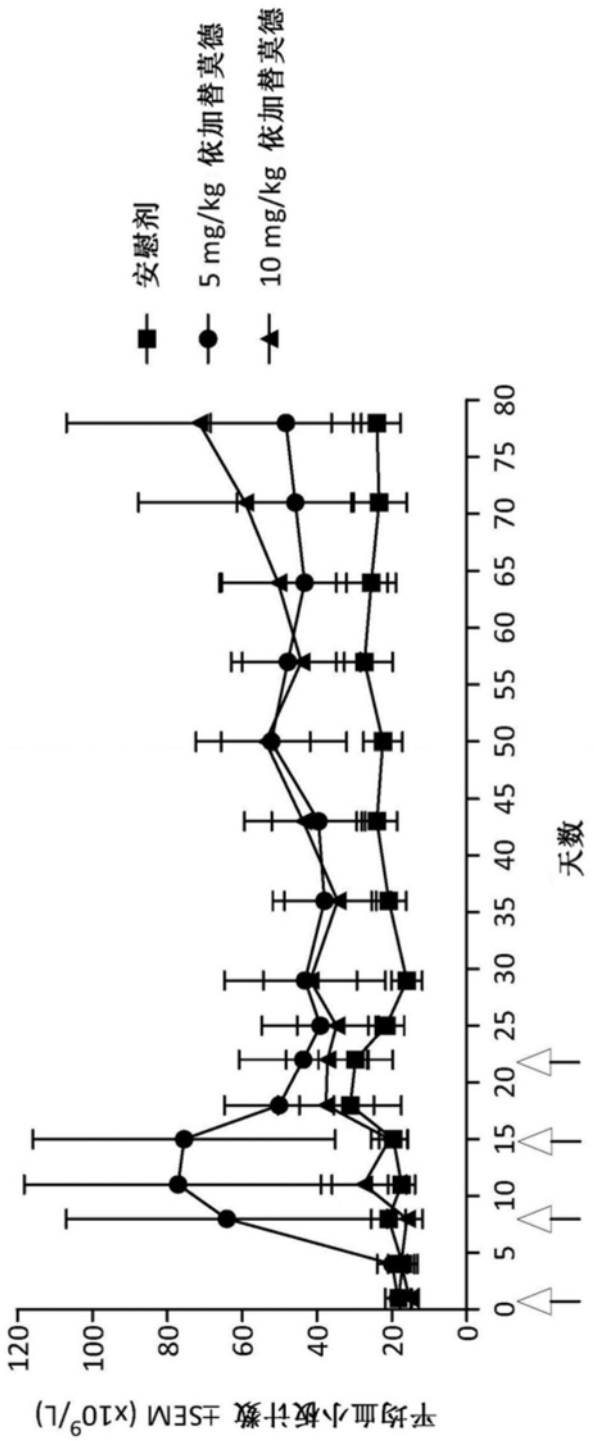

安慰剂
5 mg/kg 依加替莫德
10 mg/kg 依加替莫德
平均血小板计数 ±SEM (x10⁹/L)
天数
0
20
40
60
80
100
120
0
5
10
15
20
25
30
35
40
45
50
55
60
65
70
75
80

图5

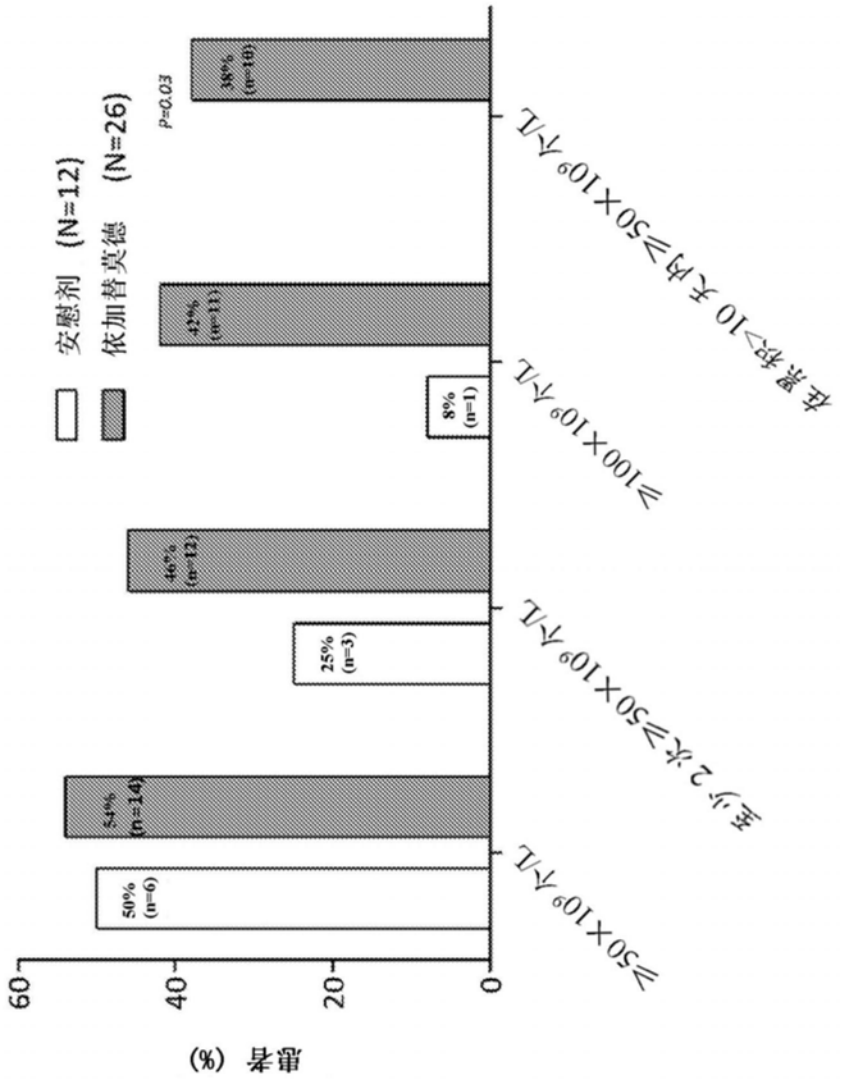

安慰剂 (N=12)
依加替莫德 (N=26)
P=0.03
38% (n=10)
42% (n=11)
8% (n=1)
46% (n=12)
25% (n=3)
54% (n=14)
50% (n=6)
患者 (%)
60
40
20
0
在第7>10天内≥50×10⁹个/L
≥100×10⁹个/L
至少2次≥50×10⁹个/L
≥50×10⁹个/L

图6

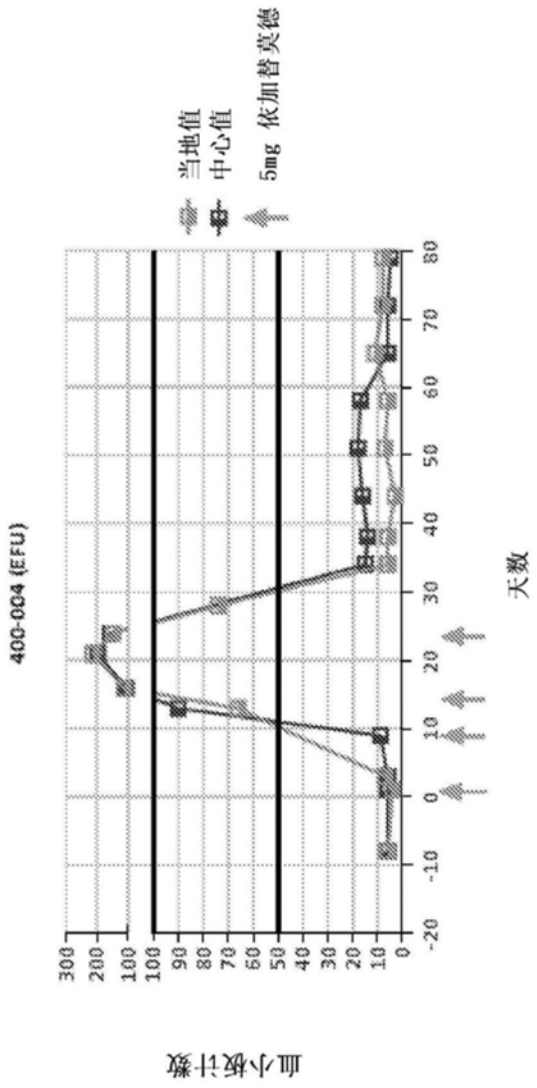

当地值
中心值
5mg 依加替莫德
400-004 (EFU)
血小板计数
天数
300
200
100
100
90
80
70
60
50
40
30
20
10
0
-20
-10
0
10
20
30
40
50
60
70
80

图7

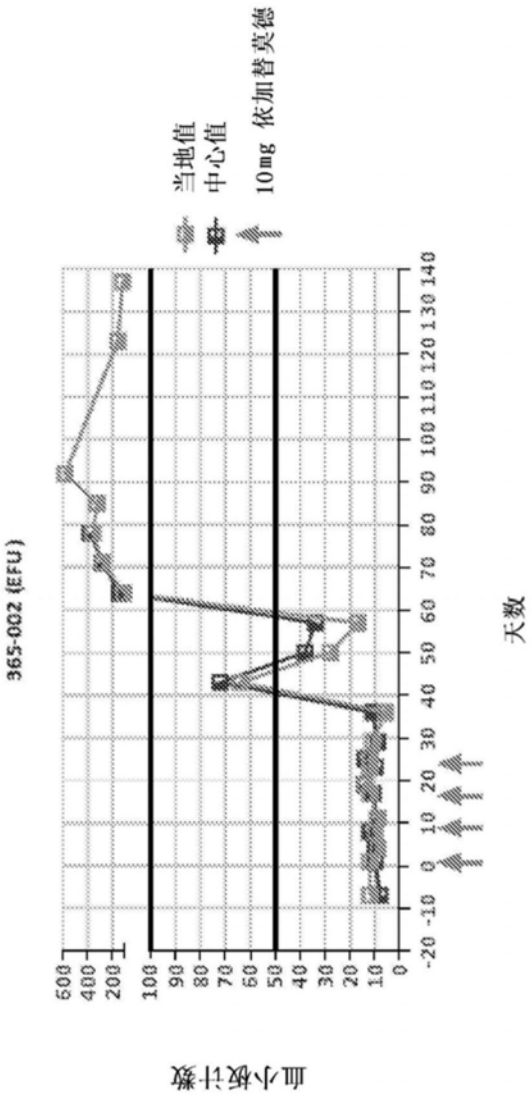

365-002 (EFU)
600
400
200
100
90
80
70
60
50
40
30
20
10
0
-20 -10 0 10 20 30 40 50 60 70 80 90 100 110 120 130 140
天数
血小板计数
当地值
中心值
10mg 依加替莫德

图8

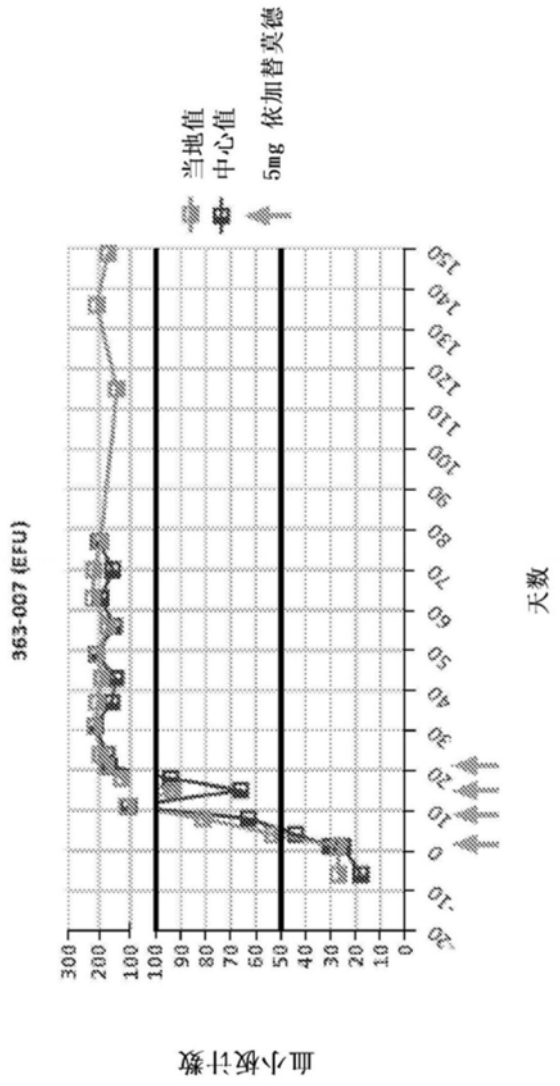


图9

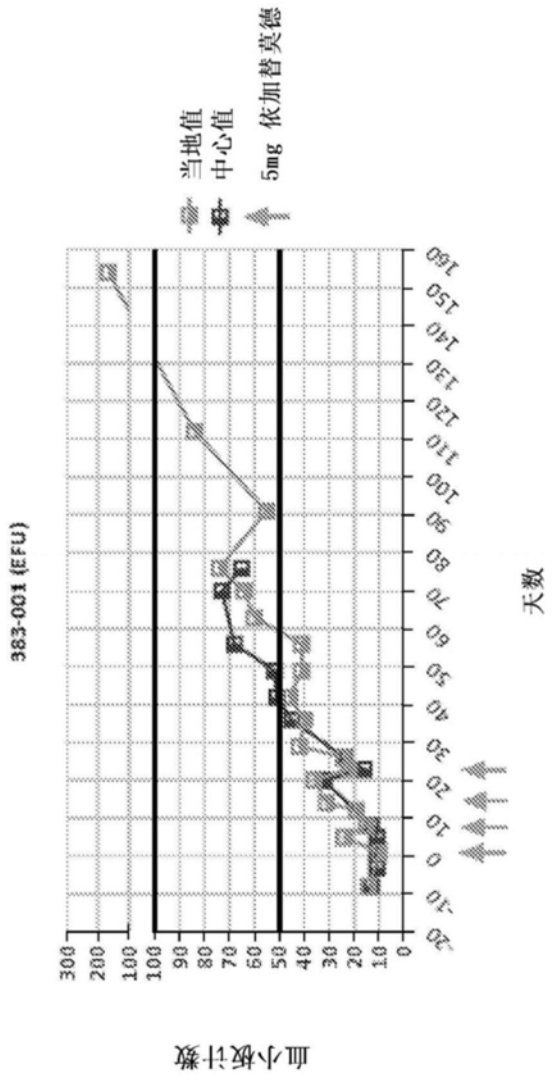


图10

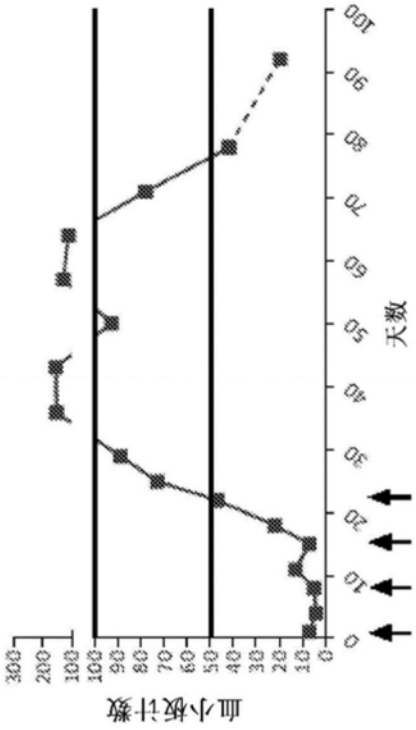

血小板计数
300
200
100
100
90
80
70
60
50
40
30
20
10
0
0
10
20
30
40
50
60
70
80
90
100
天数

图11

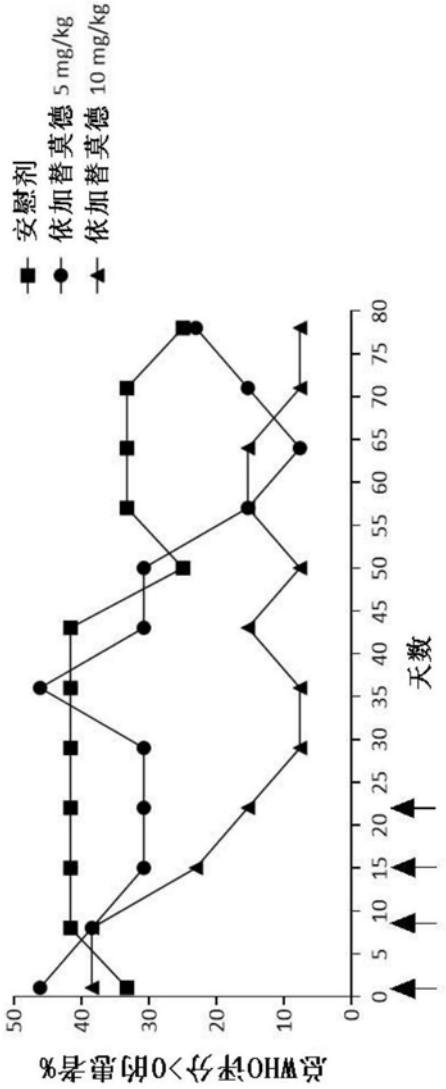

安慰剂
依加替莫德 5 mg/kg
依加替莫德 10 mg/kg
总WHO评分>0的患者%
天数
0
10
20
30
40
50
0
5
10
15
20
25
30
35
40
45
50
55
60
65
70
75
80

图12

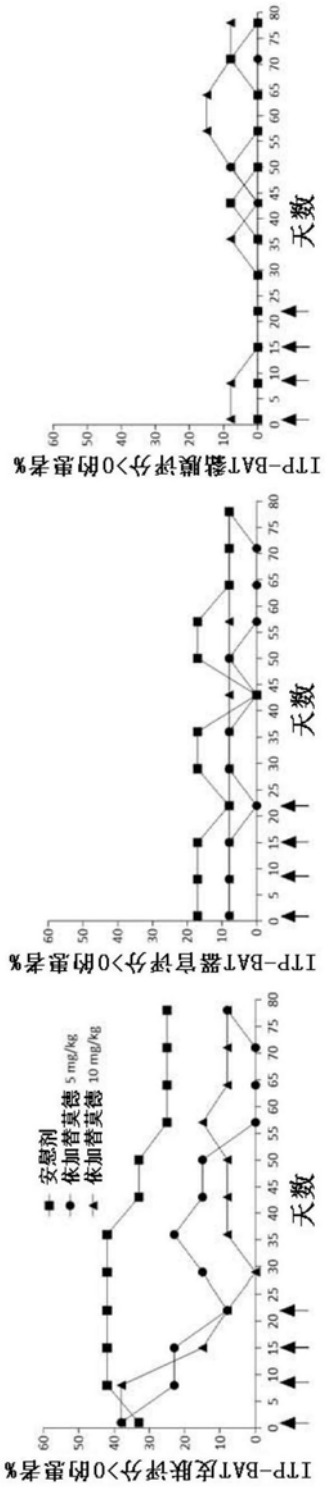

ITP-BAT皮肤评分>0的患者%
ITP-BAT器官评分>0的患者%
ITP-BAT黏膜评分>0的患者%
天数
安慰剂
依加替莫德 5 mg/kg
依加替莫德 10 mg/kg

图13

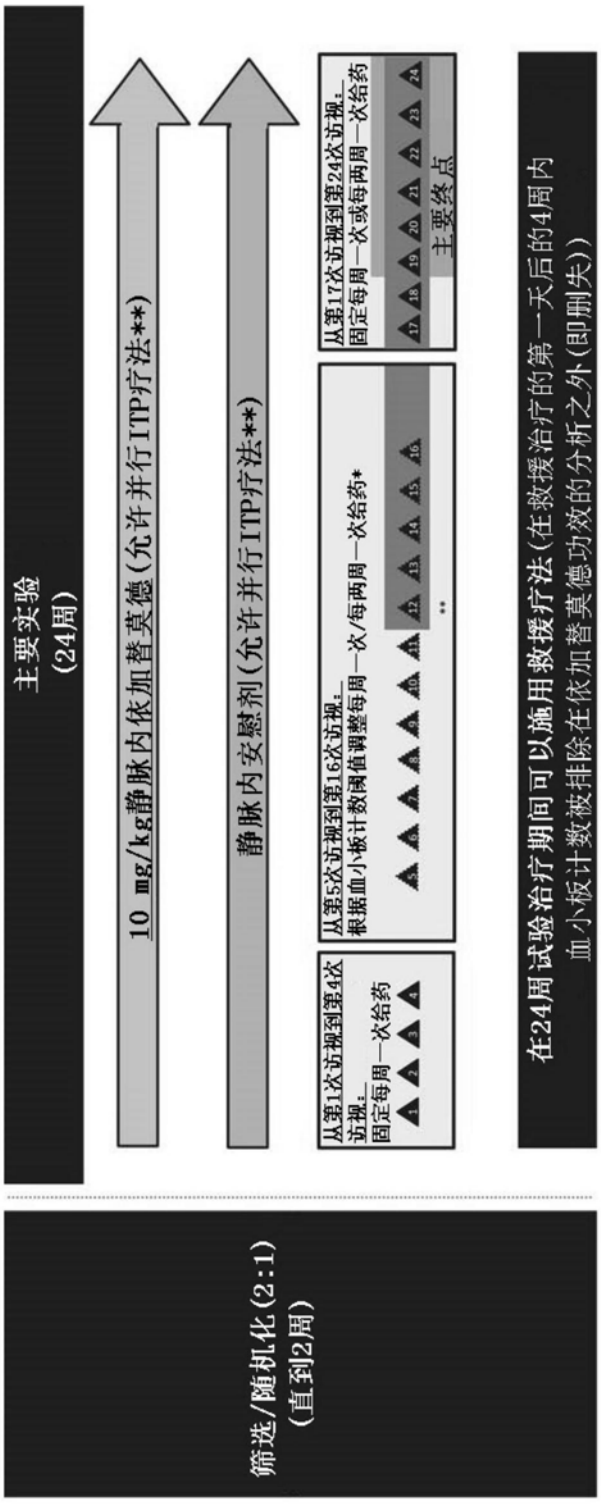

筛选/随机化(2:1)
(直到2周)
主要实验
(24周)
10 mg/kg静脉内依加替莫德(允许并行ITP疗法**)
静脉内安慰剂(允许并行ITP疗法**)
从第1次访视到第4次访视±
固定每周一次给药
从第5次访视到第16次访视±
根据血小板计数阈值调整每周一次/每两周一次给药*
从第17次访视到第24次访视±
固定每周一次或每两周一次给药
主要终点
在24周试验治疗期间可以施用救援疗法(在救援治疗的第一天后的4周内
血小板计数被排除在依加替莫德功效的分析之外(即删失))

图14