



(12) 发明专利申请

(10) 申请公布号 CN 115243673 A

(43) 申请公布日 2022. 10. 25

(21) 申请号 202180019150.5

(22) 申请日 2021.01.07

(30) 优先权数据

62/958,265 2020.01.07 US

62/961,032 2020.01.14 US

63/038,607 2020.06.12 US

63/080,648 2020.09.18 US

63/124,006 2020.12.10 US

(85) PCT国际申请进入国家阶段日

2022.09.05

(86) PCT国际申请的申请数据

PCT/US2021/012561 2021.01.07

(87) PCT国际申请的公布数据

W02021/142171 EN 2021.07.15

(71) 申请人 阿佩利斯制药有限公司

地址 美国马萨诸塞州

(72) 发明人 P·德沙特莱

塞德里克·弗朗索瓦 F·格罗西

S·莫里斯 E·F·谭

(74) 专利代理机构 北京市君合律师事务所

11517

专利代理师 吴瑜 顾云峰

(51) Int. Cl.

A61K 9/00 (2006.01)

A61K 38/12 (2006.01)

A61K 47/60 (2006.01)

A61P 7/00 (2006.01)

C07K 16/18 (2006.01)

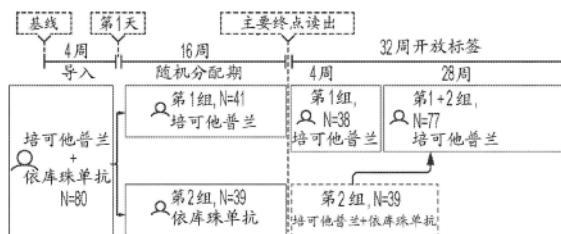
权利要求书10页 说明书62页 附图30页

(54) 发明名称

阵发性睡眠性血红蛋白尿症的治疗

(57) 摘要

描述了用于治疗阵发性睡眠性血红蛋白尿症的方法和组合物。在一些方面，本公开的特征是一种治疗患有阵发性睡眠性血红蛋白尿症(PNH)的受试者的方法，所述方法包括向所述受试者皮下施用培可他普兰。



1. 一种治疗患有阵发性睡眠性血红蛋白尿症 (PNH) 的受试者的方法, 所述方法包括向所述受试者皮下施用培可他普兰, 其中:

(a) 如果所述受试者的LDH水平小于或等于正常上限的两倍, 则每周两次以1080mg剂量施用培可他普兰; 和/或

(b) 如果所述受试者的LDH水平大于所述正常上限的两倍, 则每三天一次以1080mg剂量施用培可他普兰。

2. 一种治疗患有阵发性睡眠性血红蛋白尿症 (PNH) 的受试者的方法, 所述方法包括向所述受试者皮下施用培可他普兰, 其中在施用第一剂量的培可他普兰之前用当前剂量的C5抑制剂治疗所述患者, 其中:

在治疗的前四周期间, 每周两次或每三天一次以1080mg剂量施用培可他普兰, 并且以所述当前剂量施用所述C5抑制剂, 以及

在治疗的所述前四周之后, 每周两次或每三天一次以1080mg剂量施用培可他普兰, 并且停止施用所述C5抑制剂。

3. 如权利要求2所述的方法, 其中在所述C5抑制剂的所述当前剂量下且在施用所述第一剂量的培可他普兰之前, 所述受试者是输血依赖性的。

4. 如权利要求2或权利要求3所述的方法, 其中在所述C5抑制剂的所述当前剂量下且在施用所述第一剂量的培可他普兰之前, 所述受试者的血红蛋白水平小于约11g/dL、小于约10.5g/dL、小于约10g/dL、小于约9g/dL或小于约8g/dL。

5. 如权利要求2-4中任一项所述的方法, 其中所述C5抑制剂是抗C5抗体。

6. 如权利要求5所述的方法, 其中所述抗C5抗体是依库珠单抗。

7. 一种治疗患有阵发性睡眠性血红蛋白尿症 (PNH) 的受试者的方法, 所述方法包括每周两次向所述受试者皮下施用20mL溶液中的1080mg培可他普兰。

8. 一种治疗患有阵发性睡眠性血红蛋白尿症 (PNH) 的受试者的方法, 所述方法包括每三天一次向所述受试者皮下施用20mL溶液中的1080mg培可他普兰。

9. 如权利要求2-8中任一项所述的方法, 其中:

(a) 如果所述受试者的LDH水平小于或等于正常上限的两倍, 则每周两次以1080mg剂量施用培可他普兰; 和/或

(b) 如果所述受试者的LDH水平大于所述正常上限的两倍, 则每三天一次以1080mg剂量施用培可他普兰。

10. 如权利要求1或权利要求9所述的方法, 其中最初每周两次以1080mg剂量向所述受试者施用培可他普兰, 并且如果在所述治疗期间, 所述受试者的LDH水平被评估为大于所述正常上限的两倍, 则随后每三天一次以1080mg剂量向所述受试者施用培可他普兰。

11. 如权利要求1、权利要求9或权利要求10所述的方法, 其中如果在表现出大于所述正常上限的两倍的LDH水平后每三天一次以1080mg剂量向所述受试者施用培可他普兰, 则所述方法还包括每周两次评估所述受试者的LDH水平持续至少两周。

12. 如权利要求1或权利要求9-11中任一项所述的方法, 其中所述正常上限是约225U/L。

13. 如权利要求1-12中任一项所述的方法, 其中施用培可他普兰持续至少约12周、约16周、约20周、约24周、约28周、约32周、约36周、约40周、约44周、约48周或约52周。

14. 如权利要求1-13中任一项所述的方法,其中使用泵自我施用培可他普兰。

15. 如权利要求1-14中任一项所述的方法,其中,在施用培可他普兰后,所述受试者的血红蛋白水平增加至目标血红蛋白水平。

16. 如权利要求15所述的方法,其中所述目标血红蛋白水平与对照血红蛋白水平相比高至少1g/dL,例如高至少约2g/dL,例如高至少2.1、2.2、2.3、2.4、2.5、2.6、2.7、2.8、2.9、3、3.1、3.2、3.3、3.4、3.5、3.6、3.7、3.8、3.9或4g/dL,其中所述对照血红蛋白水平是:

- (a) 施用培可他普兰之前所述受试者中的血红蛋白水平;
- (b) 患有PNH且未施用培可他普兰的受试者中的血红蛋白水平;或
- (c) 健康受试者中的血红蛋白水平范围的下限。

17. 如权利要求15所述的方法,其中所述目标血红蛋白水平是与对照血红蛋白水平相比高至少约20%、40%、60%、80%、100%或更多的血红蛋白水平,其中所述对照血红蛋白水平是:

- (a) 施用培可他普兰之前所述受试者中的血红蛋白水平;
- (b) 患有PNH且施用了培可他普兰的受试者中的血红蛋白水平;或
- (c) 健康受试者中的血红蛋白水平范围的下限。

18. 如权利要求15-17中任一项所述的方法,其中所述目标血红蛋白水平是约11g/dL至约12g/dL。

19. 如权利要求15所述的方法,其中与施用培可他普兰之前所述受试者中的血红蛋白水平相比,所述目标血红蛋白水平高至少2g/dL,例如高约2.4g/dL。

20. 如权利要求18或权利要求19所述的方法,其中所述目标血红蛋白水平在所述受试者的第一剂量的培可他普兰后维持至少16周。

21. 如权利要求1-20中任一项所述的方法,所述方法还包括测量或已经测量了在施用培可他普兰之前和/或之后所述受试者的血红蛋白水平。

22. 如权利要求15-21中任一项所述的方法,其中所述受试者的血红蛋白水平在没有输血的情况下增加。

23. 如权利要求1-22中任一项所述的方法,其中,在施用培可他普兰后,所述受试者的输血次数减少至目标输血次数。

24. 如权利要求23所述的方法,其中所述目标输血次数是在限定时间段内相对于对照输血次数少至少1次(例如,至少2、3、4、5、6次或更多次)输血,其中所述对照输血次数是:

- (a) 施用培可他普兰之前施用于所述受试者的输血次数;或
- (b) 施用于患有PNH且未施用培可他普兰的受试者的输血次数。

25. 如权利要求23或权利要求24所述的方法,其中所述目标输血次数是在约4周、8周、12周、16周、20周、24周或更长时间内少于3次、2次或1次输血。

26. 如权利要求25所述的方法,其中所述目标输血次数是在约4周、8周、12周、16周、20周、24周或更长时间内0次输血。

27. 如权利要求1-26中任一项所述的方法,所述方法包括评估或已经评估了在施用培可他普兰之前和/或之后向所述受试者施用输血的需要。

28. 如权利要求1-27中任一项所述的方法,其中,在施用培可他普兰后,所述受试者的施用的压积红细胞(PRBC)单位数量减少至目标PRBC单位数量。

29. 如权利要求28所述的方法,其中所述目标PRBC单位数量是在限定时间段内相对于对照PRBC单位数量少至少1次(例如,至少2、3、4、5、6次或更多次)输血,其中所述对照PRBC单位数量是:

- (a) 施用培可他普兰之前施用于所述受试者的PRBC单位数量;或
- (b) 施用于患有PNH且未施用培可他普兰的受试者的PRBC单位数量。

30. 如权利要求28或权利要求29所述的方法,其中所述目标PRBC单位数量是在约4周、8周、12周、16周、20周、24周或更长时间内少于3个、2个或1个PRBC单位。

31. 如权利要求1-30中任一项所述的方法,所述方法包括评估或已经评估了在施用培可他普兰之前和/或之后向所述受试者施用PRBC单位的需要。

32. 如权利要求1-31中任一项所述的方法,其中,在施用培可他普兰后,所述受试者的网织红细胞水平降低至目标网织红细胞水平。

33. 如权利要求32所述的方法,其中所述目标网织红细胞水平是与对照网织红细胞水平相比低至少约20%、40%、60%或80%的网织红细胞水平,其中所述对照网织红细胞水平是:

- (a) 施用培可他普兰之前所述受试者中的网织红细胞水平;
- (b) 患有PNH且未施用培可他普兰的受试者中的网织红细胞水平;或
- (c) 健康受试者中的网织红细胞水平范围的上限。

34. 如权利要求32所述的方法,其中所述目标网织红细胞水平是约 $30 \times 10^9/L$ 至约 $120 \times 10^9/L$ 。

35. 如权利要求33所述的方法,其中所述目标网织红细胞水平是约 $30 \times 10^9/L$ 至约 $100 \times 10^9/L$,例如约70、80或 $90 \times 10^9/L$ 。

36. 如权利要求34所述的方法,其中所述目标网织红细胞水平是约60至 $85 \times 10^9/L$,例如约70至 $80 \times 10^9/L$ 。

37. 如权利要求32所述的方法,其中与施用培可他普兰之前所述受试者中的网织红细胞水平相比,所述目标网织红细胞水平低约 $135 \times 10^9/L$ 。

38. 如权利要求36或权利要求37所述的方法,其中所述目标网织红细胞水平在所述受试者的第一剂量的培可他普兰后维持至少16周。

39. 如权利要求32-38中任一项所述的方法,其中,在施用培可他普兰后,所述受试者的网织红细胞水平正常化。

40. 如权利要求1-39中任一项所述的方法,所述方法还包括测量或已经测量了在施用培可他普兰之前和/或之后所述受试者的网织红细胞水平。

41. 如权利要求32-40中任一项所述的方法,其中所述受试者的网织红细胞水平在没有输血的情况下降低和/或正常化。

42. 如权利要求1-41中任一项所述的方法,其中,在使用培可他普兰后,所述受试者的乳糖脱氢酶(LDH)水平降低至目标LDH水平。

43. 如权利要求42所述的方法,其中所述目标LDH水平是与对照LDH水平相比低至少约20%、40%、60%或80%的LDH水平,其中所述对照LDH水平是:

- (a) 施用培可他普兰之前所述受试者中的LDH水平;
- (b) 患有PNH且未施用培可他普兰的受试者中的LDH水平;或

(c) 健康受试者中的网织红细胞水平范围的上限。

44. 如权利要求42所述的方法,其中所述目标LDH水平是约110至约225U/L,例如约120、140、160、180、200或220U/L。

45. 如权利要求42所述的方法,其中所述目标LDH水平是约160至230U/L,例如约190U/L。

46. 如权利要求42所述的方法,其中与施用培可他普兰之前所述受试者中的LDH水平相比,所述目标LDH水平低约15U/L。

47. 如权利要求44-46中任一项所述的方法,其中所述目标LDH水平在所述受试者的第一剂量的培可他普兰后维持至少16周。

48. 如权利要求42-47中任一项所述的方法,其中,在施用培可他普兰后,所述受试者的LDH水平正常化。

49. 如权利要求1-48中任一项所述的方法,所述方法还包括测量或已经测量了在施用培可他普兰之前和/或之后所述受试者的LDH水平。

50. 如权利要求42-49中任一项所述的方法,其中所述受试者的LDH水平在没有输血的情况下降低和/或正常化。

51. 如权利要求1-50中任一项所述的方法,其中,在施用培可他普兰后,所述受试者的疲劳水平降低至目标疲劳水平。

52. 如权利要求51所述的方法,其中疲劳水平是使用FACIT-疲劳量表得分来评估。

53. 如权利要求51或权利要求52所述的方法,其中所述目标疲劳水平是与对照FACIT-疲劳量表得分相比高至少5、10、15、20分或更多分的FACIT-疲劳量表得分,其中所述对照FACIT-疲劳量表得分是:

(a) 施用培可他普兰之前来自所述受试者的FACIT-疲劳量表得分;

(b) 来自患有PNH且未施用培可他普兰的受试者的FACIT-疲劳量表得分;或

(c) 来自健康受试者的FACIT-疲劳量表得分范围的下限。

54. 如权利要求51-53中任一项所述的方法,其中所述目标疲劳水平是约32、34、36、38、40、42、44、46或48的FACIT-疲劳量表得分。

55. 如权利要求54所述的方法,其中所述目标疲劳水平是约40至约44的FACIT-疲劳量表得分。

56. 如权利要求53所述的方法,其中所述目标疲劳水平是与施用培可他普兰之前来自所述受试者的FACIT-疲劳量表得分相比高约7.5至约11分,例如高约9分的FACIT-疲劳量表得分。

57. 如权利要求55或权利要求56所述的方法,其中所述目标疲劳水平在所述受试者的第一剂量的培可他普兰后维持至少16周。

58. 如权利要求1-57中任一项所述的方法,所述方法还包括评估或已经评估了在施用培可他普兰之前和/或之后所述受试者的FACIT-疲劳量表得分。

59. 如权利要求51-58中任一项所述的方法,其中所述受试者的FACIT-疲劳量表得分在没有输血的情况下增加。

60. 一种使患有阵发性睡眠性血红蛋白尿症(PNH)的受试者中的血红蛋白水平增加至目标血红蛋白水平的方法,所述方法包括每周两次或每三天一次向所述受试者皮下施用约

1080mg培可他普兰,从而使所述受试者中的血红蛋白增加至所述目标血红蛋白水平。

61. 如权利要求60所述的方法,其中所述目标血红蛋白水平是相对于对照血红蛋白水平高至少约1g/dL,例如高至少约2g/dL,例如高至少2.1、2.2、2.3、2.4、2.5、2.6、2.7、2.8、2.9、3、3.1、3.2、3.3、3.4、3.5、3.6、3.7、3.8、3.9或4g/dL的血红蛋白水平。

62. 如权利要求60所述的方法,其中所述目标血红蛋白水平是相对于对照血红蛋白水平高至少约20%、40%、60%、80%、100%或更多的血红蛋白水平。

63. 如权利要求61或62所述的方法,其中所述对照血红蛋白水平是患有PNH且未接受培可他普兰的受试者中的血红蛋白水平;接受培可他普兰之前所述受试者中的血红蛋白水平;或健康受试者中的血红蛋白水平范围的下限。

64. 如权利要求60所述的方法,其中所述目标血红蛋白水平是约10g/dL至约15g/dL,例如约11g/dL、约12g/dL或约13g/dL。

65. 如权利要求60-64中任一项所述的方法,所述方法还包括测量所述受试者中的血红蛋白水平。

66. 如权利要求65所述的方法,所述方法包括测量在施用培可他普兰之前和/或之后所述受试者中的血红蛋白水平。

67. 如权利要求60-66中任一项所述的方法,其中所述受试者中的血红蛋白在没有输血的情况下增加。

68. 一种治疗患有PNH的受试者的方法,所述方法包括每周两次或每三天一次向所述受试者皮下施用约1080mg培可他普兰,其中所述治疗使所述受试者中的血红蛋白增加至目标血红蛋白水平。

69. 如权利要求68所述的方法,其中所述目标血红蛋白水平是相对于对照血红蛋白水平高至少约1g/dL,例如高至少约2g/dL,例如高至少2.1、2.2、2.3、2.4、2.5、2.6、2.7、2.8、2.9、3、3.1、3.2、3.3、3.4、3.5、3.6、3.7、3.8、3.9或4g/d L的血红蛋白水平。

70. 如权利要求68所述的方法,其中所述目标血红蛋白水平是相对于对照血红蛋白水平高至少约20%、40%、60%、80%、100%或更多的血红蛋白水平。

71. 如权利要求69或70所述的方法,其中所述对照血红蛋白水平是患有PNH且未接受培可他普兰的受试者中的血红蛋白水平;接受培可他普兰之前所述受试者中的血红蛋白水平;或健康受试者中的血红蛋白水平范围的下限。

72. 如权利要求68所述的方法,其中所述目标血红蛋白水平是约10g/dL至约15g/dL,例如约11g/dL、约12g/dL或约13g/dL。

73. 如权利要求68-72中任一项所述的方法,所述方法还包括测量所述受试者中的血红蛋白水平。

74. 如权利要求73所述的方法,所述方法包括测量在施用培可他普兰之前和/或之后所述受试者中的血红蛋白水平。

75. 如权利要求68-74中任一项所述的方法,其中所述受试者在没有输血的情况下进行治疗。

76. 一种将施用于有需要的受试者的输血次数减少至目标输血次数的方法,所述方法包括每周两次或每三天一次向所述受试者皮下施用约1080mg培可他普兰,从而使输血次数减少至所述目标输血次数,并且其中所述受试者患有PNH。

77. 如权利要求76所述的方法,其中所述目标输血次数是在限定时间段内相对于对照输血次数少至少1次(例如,至少2、3、4、5、6次或更多次)输血。

78. 如权利要求77所述的方法,其中所述对照输血次数是施用于患有PNH且未接受培可他普兰的受试者的输血次数;或在接受培可他普兰之前施用于所述受试者的输血次数。

79. 如权利要求76所述的方法,其中所述目标输血次数是在约4周、8周、12周、16周、20周、24周或更长时间内少于3次、2次或1次输血。

80. 如权利要求76-79中任一项所述的方法,所述方法还包括评估向所述受试者施用输血的需要。

81. 如权利要求80所述的方法,所述方法包括评估在施用培可他普兰之前和/或之后向所述受试者施用输血的需要。

82. 一种将施用于有需要的受试者的PRBC单位数量减少至目标PRBC单位数量的方法,所述方法包括每周两次或每三天一次向所述受试者皮下施用约1080mg培可他普兰,从而将PRBC单位数量减少至所述目标PRBC单位数量,并且其中所述受试者患有PNH。

83. 如权利要求82所述的方法,其中所述目标PRBC单位数量是在限定时间段内相对于对照PRBC单位数量施用少至少1个(例如,至少2、3、4、5、6个或更多个)PRBC单位。

84. 如权利要求83所述的方法,其中所述对照PRBC单位数量是施用于患有PNH且未接受培可他普兰的受试者的PRBC单位数量;或在接受培可他普兰之前施用于所述受试者的PRBC单位数量。

85. 如权利要求82所述的方法,其中所述目标PRBC单位数量是在约4周、8周、12周、16周、20周、24周或更长时间内少于3个、2个或1个PRBC单位。

86. 如权利要求82-85中任一项所述的方法,所述方法还包括评估向所述受试者施用PRBC单位的需要。

87. 如权利要求86所述的方法,所述方法包括评估在施用培可他普兰之前和/或之后向所述受试者施用PRBC单位的需要。

88. 一种治疗患有PNH的受试者的方法,所述方法包括每周两次或每三天一次向所述受试者皮下施用约1080mg培可他普兰,其中所述治疗将施用于所述受试者的输血次数减少至目标输血次数。

89. 如权利要求88所述的方法,其中所述目标输血次数是在限定时间段内相对于对照输血次数少至少1次(例如,至少2、3、4、5、6次或更多次)输血。

90. 如权利要求89所述的方法,其中所述对照输血次数是施用于患有PNH且未接受培可他普兰的受试者的输血次数;或在接受培可他普兰之前施用于所述受试者的输血次数。

91. 如权利要求88所述的方法,其中所述目标输血次数是在约4周、8周、12周、16周、20周、24周或更长时间内少于3次、2次或1次输血。

92. 如权利要求88-91中任一项所述的方法,所述方法还包括评估向所述受试者施用输血的需要。

93. 如权利要求92所述的方法,所述方法包括评估在施用培可他普兰之前和/或之后向所述受试者施用输血的需要。

94. 一种治疗患有PNH的受试者的方法,所述方法包括每周两次或每三天一次向所述受试者皮下施用约1080mg培可他普兰,其中所述治疗将施用于所述受试者的PRBC单位数量减

少至目标PRBC单位数量。

95. 如权利要求94所述的方法,其中所述目标PRBC单位数量是在限定时间段内相对于对照PRBC单位数量施用少至少1个(例如,至少2、3、4、5、6个或更多个)PRBC单位。

96. 如权利要求95所述的方法,其中所述对照PRBC单位数量是施用于患有PNH且未接受培可他普兰的受试者的PRBC单位数量;或在接受培可他普兰之前施用于所述受试者的PRBC单位数量。

97. 如权利要求94所述的方法,其中所述目标PRBC单位数量是在约4周、8周、12周、16周、20周、24周或更长时间内少于3个、2个或1个PRBC单位。

98. 如权利要求94-97中任一项所述的方法,所述方法还包括评估向所述受试者施用PRBC单位的需要。

99. 如权利要求98所述的方法,所述方法包括评估在施用培可他普兰之前和/或之后向所述受试者施用PRBC单位的需要。

100. 一种使患有PNH的受试者中的网织红细胞数量减少至目标网织红细胞水平的方法,所述方法包括每周两次或每三天一次向所述受试者皮下施用约1080mg培可他普兰,从而使所述受试者中的网织红细胞数量减少至所述目标网织红细胞水平。

101. 如权利要求100所述的方法,其中所述目标网织红细胞水平是相对于对照网织红细胞水平低至少约20%、40%、60%或80%的网织红细胞水平。

102. 如权利要求101所述的方法,其中所述对照网织红细胞水平是患有PNH且未接受培可他普兰的受试者中的网织红细胞水平;接受培可他普兰之前所述受试者中的网织红细胞水平;或健康受试者中的网织红细胞水平范围的上限。

103. 如权利要求100所述的方法,其中所述目标网织红细胞水平是约30至约100X 10⁹/L,例如约70、80或90X 10⁹/L。

104. 如权利要求100-103中任一项所述的方法,所述方法还包括测量所述受试者中的网织红细胞水平。

105. 如权利要求104所述的方法,所述方法包括测量在施用培可他普兰之前和/或之后所述受试者中的网织红细胞水平。

106. 如权利要求100-105中任一项所述的方法,其中所述受试者中的网织红细胞数量在没有输血的情况下减少。

107. 一种治疗患有PNH的受试者的方法,所述方法包括每周两次或每三天一次向所述受试者皮下施用约1080mg培可他普兰,其中所述治疗使所述受试者中的网织红细胞数量减少至目标网织红细胞水平。

108. 如权利要求107所述的方法,其中所述目标网织红细胞水平是相对于对照网织红细胞水平低至少约20%、40%、60%或80%的网织红细胞水平。

109. 如权利要求108所述的方法,其中所述对照网织红细胞水平是患有PNH且未接受培可他普兰的受试者中的网织红细胞水平;接受培可他普兰之前所述受试者中的网织红细胞水平;或健康受试者中的网织红细胞水平范围的上限。

110. 如权利要求107所述的方法,其中所述目标网织红细胞水平是约30至约100X 10⁹/L,例如约70、80或90X 10⁹/L。

111. 如权利要求107-110中任一项所述的方法,所述方法还包括测量所述受试者中的

网织红细胞水平。

112. 如权利要求111所述的方法,所述方法包括测量在施用培可他普兰之前和/或之后所述受试者中的网织红细胞水平。

113. 如权利要求107-112中任一项所述的方法,其中所述受试者在没有输血的情况下进行治疗。

114. 一种使患有PNH的受试者中的乳酸脱氢酶(LDH)水平降低至目标LDH水平的方法,所述方法包括每周两次或每三天一次向所述受试者皮下施用约1080mg培可他普兰,从而使所述受试者中的LDH水平降低至所述目标LDH水平。

115. 如权利要求114所述的方法,其中所述目标LDH水平是相对于对照LDH水平低至少约20%、40%、60%或80%的LDH水平。

116. 如权利要求115所述的方法,其中所述对照LDH水平是患有PNH且未接受培可他普兰的受试者中的LDH水平;接受培可他普兰之前所述受试者中的LDH水平;或健康受试者中的LDH水平范围的上限。

117. 如权利要求114所述的方法,其中所述目标LDH水平是约110至约225U/L,例如约120、140、160、180、200或220U/L。

118. 如权利要求114-117中任一项所述的方法,所述方法还包括测量所述受试者中的LDH水平。

119. 如权利要求118所述的方法,所述方法包括测量在施用培可他普兰之前和/或之后所述受试者中的LDH水平。

120. 如权利要求114-119中任一项所述的方法,其中所述受试者中的LDH水平在没有输血的情况下降低。

121. 一种治疗患有PNH的受试者的方法,所述方法包括每周两次或每三天一次向所述受试者皮下施用约1080mg培可他普兰,其中所述治疗使所述受试者中的LDH水平降低至目标LDH水平。

122. 如权利要求121所述的方法,其中所述目标LDH水平是相对于对照LDH水平低至少约20%、40%、60%或80%的LDH水平。

123. 如权利要求122所述的方法,其中所述对照LDH水平是患有PNH且未接受培可他普兰的受试者中的LDH水平;接受培可他普兰之前所述受试者中的LDH水平;或健康受试者中的LDH水平范围的上限。

124. 如权利要求121所述的方法,其中所述目标LDH水平是约110至约225U/L,例如约120、140、160、180、200或220U/L。

125. 如权利要求121-124中任一项所述的方法,所述方法还包括测量所述受试者中的LDH水平。

126. 如权利要求125所述的方法,所述方法包括测量在施用培可他普兰之前和/或之后所述受试者中的LDH水平。

127. 如权利要求121-126中任一项所述的方法,其中所述受试者在没有输血的情况下进行治疗。

128. 一种使患有PNH的受试者的疲劳水平降低至目标疲劳水平的方法,所述方法包括每周两次或每三天一次向所述受试者皮下施用约1080mg培可他普兰,从而使所述受试者的

疲劳水平降低至所述目标疲劳水平。

129. 如权利要求128所述的方法,其中疲劳水平是使用FACIT-疲劳量表得分来评估。

130. 如权利要求129所述的方法,其中所述目标疲劳水平是相对于对照FACIT-疲劳量表得分高至少15、10、15、20或更多分的FACIT-疲劳量表得分。

131. 如权利要求130所述的方法,其中所述对照FACIT-疲劳量表得分是来自患有PNH并且未接受培可他普兰的受试者的FACIT-疲劳量表得分;在接受培可他普兰之前来自所述受试者的FACIT-疲劳量表得分;或来自健康受试者的FACIT-疲劳量表得分范围的下限。

132. 如权利要求128所述的方法,其中所述目标疲劳水平是约32、34、36、38、40、42、44、46或48的FACIT-疲劳量表得分。

133. 如权利要求129-132中任一项所述的方法,所述方法还包括评估来自所述受试者的FACIT-疲劳量表得分。

134. 如权利要求133所述的方法,所述方法包括评估在施用培可他普兰之前和/或之后来自所述受试者的FACIT-疲劳量表得分。

135. 如权利要求129-134中任一项所述的方法,其中来自所述受试者的FACIT-疲劳量表得分在没有输血的情况下降低。

136. 一种治疗患有PNH的受试者的方法,所述方法包括每周两次或每三天一次向所述受试者皮下施用约1080mg培可他普兰,其中所述治疗使所述受试者中的疲劳水平降低至目标疲劳水平。

137. 如权利要求136所述的方法,其中疲劳水平是使用FACIT-疲劳量表得分来评估。

138. 如权利要求137所述的方法,其中所述目标疲劳水平是相对于对照FACIT-疲劳量表得分高至少5、10、15、20或更多分的FACIT-疲劳量表得分。

139. 如权利要求138所述的方法,其中所述对照FACIT-疲劳量表得分是来自患有PNH并且未接受培可他普兰的受试者的FACIT-疲劳量表得分;在接受培可他普兰之前来自所述受试者的FACIT-疲劳量表得分;或来自健康受试者的FACIT-疲劳量表得分范围的下限。

140. 如权利要求136所述的方法,其中所述目标疲劳水平是约32、34、36、38、40、42、44、46或48的FACIT-疲劳量表得分。

141. 如权利要求137-140中任一项所述的方法,所述方法还包括评估来自所述受试者的FACIT-疲劳量表得分。

142. 如权利要求141所述的方法,所述方法包括评估在施用培可他普兰之前和/或之后来自所述受试者的FACIT-疲劳量表得分。

143. 如权利要求136-142中任一项所述的方法,其中所述受试者在没有输血的情况下进行治疗。

144. 如前述权利要求中任一项所述的方法,其中在施用培可他普兰之前,所述受试者尚未接受C5抑制剂,例如抗C5抗体,例如依库珠单抗。

145. 如权利要求60-143中任一项所述的方法,其中在施用培可他普兰之前,所述受试者已经接受了C5抑制剂,例如抗C5抗体,例如依库珠单抗。

146. 如权利要求145所述的方法,其中所述受试者在接受所述C5抑制剂,例如抗C5抗体,例如依库珠单抗后保持输血依赖性。

147. 如权利要求145或146所述的方法,其中所述受试者在接受所述C5抑制剂,例如所

述抗C5抗体,例如依库珠单抗后具有小于约12g/dL,例如小于约11g/dL、例如小于约10.5g/dL、例如小于约10g/dL、例如小于约9g/dL、例如小于约8g/dL的血红蛋白水平。

148. 如权利要求144或145所述的方法,其中在施用培可他普兰后,所述受试者未接受C5抑制剂,例如抗C5抗体,例如依库珠单抗的剂量。

149. 如权利要求144或14586所述的方法,其中所述受试者接受至少一个剂量的培可他普兰与至少一个剂量的C5抑制剂,例如抗C5抗体,例如依库珠单抗的组合。

150. 如前述权利要求中任一项所述的方法,其中施用培可他普兰持续至少约12周、约16周、约20周、约24周、约28周、约32周、约36周、约40周、约44周、约48周或至少约52周。

151. 如前述权利要求中任一项所述的方法,其中约1080mg培可他普兰由所述受试者每周两次或每三天一次使用泵自我施用。

152. 一种治疗患有PNH的受试者的方法,所述方法包括每周两次或每三天一次向所述受试者皮下施用约1080mg培可他普兰。

阵发性睡眠性血红蛋白尿症的治疗

[0001] 相关申请的交叉引用

[0002] 本申请要求2020年1月7日提交的美国临时申请号62/958,265、2020年1月14日提交的美国临时申请号62/961,032、2020年6月12日提交的美国临时申请号63/038,607、2020年9月18日提交的美国临时申请号63/080,648和2020年12月10日提交的美国临时申请号63/124,006的权益,所有所述临时申请的内容特此以整体并入本文。

背景技术

[0003] 依库珠单抗(eculizumab)药物(**Soliris®**)在美国被批准用于治疗阵发性睡眠性血红蛋白尿症(PNH)。然而,仍然需要用于PNH的有效疗法。

发明内容

[0004] 在一些方面,本公开的特征是一种治疗患有阵发性睡眠性血红蛋白尿症(PNH)的受试者的方法,所述方法包括向所述受试者皮下施用培可他普兰(pegcetacoplan),其中如果所述受试者的LDH水平小于或等于正常上限的两倍,则每周两次以1080mg剂量施用培可他普兰,并且/或者如果所述受试者的LDH水平大于正常上限的两倍,则每三天一次以1080mg剂量施用培可他普兰。在一些实施方案中,最初每周两次以1080mg剂量向所述受试者施用培可他普兰,并且如果在治疗期间,所述受试者的LDH水平被评估为大于正常上限的两倍,则随后每三天一次以1080mg剂量向所述受试者施用培可他普兰。在一些实施方案中,如果在表现出大于正常上限的两倍的LDH水平后每三天一次以1080mg剂量向所述受试者施用培可他普兰,则所述方法还包括每周两次评估所述受试者的LDH水平持续至少两周。在一些实施方案中,所述正常上限是约225U/L,例如,在一些实施方案中,是225U/L。

[0005] 在一些方面,本公开的特征是一种治疗患有PNH的受试者的方法,所述方法包括向所述受试者皮下施用培可他普兰,其中在施用第一剂量的培可他普兰之前用当前剂量的C5抑制剂治疗患者,并且其中(a)在治疗的前四周期间,每周两次或每三天一次以1080mg剂量施用培可他普兰,并且以所述当前剂量施用所述C5抑制剂,以及(b)在治疗的前四周之后,每周两次或每三天一次以1080mg剂量施用培可他普兰,并且停止施用所述C5抑制剂。例如,在一些实施方案中,在治疗的前四周期间,每周两次以1080mg剂量向所述受试者皮下施用培可他普兰,并且以所述当前剂量施用所述C5抑制剂,并且在治疗的前四周之后,每周两次以1080mg剂量向所述受试者皮下施用培可他普兰,并且停止施用所述C5抑制剂。在一些实施方案中,在治疗的前四周期间,每三天一次以1080mg剂量向所述受试者皮下施用培可他普兰,并且以所述当前剂量施用所述C5抑制剂,并且在治疗的前四周之后,每三天一次以1080mg剂量向所述受试者皮下施用培可他普兰,并且停止施用所述C5抑制剂。在一些实施方案中,给药频率例如根据所述受试者的LDH水平从每周两次变为每三天一次,和/或从每三天一次变为每周两次。在一些实施方案中,如果所述受试者的LDH水平小于或等于正常上限的两倍,则每周两次以1080mg剂量施用培可他普兰,并且如果所述受试者的LDH水平大于正常上限的两倍,则每三天一次以1080mg剂量施用培可他普兰。在一些实施方案中,最初每

周两次以1080mg剂量向所述受试者施用培可他普兰,并且如果在治疗期间,所述受试者的LDH水平被评估为大于正常上限的两倍,则随后每三天一次以1080mg剂量向所述受试者施用培可他普兰。在一些实施方案中,如果在表现出大于正常上限的两倍的LDH水平后每三天一次以1080mg剂量向所述受试者施用培可他普兰,则所述方法还包括每周两次评估所述受试者的LDH水平持续至少两周。在一些实施方案中,所述正常上限是约225U/L,例如,在一些实施方案中,是225U/L。在一些实施方案中,在所述C5抑制剂的所述当前剂量下且在施用所述第一剂量的培可他普兰之前所述受试者是输血依赖性的,和/或在所述C5抑制剂的所述当前剂量下和在施用所述第一剂量的培可他普兰之前所述受试者的血红蛋白水平小于约11g/dL、小于约10.5g/dL、小于约10g/dL、小于约9g/dL或小于约8g/dL。在一些实施方案中,所述C5抑制剂是抗C5抗体。在某些实施方案中,所述抗C5抗体是依库珠单抗。

[0006] 在一些实施方案中,本公开的特征是一种治疗患有PNH的受试者的方法,所述方法包括每周两次向所述受试者皮下施用20mL溶液中的1080mg培可他普兰。在一些实施方案中,本公开的特征是一种治疗患有PNH的受试者的方法,所述方法包括每三天一次向所述受试者皮下施用20mL溶液中的1080mg培可他普兰。在一些实施方案中,如果所述受试者的LDH水平小于或等于正常上限的两倍,则每周两次以1080mg剂量施用培可他普兰,并且如果所述受试者的LDH水平大于正常上限的两倍,则每三天一次以1080mg剂量施用培可他普兰。在一些实施方案中,最初每周两次以1080mg剂量向所述受试者施用培可他普兰,并且如果在治疗期间,所述受试者的LDH水平被评估为大于正常上限的两倍,则随后每三天一次以1080mg剂量向所述受试者施用培可他普兰。在一些实施方案中,如果在表现出大于正常上限的两倍的LDH水平后每三天一次以1080mg剂量向所述受试者施用培可他普兰,则所述方法还包括每周两次评估所述受试者的LDH水平持续至少两周。在一些实施方案中,所述正常上限是约225U/L,例如,在一些实施方案中,是225U/L。

[0007] 在一些方面,本公开的特征是一种使患有PNH的受试者中的血红蛋白水平增加至目标血红蛋白水平的方法,所述方法包括每周两次或每三天一次向所述受试者皮下施用约1080mg培可他普兰,从而使所述受试者中的血红蛋白增加至所述目标血红蛋白水平。

[0008] 在一些实施方案中,所述目标血红蛋白水平是相对于对照血红蛋白水平高至少约1g/dL,例如在一些实施方案中高至少约2g/dL,例如高至少2.1、2.2、2.3、2.4、2.5、2.6、2.7、2.8、2.9、3.0、3.1、3.2、3.3、3.4、3.5、3.6、3.7、3.8、3.9或4g/dL的血红蛋白水平。在一些实施方案中,所述目标血红蛋白水平是相对于对照血红蛋白水平高至少约20%、40%、60%、80%、100%或更多的血红蛋白水平。在一些实施方案中,所述对照血红蛋白水平是患有PNH且未施用培可他普兰的受试者中的血红蛋白水平;施用培可他普兰之前所述受试者中的血红蛋白水平;或健康受试者中的血红蛋白水平范围的下限。在一些实施方案中,患有PNH且未施用培可他普兰的所述受试者接受当前剂量的C5抑制剂(例如,在一些实施方案中是抗C5抗体,例如,在一些实施方案中是依库珠单抗)。在一些实施方案中,所述目标血红蛋白水平是约10g/dL至约15g/dL。在一些实施方案中,所述目标血红蛋白水平是约11g/dL、约12g/dL或约13g/dL,例如在一些实施方案中,所述目标血红蛋白水平是约11至约12g/dL。在一些实施方案中,与施用培可他普兰之前所述受试者中的血红蛋白水平相比,所述目标血红蛋白水平高至少2g/dL,例如在一些实施方案中高约2.4g/dL。在一些实施方案中,所述目标血红蛋白水平在所述受试者的第一剂量的培可他普兰后维持至少16周。

[0009] 在一些实施方案中,所述方法还包括测量或已经测量了所述受试者中的血红蛋白水平,例如来自所述受试者的生物样品中的血红蛋白水平。在一些实施方案中,所述方法包括测量或已经测量了在施用培可他普兰之前和/或之后所述受试者中的血红蛋白水平。在一些实施方案中,在施用培可他普兰后并且在没有输血的情况下,所述受试者中的血红蛋白增加。

[0010] 在一些方面,本公开的特征是一种治疗患有PNH的受试者的方法,所述方法包括每周两次或每三天一次向所述受试者皮下施用约1080mg培可他普兰,其中所述治疗使所述受试者中的血红蛋白增加至目标血红蛋白水平。

[0011] 在一些实施方案中,所述目标血红蛋白水平是相对于对照血红蛋白水平高至少约1g/dL,例如在一些实施方案中高至少约2g/dL,例如高至少2.1、2.2、2.3、2.4、2.5、2.6、2.7、2.8、2.9、3.0、3.1、3.2、3.3、3.4、3.5、3.6、3.7、3.8、3.9或4g/dL的血红蛋白水平。在一些实施方案中,所述目标血红蛋白水平是相对于对照血红蛋白水平高至少约20%、40%、60%、80%、100%或更多的血红蛋白水平。在一些实施方案中,所述对照血红蛋白水平是患有PNH且未施用培可他普兰的受试者中的血红蛋白水平;施用培可他普兰之前所述受试者中的血红蛋白水平;或健康受试者中的血红蛋白水平范围的下限。在一些实施方案中,患有PNH且未施用培可他普兰的所述受试者接受当前剂量的C5抑制剂(例如,在一些实施方案中是抗C5抗体,例如在一些实施方案中是依库珠单抗)。在一些实施方案中,所述目标血红蛋白水平是约10g/dL至约15g/dL。在一些实施方案中,所述目标血红蛋白水平是约11g/dL、约12g/dL或约13g/dL,例如在一些实施方案中,所述目标血红蛋白水平是约11至约12g/dL。在一些实施方案中,与施用培可他普兰之前所述受试者中的血红蛋白水平相比,所述目标血红蛋白水平高至少2g/dL,例如在一些实施方案中高约2.4g/dL。在一些实施方案中,所述目标血红蛋白水平在所述受试者的第一剂量的培可他普兰后维持至少16周。

[0012] 在一些实施方案中,所述治疗使得所述受试者的血红蛋白水平增加到至少11g/dL。在一些实施方案中,所述治疗使得所述受试者的血红蛋白水平从施用所述第一剂量的培可他普兰之前所述受试者的血红蛋白水平增加至少2g/dL。

[0013] 在一些实施方案中,所述方法还包括测量或已经测量了所述受试者中的血红蛋白水平。在一些实施方案中,所述方法还包括测量或已经测量了在施用培可他普兰之前和/或之后所述受试者中的血红蛋白水平。在一些实施方案中,所述受试者在没有输血的情况下进行治疗。

[0014] 在一些方面,本公开的特征是一种将施用于受试者的输血次数减少至目标输血次数的方法,所述方法包括每周两次或每三天一次向所述受试者皮下施用约1080mg培可他普兰,从而使所述输血次数减少至所述目标输血次数,并且其中所述受试者患有PNH。

[0015] 在一些实施方案中,所述目标输血次数是在限定时间段内相对于对照输血次数至少1次(例如,至少2、3、4、5、6次或更多次)输血。在一些实施方案中,所述对照输血次数是施用于患有PNH且未施用培可他普兰的受试者的输血次数;或在施用培可他普兰之前施用于所述受试者的输血次数。在一些实施方案中,患有PNH且未接受培可他普兰的所述受试者接受当前剂量的C5抑制剂(例如,在一些实施方案中是抗C5抗体,例如,在一些实施方案中是依库珠单抗)。在一些实施方案中,所述目标输血次数是在约4周、8周、12周、16周、20周、24周或更长时间内少于3次、2次或1次输血。在一些实施方案中,所述目标输血次数是在约4

周、8周、12周、16周、20周、24周或更长时间内0次输血。

[0016] 在一些实施方案中,所述方法还包括评估或已经评估了向所述受试者施用输血的需要。在一些实施方案中,所述方法还包括评估或已经评估了在施用培可他普兰之前和/或之后向所述受试者施用输血的需要。

[0017] 在一些方面,本公开的特征是一种将施用于受试者的压积红细胞 (PRBC) 单位数量减少至目标PRBC单位数量的方法,所述方法包括每周两次或每三天一次向所述受试者皮下施用约1080mg培可他普兰,从而将施用的PRBC单位数量减少至所述目标PRBC单位数量,并且其中所述受试者患有PNH。

[0018] 在一些实施方案中,所述目标PRBC单位数量是在限定时间段内相对于对照PRBC单位数量施用少至少1个(例如,至少2、3、4、5、6个或更多个)PRBC单位。在一些实施方案中,所述对照PRBC单位数量是施用于患有PNH且未施用培可他普兰的受试者的PRBC单位数量;或在施用培可他普兰之前施用于所述受试者的PRBC单位数量。在一些实施方案中,患有PNH且未施用培可他普兰的所述受试者接受当前剂量的C5抑制剂(例如,在一些实施方案中是抗C5抗体,例如在一些实施方案中是依库珠单抗)。在一些实施方案中,所述目标PRBC单位数量是在约4周、8周、12周、16周、20周、24周或更长时间内少于3个、2个或1个PRBC单位。

[0019] 在一些实施方案中,所述方法还包括评估或已经评估了向所述受试者施用PRBC单位的需要。在一些实施方案中,所述方法还包括评估或已经评估了在施用培可他普兰之前和/或之后向所述受试者施用PRBC单位的需要。

[0020] 在一些方面,本公开的特征是一种治疗患有PNH的受试者的方法,所述方法包括每周两次或每三天一次向所述受试者皮下施用约1080mg培可他普兰,其中所述治疗将施用于所述受试者的输血次数减少至目标输血次数。

[0021] 在一些实施方案中,所述目标输血次数是在限定时间段内相对于对照输血次数少至少1次(例如,至少2、3、4、5、6次等)输血。在一些实施方案中,所述对照输血次数是施用于患有PNH且未施用培可他普兰的受试者的输血次数;或在施用培可他普兰之前施用于所述受试者的输血次数。在一些实施方案中,患有PNH且未施用培可他普兰的所述受试者接受当前剂量的C5抑制剂(例如,在一些实施方案中是抗C5抗体,例如在一些实施方案中是依库珠单抗)。在一些实施方案中,所述目标输血次数是在约4周、8周、12周、16周、20周、24周或更长时间内少于3次、2次或1次输血。在一些实施方案中,所述目标输血次数是在约4周、8周、12周、16周、20周、24周或更长时间内0次输血。

[0022] 在一些实施方案中,与所述受试者在施用所述第一剂量的培可他普兰之前接受的输血次数相比,所述治疗使得所述受试者在施用所述第一剂量的培可他普兰后16周内接受的输血少至少一次。在一些实施方案中,所述治疗使得所述受试者在施用所述第一剂量的培可他普兰后至少16周不需要输血。

[0023] 在一些实施方案中,所述方法还包括评估或已经评估了向所述受试者施用输血的需要。在一些实施方案中,所述方法还包括评估或已经评估了在施用培可他普兰之前和/或之后向所述受试者施用输血的需要。

[0024] 在一些方面,本公开的特征是一种治疗患有PNH的受试者的方法,所述方法包括每周两次或每三天一次向所述受试者皮下施用约1080mg培可他普兰,其中所述治疗将施用于所述受试者的PRBC单位数量减少至目标PRBC单位数量。

[0025] 在一些实施方案中,所述目标PRBC单位数量是在限定时间段内相对于对照PRBC单位数量施用至少1个(例如,至少2、3、4、5、6个或更多个)PRBC单位。在一些实施方案中,所述对照PRBC单位数量是施用于患有PNH且未施用培可他普兰的受试者的PRBC单位数量;或在施用培可他普兰之前施用于所述受试者的PRBC单位数量。在一些实施方案中,患有PNH且未施用培可他普兰的所述受试者接受当前剂量的C5抑制剂(例如,在一些实施方案中是抗C5抗体,例如在一些实施方案中是依库珠单抗)。在一些实施方案中,所述目标PRBC单位数量是在约4周、8周、12周、16周、20周、24周或更长时间内少于3个、2个或1个PRBC单位。

[0026] 在一些实施方案中,与所述受试者在施用所述第一剂量的培可他普兰之前接受的PRBC单位数量相比,所述治疗使得所述受试者在施用所述第一剂量的培可他普兰后16周内接受至少一个PRBC单位。在一些实施方案中,所述治疗使得所述受试者在施用所述第一剂量的培可他普兰后16周内接受11个或更少PRBC单位。

[0027] 在一些实施方案中,所述方法还包括评估或已经评估了向所述受试者施用PRBC单位的需要。在一些实施方案中,所述方法还包括评估或已经评估了在施用培可他普兰之前和/或之后向所述受试者施用PRBC单位的需要。

[0028] 在一些方面,本公开的特征是一种使患有PNH的受试者中的网织红细胞数量(即,绝对网织红细胞计数)减少至目标网织红细胞水平的方法,所述方法包括每周两次或每三天一次向所述受试者皮下施用约1080mg培可他普兰,从而使所述受试者中的网织红细胞数量减少至所述目标网织红细胞水平。

[0029] 在一些实施方案中,所述目标网织红细胞水平是相对于对照网织红细胞水平低至少约20%、40%、60%或80%的网织红细胞水平。在一些实施方案中,所述对照网织红细胞水平是患有PNH且未施用培可他普兰的受试者中的网织红细胞水平;施用培可他普兰之前所述受试者中的网织红细胞水平;或健康受试者中的网织红细胞水平范围的上限。在一些实施方案中,患有PNH且未施用培可他普兰的所述受试者接受当前剂量的C5抑制剂(例如,在一些实施方案中是抗C5抗体,例如在一些实施方案中是依库珠单抗)。在一些实施方案中,所述目标网织红细胞水平是约30至约 $120 \times 10^9/L$ 。在一些实施方案中,所述目标网织红细胞水平是约30至约 $100 \times 10^9/L$,例如,在一些实施方案中,约70、80或 $90 \times 10^9/L$ 。在一些实施方案中,所述目标网织红细胞水平是约60至 $85 \times 10^9/L$ 。在一些实施方案中,所述目标网织红细胞水平是约70至 $80 \times 10^9/L$ 。在一些实施方案中,所述目标网织红细胞水平比施用培可他普兰之前所述受试者中的网织红细胞水平低约 $135 \times 10^9/L$ 。在一些实施方案中,所述目标网织红细胞水平在所述受试者的第一剂量的培可他普兰后维持至少16周。

[0030] 在一些实施方案中,所述方法还包括测量或已经测量了所述受试者中的网织红细胞水平。在一些实施方案中,所述方法还包括测量或已经测量了在施用培可他普兰之前和/或之后所述受试者中的网织红细胞水平。在一些实施方案中,在施用培可他普兰之后并且在没有输血的情况下,所述网织红细胞数量减少。

[0031] 在一些方面,本公开的特征是一种治疗患有PNH的受试者的方法,所述方法包括每周两次或每三天一次向所述受试者皮下施用约1080mg培可他普兰,其中所述治疗使所述受试者中的网织红细胞数量(例如,绝对网织红细胞计数)减少至目标网织红细胞水平。

[0032] 在一些实施方案中,所述目标网织红细胞水平是相对于对照网织红细胞水平低至少约20%、40%、60%或80%的网织红细胞水平。在一些实施方案中,所述对照网织红细胞

水平是患有PNH且未施用培可他普兰的受试者中的网织红细胞水平;施用培可他普兰之前所述受试者中的网织红细胞水平;或健康受试者中的网织红细胞水平范围的上限。在一些实施方案中,患有PNH且未施用培可他普兰的所述受试者接受当前剂量的C5抑制剂(例如,在一些实施方案中是抗C5抗体,例如在一些实施方案中是依库珠单抗)。在一些实施方案中,所述目标网织红细胞水平是约30至约 $120 \times 10^9/L$ 。在一些实施方案中,所述目标网织红细胞水平是约30至约 $100 \times 10^9/L$,例如,在一些实施方案中,约70、80或 $90 \times 10^9/L$ 。在一些实施方案中,所述目标网织红细胞水平是约60至 $85 \times 10^9/L$ 。在一些实施方案中,所述目标网织红细胞水平是约70至 $80 \times 10^9/L$ 。在一些实施方案中,所述目标网织红细胞水平比施用培可他普兰之前所述受试者中的网织红细胞水平低约 $135 \times 10^9/L$ 。在一些实施方案中,所述目标网织红细胞水平在所述受试者的第一剂量的培可他普兰后维持至少16周。

[0033] 在一些实施方案中,所述治疗使得所述受试者的网织红细胞水平正常化。在一些实施方案中,正常化网织红细胞水平是约 $30-120 \times 10^9$ 个细胞/L的网织红细胞水平。在一些实施方案中,所述治疗使得所述受试者的网织红细胞水平降低至 $70-80 \times 10^9$ 个细胞/L。在一些实施方案中,所述治疗使得所述受试者的网织红细胞水平从施用所述第一剂量的培可他普兰之前所述受试者的网织红细胞水平降低至少 135×10^9 个细胞/L。

[0034] 在一些实施方案中,所述方法还包括测量或已经测量了所述受试者中的网织红细胞水平。在一些实施方案中,所述方法还包括测量或已经测量了在施用培可他普兰之前和/或之后所述受试者中的网织红细胞水平。在一些实施方案中,所述受试者在没有输血的情况下进行治疗。

[0035] 在一些方面,本公开的特征是一种使患有PNH的受试者中的乳酸脱氢酶(LDH)水平降低至目标LDH水平的方法,所述方法包括每周两次或每三天一次向所述受试者皮下施用约1080mg培可他普兰,从而使所述受试者中的LDH水平降低至所述目标LDH水平。

[0036] 在一些实施方案中,所述目标LDH水平是相对于对照LDH水平低至少约20%、40%、60%或80%的LDH水平。在一些实施方案中,所述对照LDH水平是患有PNH且未施用培可他普兰的受试者中的LDH水平;施用培可他普兰之前所述受试者中的LDH水平;或健康受试者中的LDH水平范围的上限。在一些实施方案中,患有PNH且未施用培可他普兰的所述受试者接受当前剂量的C5抑制剂(例如,在一些实施方案中是抗C5抗体,例如在一些实施方案中是依库珠单抗)。在一些实施方案中,所述目标LDH水平是约110至约225U/L,例如,在一些实施方案中是约120、140、160、180、200或220U/L。在一些实施方案中,所述目标LDH水平是约160至230U/L。在一些实施方案中,所述目标LDH水平是约190U/L。在一些实施方案中,所述目标LDH水平比施用培可他普兰之前所述受试者中的LDH水平低约15U/L。在一些实施方案中,所述目标LDH水平在所述受试者的第一剂量的培可他普兰后维持至少16周。

[0037] 在一些实施方案中,所述方法还包括测量或已经测量了所述受试者中的LDH水平。在一些实施方案中,所述方法还包括测量或已经测量了在施用培可他普兰之前和/或之后所述受试者中的LDH水平。在一些实施方案中,在施用培可他普兰后并且在没有输血的情况下,所述受试者中的LDH水平降低。

[0038] 在一些方面,本公开的特征是一种治疗患有PNH的受试者的方法,所述方法包括每周两次或每三天一次向所述受试者皮下施用约1080mg培可他普兰,其中所述治疗使所述受试者中的LDH水平降低至目标LDH水平。

[0039] 在一些实施方案中,所述目标LDH水平是相对于对照LDH水平低至少约20%、40%、60%或80%的LDH水平。在一些实施方案中,所述对照LDH水平是患有PNH且未施用培可他普兰的受试者中的LDH水平;施用培可他普兰之前所述受试者中的LDH水平;或健康受试者中的LDH水平范围的上限。在一些实施方案中,患有PNH且未施用培可他普兰的所述受试者接受当前剂量的C5抑制剂(例如,在一些实施方案中是抗C5抗体,例如在一些实施方案中是依库珠单抗)。在一些实施方案中,所述目标LDH水平是约110至约225U/L,例如,在一些实施方案中是约120、140、160、180、200或220U/L。在一些实施方案中,所述目标LDH水平是约160至230U/L。在一些实施方案中,所述目标LDH水平是约190U/L。在一些实施方案中,所述目标LDH水平比施用培可他普兰之前所述受试者中的LDH水平低约15U/L。在一些实施方案中,所述目标LDH水平在所述受试者的第一剂量的培可他普兰后维持至少16周。

[0040] 在一些实施方案中,所述治疗使得所述受试者的LDH水平正常化。在一些实施方案中,正常化LDH水平是约113-226U/L的LDH水平。在一些实施方案中,正常化LDH水平是约110-225U/L的LDH水平。在一些实施方案中,所述治疗使得所述受试者的LDH水平从施用所述第一剂量的培可他普兰之前所述受试者的LDH水平降低至少15U/L。

[0041] 在一些实施方案中,所述方法还包括测量或已经测量了所述受试者中的LDH水平。在一些实施方案中,所述方法还包括测量或已经测量了在施用培可他普兰之前和/或之后所述受试者中的LDH水平。

[0042] 在一些实施方案中,所述受试者在没有输血的情况下进行治疗。

[0043] 在一些方面,本公开的特征是一种使患有PNH的受试者的疲劳水平降低至目标疲劳水平的方法,所述方法包括每周两次或每三天一次向所述受试者皮下施用约1080mg培可他普兰,从而使所述受试者的疲劳水平降低至所述目标疲劳水平。

[0044] 在一些实施方案中,使用FACIT-疲劳量表得分来评估疲劳水平。在一些实施方案中,所述目标疲劳水平是相对于对照FACIT-疲劳量表得分高至少5、10、15、20或更多分的FACIT疲劳量表得分。在一些实施方案中,所述对照FACIT-疲劳量表得分是来自患有PNH且未施用培可他普兰的受试者的FACIT-疲劳量表得分;在施用培可他普兰之前来自所述受试者的FACIT-疲劳量表得分;或来自健康受试者的一系列FACIT疲劳量表得分的下限。在一些实施方案中,患有PNH且未施用培可他普兰的所述受试者接受当前剂量的C5抑制剂(例如,在一些实施方案中是抗C5抗体,例如在一些实施方案中是依库珠单抗)。在一些实施方案中,所述目标疲劳水平是约32、34、36、38、40、42、44、46或48的FACIT-疲劳量表得分。在一些实施方案中,所述目标疲劳水平是约40至约44的FACIT-疲劳量表得分。在一些实施方案中,所述目标疲劳水平是比施用培可他普兰之前来自所述受试者的FACIT-疲劳量表得分高约7.5至约11分,例如在一些实施方案中高约9分的FACIT-疲劳量表得分。在一些实施方案中,所述目标疲劳水平在所述受试者的第一剂量的培可他普兰后维持至少16周。

[0045] 在一些实施方案中,所述方法还包括评估来自所述受试者的FACIT-疲劳量表得分。在一些实施方案中,所述方法还包括评估在施用培可他普兰之前和/或之后来自所述受试者的FACIT-疲劳量表得分。在一些实施方案中,在施用培可他普兰后并且在没有输血的情况下,来自所述受试者的FACIT-疲劳量表得分增加。

[0046] 在一些方面,本公开的特征是一种治疗患有PNH的受试者的方法,所述方法包括每周两次或每三天一次向所述受试者皮下施用约1080mg培可他普兰,其中所述治疗使所述受

试者中的疲劳水平降低至目标疲劳水平。

[0047] 在一些实施方案中,使用FACIT-疲劳量表得分来评估疲劳水平。在一些实施方案中,所述目标疲劳水平是相对于对照FACIT-疲劳量表得分高至少5、10、15、20或更多分的FACIT疲劳量表得分。在一些实施方案中,所述对照FACIT-疲劳量表得分是来自患有PNH且未施用培可他普兰的受试者的FACIT-疲劳量表得分;在施用培可他普兰之前来自所述受试者的FACIT-疲劳量表得分;或来自健康受试者的一系列FACIT疲劳量表得分的下限。在一些实施方案中,患有PNH且未施用培可他普兰的所述受试者接受当前剂量的C5抑制剂(例如,在一些实施方案中是抗C5抗体,例如在一些实施方案中是依库珠单抗)。在一些实施方案中,所述目标疲劳水平是约32、34、36、38、40、42、44、46或48的FACIT-疲劳量表得分。在一些实施方案中,所述目标疲劳水平是约40至约44的FACIT-疲劳量表得分。在一些实施方案中,所述目标疲劳水平是比施用培可他普兰之前来自所述受试者的FACIT-疲劳量表得分高约7.5至约11分,例如在一些实施方案中高约9分的FACIT-疲劳量表得分。在一些实施方案中,所述目标疲劳水平在所述受试者的第一剂量的培可他普兰后维持至少16周。

[0048] 在一些实施方案中,所述治疗使得所述受试者的FACIT-疲劳量表得分增加到至少40。在一些实施方案中,所述治疗使得所述受试者的FACIT-疲劳量表得分从施用所述第一剂量的培可他普兰之前所述受试者的FACIT-疲劳量表得分增加至少9分。

[0049] 在一些实施方案中,所述方法还包括评估来自所述受试者的FACIT-疲劳量表得分。在一些实施方案中,所述方法还包括评估在施用培可他普兰之前和/或之后来自所述受试者的FACIT-疲劳量表得分。在一些实施方案中,所述受试者在没有输血的情况下进行治疗。

[0050] 在本文所述的一些方面,在施用培可他普兰之前,所述受试者尚未接受C5抑制剂(例如,在一些实施方案中是抗C5抗体,例如,在一些实施方案中是依库珠单抗)。

[0051] 在本文所述的一些方面,在施用培可他普兰之前,所述受试者已经接受了C5抑制剂(例如,在一些实施方案中是抗C5抗体,例如,在一些实施方案中是依库珠单抗)。在一些实施方案中,所述受试者在接受所述C5抑制剂(例如在一些实施方案中是抗C5抗体,例如在一些实施方案中是依库珠单抗)后保持输血依赖性。在一些实施方案中,所述受试者在接受所述C5抑制剂(例如在一些实施方案中是抗C5抗体,例如在一些实施方案中是依库珠单抗)后具有小于约12g/dL、小于约11g/dL、小于约10.5g/dL、小于约10g/dL、小于约9g/dL或小于约8g/dL的血红蛋白水平。在一些实施方案中,所述受试者接受至少一个剂量的培可他普兰与至少一个剂量的C5抑制剂(例如,在一些实施方案中是抗C5抗体,例如,在一些实施方案中是依库珠单抗)的组合。

[0052] 在本文所述的一些方面,在施用培可他普兰之后,所述受试者未接受C5抑制剂(例如,在一些实施方案中是抗C5抗体,例如在一些实施方案中是依库珠单抗)剂量。

[0053] 在本文所述的一些方面,施用培可他普兰持续至少约12周、约16周、约20周、约24周、约28周、约32周、约36周、约40周、约44周、约48周或至少约52周。

[0054] 在本文所述的一些方面,使用泵每周两次或每三天一次自我施用约1080mg培可他普兰。

[0055] 在一些方面,本公开的特征是一种治疗患有PNH的受试者的方法,所述方法包括每周两次或每三天一次向所述受试者皮下施用约1080mg培可他普兰。在一些实施方案中,培

可他普兰作为5%右旋糖中的溶液、作为乙酸盐缓冲甘露醇中的溶液或作为乙酸盐缓冲山梨糖醇中的溶液施用,用于皮下施用,例如用于皮下自我施用。在一些实施方案中,培可他普兰作为在pH为约5.0、弱缓冲、克分子渗透压重量浓度介于250与350mOsm/kg之间的乙酸盐缓冲山梨糖醇中的无菌溶液施用。在一些实施方案中,使用适合皮下输注的市售泵施用培可他普兰。

[0056] 在一些实施方案中,所述受试者是人受试者。

附图说明

[0057] 图1A示出培可他普兰(“APL-2”)的结构,假设n为约800至约1100且PEG为约40kD。

[0058] 图1B是PEGASUS试验设计的示意图。

[0059] 图2A示出APL-2组和依库珠单抗组的从基线至第16周的血红蛋白(g/dL)的变化(MMRM分析)。

[0060] 图2B示出APL-2组和依库珠单抗组的从基线至第16周的血红蛋白(g/dL)水平(随时间推移的观察数据)。

[0061] 图2C示出在第16周时血红蛋白水平相对于基线的经调整的变化,按输血史和血小板计数进行分层(LS=最小二乘;CI=置信区间;*值是第12周时相对于基线的变化;在第16周时具有未删失数据的无输血患者均未保留在依库珠单抗组的这一分层中;MMRM模型不包括输血患者的输血后数据)。

[0062] 图2D示出APL-2组和依库珠单抗组的从基线至第16周的血红蛋白水平(所有患者的所有可用数据,不考虑输血事件)。

[0063] 图3A示出APL-2组和依库珠单抗组的输血避免。

[0064] 图3B示出培可他普兰对输血避免(总体和输血分层)的影响。

[0065] 图3C示出对于APL-2组和依库珠单抗组所输注的PRBC单位数量。

[0066] 图4A示出APL-2组和依库珠单抗组的从基线至第16周的绝对网织红细胞计数($10^9/L$)的变化(MMRM分析)。

[0067] 图4B示出APL-2组和依库珠单抗组的从基线至第16周的绝对网织红细胞计数($10^9/L$) (随时间推移的观察数据)。

[0068] 图5A示出APL-2组和依库珠单抗组的从基线至第16周的LDH(U/L)的变化(MMRM分析)。

[0069] 图5B示出APL-2组和依库珠单抗组的从基线至第16周的LDH(U/L)水平(随时间推移的观察数据)。

[0070] 图5C示出APL-2组和依库珠单抗组的从基线至第16周的间接胆红素水平(包括输血后数据)。

[0071] 图6A示出APL-2组和依库珠单抗组的从基线至第16周的FACIT-疲劳得分的变化(MMRM分析)。

[0072] 图6B示出APL-2组和依库珠单抗组的从基线至第16周的FACIT-疲劳得分(随时间推移的观察数据)。

[0073] 图6C示出APL-2组和依库珠单抗组的在第16周时FACIT-疲劳总分与血红蛋白的相关性。

[0074] 图6D示出APL-2组和依库珠单抗组的从第1天至第16周的FACIT-疲劳总分的变化与血红蛋白的变化的相关性。

[0075] 图7A示出对主要终点和关键次要终点的分析的总结。LDH=乳酸脱氢酶。FACIT=慢性疾病疗法的功能性评估。平均值(SE)=经调整的平均值(SE)是基于混合模型重复测量(MMRM)分析。CI=置信区间。SE=标准误差。关键次要终点分析是基于预先指定的非劣效性界值。如果治疗差异的95%CI的LCL或UCL满足预先指定的界值,则达到非劣效性。*未测试:由于LDH未达到非劣效性,因此未测试其他终点。NRR表示正常参考范围。

[0076] 图7B示出对关键次要终点(包括输血后数据)的分析的总结。FACIT,慢性疾病疗法的功能性评估;LDH,乳酸脱氢酶;LS,最小二乘;MMRM,混合模型重复测量;NRR,正常参考范围;平均值(SE),经调整的平均值(SE)是基于MMRM分析。关键次要终点分析是基于预先指定的非劣效性界值。差异针对分层进行调整。

[0077] 图8示出16周时血液学标志物的正常化和FACIT-疲劳得分的临床上有意义的改善。血红蛋白正常范围:女性 ≥ 12 至16g/dL,男性 ≥ 13.6 -18g/dL。网织红细胞正常化:30-120 $\times 10^9$ 个细胞/L。LDH正常范围:113-226U/L。

[0078] 图9A示出随机分配至依库珠单抗的单个患者和随机分配至培可他普兰的单个患者中红细胞上的C3d负载。

[0079] 图9B示出培可他普兰或依库珠单抗受试者中III型RBC上的C3沉积水平。

[0080] 图9C示出培可他普兰和依库珠单抗受试者的克隆大小和C3负载。

[0081] 图10示出培可他普兰和依库珠单抗治疗的受试者在第16周时的血液学反应。

[0082] 图11示出匹配后第16周(PEGASUS研究)和第26周(302研究)与血红蛋白和疲劳相关的选定终点的锚定比较。

[0083] 图12示出APL-2组和依库珠单抗组的从基线至第48周的平均血红蛋白(g/dL)水平(随时间推移的观察数据)。在16周的随机化对照期后,所有患者(APL-2组和依库珠单抗组)进入开放标签期并且从第17周到第48周接受了APL-2。

[0084] 定义

[0085] 动物:如本文所用,术语“动物”是指动物界的任何成员。在一些实施方案中,“动物”是指处于任何发育阶段的人。在一些实施方案中,“动物”是指处于任何发育阶段的非人动物。在某些实施方案中,非人动物是哺乳动物(例如,啮齿动物、小鼠、大鼠、兔、猴、狗、猫、羊、牛、灵长类动物和/或猪)。在一些实施方案中,动物包括但不限于哺乳动物、鸟类、爬行动物、两栖动物、鱼和/或蠕虫。在一些实施方案中,动物可以是转基因动物、遗传工程化动物和/或克隆。

[0086] 抗体:如本文所用,术语“抗体”是指含有能够结合至抗原的免疫球蛋白结构域的免疫球蛋白或其衍生物。抗体可属于任何物种,例如人、啮齿动物、兔、山羊、鸡等。抗体可以是任何免疫球蛋白类别的成员,包括以下人类别中的任一者:IgG、IgM、IgA、IgD和IgE,或它们的亚类如IgG1、IgG2等。在本公开的各种实施方案中,抗体是片段,如Fab'、F(ab')₂、scFv(单链可变)或其他保留抗原结合位点的片段或重组产生的scFv片段,包括重组产生的片段。参见例如,Allen, T., Nature Reviews Cancer, 第2卷, 750-765, 2002和其中引用的参考文献。抗体可以是单价的、二价的或多价的。抗体可以是嵌合或“人源化”抗体,其中例如啮齿动物起源的可变结构域与人起源的恒定结构域融合,从而保留啮齿动物抗体的特异性。

人起源的结构域在它首先在人类中合成的意义上而言不必直接源自人。相反，“人”结构域可在其基因组并入人免疫球蛋白基因的啮齿动物中产生。参见例如，Vaughan等人，(1998)，Nature Biotechnology, 16:535-539。抗体可以是部分或完全人源化的。抗体可以是多克隆或单克隆的，但出于本公开的目的，单克隆抗体通常是优选的。用于产生特异性地结合至几乎任何目标分子的抗体的方法是本领域已知的。例如，单克隆或多克隆抗体可从产生抗体的动物的血液或腹水纯化(例如，在自然暴露于分子或其抗原片段或用所述分子或其抗原片段免疫之后)，可使用重组技术在细胞培养物或转基因生物体中产生，或者可至少部分通过化学合成制备。

[0087] 大约：如本文所用，除非另外陈述或另外根据上下文显而易见，否则关于某一数值的术语“大约”或“约”通常视为包括在任一方向(大于或小于)上属于所述数值的5%、10%、15%或20%的范围内的数值(例外之处是当所述数值将小于可能值的0%或超过可能值的100%时)。在一些实施方案中，术语“约X”包括数字“X”和在数字X的任一方向(大于或小于)的5%、10%、15%或20%范围内的数字。

[0088] 组合疗法：如本文所用，术语“组合疗法”是指其中以重叠方案施用两种或更多种不同的药物剂以使得受试者同时暴露于两种剂的那些情况。当用于组合疗法中时，两种或更多种不同的剂可同时或分开施用。这种组合施用可包括在同一剂型中同时施用两种剂、在分开的剂型中同时施用和分开施用。也就是说，两种或更多种剂可一起配制在同一剂型中并同时施用。可替代地，可同时施用两种或更多种剂，其中所述剂存在于分开的制剂中。在另一个替代方案中，可施用第一剂，然后施用一种或多种另外的剂。在分开的施用方案中，可间隔数分钟、或间隔数小时、或间隔数天、或间隔数周来施用两种或更多种剂。在一些实施方案中，可间隔1-2周施用两种或更多种剂。在一些实施方案中，如果可用于治疗同一疾病的两种或更多种剂组合施用，则所述两种或更多种剂中的每一者可使用在此类剂用作治疗所述疾病的唯一剂的情况下将使用的给药方案来施用。例如，在一些实施方案中，如果可用于治疗同一疾病(例如，PNH)的两种或更多种补体抑制剂组合施用，则所述两种或更多种剂中的每一者可使用在此类补体抑制剂用作治疗所述疾病的唯一剂的情况下将使用的给药方案来施用。

[0089] 补体组分：如本文所用，术语“补体组分”或“补体蛋白”是参与补体系统的激活或参与一种或多种补体介导的活性的分子。经典补体途径的组分包括例如C1q、C1r、C1s、C2、C3、C4、C5、C6、C7、C8、C9和C5b-9复合物(也称为膜攻击复合物(MAC))以及前述中任一者的活性片段或酶裂解产物(例如，C3a、C3b、C4a、C4b、C5a等)。替代途径的组分包括例如因子B、D、H和I，以及备解素，其中因子H是所述途径的负调控因子。凝集素途径的组分包括例如MBL2、MASP-1和MASP-2。补体组分还包括可溶性补体组分的细胞结合受体。此类受体包括，例如，C5a受体(C5aR)、C3a受体(C3aR)、补体受体1(CR1)、补体受体2(CR2)、补体受体3(CR3)等。应当理解，术语“补体组分”不意图包括充当补体激活的“触发物”的那些分子和分子结构，例如抗原-抗体复合物、在微生物或人工表面上的外来结构等。

[0090] 同一性：如本文所用，术语“同一性”是指指聚合物分子之间，例如核酸分子(例如，DNA分子和/或RNA分子)之间和/或多肽分子之间的总体相关性。在一些实施方案中，如果聚合物分子的序列至少25%、30%、35%、40%、45%、50%、55%、60%、65%、70%、75%、80%、85%、90%、95%或99%同一，则认为所述聚合物分子彼此“基本上同一”。例如两个核

酸或多肽序列的同一性百分比的计算可出于最佳比较目的通过比对两个序列来进行(例如,可在第一和第二序列中的一者或两者中引入空位以实现最佳比对,并且出于比较目的可忽略不同一的序列)。在某些实施方案中,出于比较目的比对的序列的长度是参考序列的长度的至少30%、至少40%、至少50%、至少60%、至少70%、至少80%、至少90%、至少95%或基本上100%。然后比较相应核苷酸位置的核苷酸。当第一序列中的位置被与第二序列中的相应位置相同的残基(例如,核苷酸或氨基酸)占据时,则分子在所述位置处是同一的。两个序列之间的同一性百分比是将为了两个序列的最优比对而需要引入的空位的数目和每个空位隙的长度考虑在内,由所述序列共有的相同位置的数目的函数。两个序列之间的序列比较和同一性百分比的确定可使用数学算法来完成。例如,可使用Meyers和Miller的算法(CABIOS, 1989, 4:11-17)确定两个核苷酸序列之间的同一性百分比,所述算法已结合到ALIGN程序(2.0版)中。在一些示例性实施方案中,利用ALIGN程序进行的核酸序列比较使用PAM120权重残基表、12的空位长度罚分和4的空位罚分。可替代地,两个核苷酸序列之间的同一性百分比可使用GCG软件包中的GAP程序使用NWSgapdna.CMP矩阵确定。

[0091] 连接的:如本文所用,术语“连接的”,当关于两个或更多个部分使用时,是指所述部分彼此物理缔合或连接以形成足够稳定的分子结构,使得所述部分在形成连键的条件下且优选地在使用新的分子结构的条件,例如生理条件下保持缔合。在本公开的某些优选的实施方案中,连键是共价连键。在其他实施方案中,连键是非共价的。部分可直接或间接连接。当两个部分直接连接时,它们彼此共价键合或者足够紧密接近,使得两个部分之间的分子间力保持它们的缔合。当两个部分间接连接时,它们各自共价或非共价连接至第三部分,所述第三部分保持两个部分之间的缔合。通常,当两个部分被称为通过“接头”或“连接部分(linking moiety)”或“连接部分(linking portion)”连接时,两个连接部分之间的连键是间接的,并且通常连接的部分中的每一者共价键合至接头。接头可以是在合理的时间段内与待连接的两个部分在与所述部分的稳定性一致的条件下(所述部分可根据所述条件适当地受保护)并且以足够的量反应以产生合理的产率的任何合适的部分。

[0092] 局部施用:如本文所用,关于本文所述的补体抑制剂的递送的术语“局部施用”或“局部递送”是指不依赖于补体抑制剂通过血管系统转运至其预期靶组织或部位的递送。本文所述的补体抑制剂可直接递送至其预期靶组织或部位,或其附近,例如紧密靠近预期靶组织或部位。例如,补体抑制剂可通过注入或植入组合物或剂或通过注入或植入含有所述组合物或剂的装置来递送。在靶组织或部位附近局部施用后,本文所述的补体抑制剂或其一种或多种组分可扩散至预期靶组织或部位。应当理解,一旦局部递送了本文所述的补体抑制剂的一部分(通常仅是所施用剂量的一小部分)可进入血管系统并被转运至另一个位置,包括转运回至其预期靶组织或部位。如本文所用,关于本文所述的病毒载体的递送的术语“局部施用”或“局部递送”是指可依赖于病毒载体通过血管系统转运至其预期靶组织或部位的递送。

[0093] 药物组合物:如本文所用,术语“药物组合物”是指其中活性剂与一种或多种药学上可接受的载体一起配制的组合物。在一些实施方案中,活性剂是以适于在对相关群体施用显示达成预定治疗作用的统计显著概率的治疗方案中施用的单位给药量存在。在一些实施方案中,药物组合物可被特别配制来以固体或液体形式施用,所述形式包括适合于以下的那些:口服施用,例如灌服剂(水性或非水性溶液或悬浮液)、片剂(例如以经颊、舌下和

全身性吸收为目标的那些)、大丸剂、粉末、颗粒剂、用于向舌用药的糊剂;胃肠外施用,例如通过以例如无菌溶液或悬浮液、或持续释放制剂形式进行皮下、肌肉内、静脉内或硬膜外注射;局部施用,例如以霜剂、软膏剂或控制释放贴片或向皮肤、肺或口腔用药的喷雾剂形式;阴道内或直肠内,例如以子宫托、霜剂或泡沫形式;舌下;经眼;经皮;或经鼻、经肺以及向其它粘膜表面。

[0094] 受试者:如本文所用,术语“受试者”或“测试受试者”是指根据本公开,例如出于实验、诊断、防治和/或治疗目的向其施用提供的化合物或组合物的任何生物体。典型受试者包括动物(例如,哺乳动物,如小鼠、大鼠、兔、非人灵长类动物和人;昆虫;蠕虫;等)和植物。在一些实施方案中,受试者可患有和/或易患疾病、病症和/或疾患。

[0095] 基本上:如本文所用,术语“基本上”是指展现总体或接近总体范围或程度的目标特征或特性的定性情况。生物领域的普通技术人员将了解生物和化学现象很少(如果曾发生)达到完全和/或进行至完全或达成或避免绝对结果。因此,本文使用术语“基本上”来获得在许多生物现象和/或化学现象中固有的潜在完全性缺乏。

[0096] 患有:“患有”疾病、病症和/或疾患的个体或受试者已被诊断为患有和/或表现出疾病、病症和/或疾患的一种或多种症状。

[0097] 全身性:如本文所用,关于补体组分的术语“全身性”是指由肝脏肝细胞合成并进入血流、或由循环巨噬细胞或单核细胞或其他细胞合成并分泌到血流中的补体蛋白。

[0098] 全身性补体激活:如本文所用,术语“全身性补体激活”是发生在血液、血浆或血清中的补体激活和/或涉及全身许多部位的全身性补体蛋白的激活,从而影响许多身体组织、系统或器官。

[0099] 全身性施用:如本文所用,术语“全身性施用”和类似术语在本文中与它们在本领域中的用法一致,是指施用剂,使得所述剂以显著量广泛分布在体内并在血液中具有生物学作用(例如其所需作用),和/或通过血管系统到达其所需的作用位点。典型的全身性施用途径包括通过(i)将剂直接引入血管系统,或(ii)皮下、口服、肺部或肌肉内施用,其中剂被吸收、进入血管系统并通过血液被携带至一个或多个所需的作用部位。

[0100] 治疗剂:如本文所用,短语“治疗剂”是指当施用于受试者时具有治疗作用和/或引发所需生物和/或药理学作用的任何剂。在一些实施方案中,治疗剂可以是当施用于受试者时可防止不希望的副作用,如对本文所述的病毒载体的免疫应答的剂。在一些实施方案中,治疗剂是可用于减轻、改善、缓和、抑制、预防疾病、病症和/或疾患、延迟其发作、减轻其严重性和/或降低其一种或多种症状或特征的发生的任何物质。

[0101] 治疗有效量:如本文所用,术语“治疗有效量”是指物质(例如,治疗剂、组合物和/或制剂)在作为治疗方案的一部分施用时引发所需生物应答的量。在一些实施方案中,物质的治疗有效量是当施用于患有或易患疾病、病症和/或疾患的受试者时足以治疗、诊断、预防所述疾病、病症和/或疾患和/或延迟其发作的量。如本领域普通技术人员将了解,物质的有效量可视诸如所需的生物终点、待递送的物质、靶细胞或组织等的因素而变化。例如,制剂中的化合物的用以治疗疾病、病症和/或疾患的有效量是减轻、改善、缓和、抑制、预防所述疾病、病症和/或疾患、延迟其发作、减轻其严重性和/或降低其一种或多种症状或病征发生的量。在一些实施方案中,治疗有效量以单个剂量施用;在一些实施方案中,递送治疗有效量需要多个单位剂量。

[0102] 治疗:如本文所用,术语“治疗”是指提供治疗,即提供受试者的任何类型的医学或外科管理。可提供治疗以逆转、减轻、抑制疾病、病症或疾患的进展,预防或降低疾病、病症或疾患的可能性,或逆转、减轻、抑制或预防疾病、病症或疾患的一种或多种症状或表现的进展,预防或降低疾病、病症或疾患的一种或多种症状或表现的可能性。“预防”是指在至少一些个体中引起疾病、病症、疾患或其症状或表现在至少一段时间内不发生。治疗可包括在一种或多种症状或表现指示补体介导的疾患(例如PNH)的发展后向受试者施用剂,例如,以逆转、减轻所述疾患、降低所述疾患的严重性和/或抑制或预防所述疾患的进展,和/或逆转、减轻所述疾患的一种或多种症状或表现、降低所述疾患的一种或多种症状或表现的严重性和/或抑制所述疾患的一种或多种症状或表现。本公开的组合物可预防性地施用,即在疾患的任何症状或表现发展之前施用。通常,在这种情况下,受试者将处于发展所述疾患的风险中。

具体实施方式

[0103] 本公开提供了使用本文所述的康普他汀(compstatin)类似物治疗阵发性睡眠性血红蛋白尿症(PNH)的方法。PNH是一种获得性、罕见、克隆性、非恶性血液病,其特征是补体介导的红细胞(RBC)溶血伴或不伴血红蛋白尿、血栓性发作的易感性增加和/或某种程度的骨髓功能障碍。PNH的发作通常是隐匿的。尽管有自发缓解的报告,但所述疾病的病程通常是慢性进行性的。

[0104] 多年来已经知道,PNH是由补体介导的红细胞克隆的裂解引起的,所述红细胞克隆在其表面上缺乏功能性CD55和CD59来保护它们免受这一过程的影响。因此,这些红细胞对膜攻击复合物(MAC)特别敏感,并且已显示在补体激活存在下容易裂解。

[0105] 依库珠单抗是抑制MAC的形成的单克隆抗C5抗体,并且依库珠单抗药物(Soliris®)已被批准用于治疗PNH。然而,抑制MAC形成似乎不足以完全控制所述疾病,因为许多接受依库珠单抗治疗的PNH患者仍然患有贫血,只有大约13%的患者被归类为完全反应者,即实现输血独立和正常血红蛋白(Hb)水平。例如,在一项研究中,大多数患者(53%)被归类为部分反应者,输血需求减少和乳酸脱氢酶(LDH)减少;并且33%的患者是应答较差者,输血需求不变且症状持续存在(DeZern等人, Eur J Haematol. 90(1):16-24(2013))。

[0106] 最近的研究表明,在接受依库珠单抗治疗的患者中观察到C3片段对PNH红细胞的显著调理作用。这种调理作用被认为导致脾脏和肝脏除去红细胞,从而导致血管外溶血。血管外溶血在一部分依库珠单抗治疗的PNH患者中可能严重,并且被认为是大多数患者中缺乏完全依库珠单抗应答的主要促成因素。

[0107] 不希望受理论束缚,血管外溶血(尽管依库珠单抗疗法仍持续需要RBC输注的参数之一)据信是由C3b调理作用而不是C5依赖性MAC介导的血管内容溶血介导的(Risitano等人, Blood 113:4094-4100(2009))。虽然依库珠单抗通过防止C5依赖性MAC介导的溶血有效地解决CD59缺乏症,但PNH细胞也缺乏CD55,这通常加速C3转化酶的解离,从而抑制C3片段的产生和随后的调理作用。因此,在依库珠单抗疗法的情况下,存活PNH RBC变得被C3b调理,从而通过肝脏和脾脏中携带补体受体的巨噬细胞通过血管外溶血靶向它们进行清除。

[0108] 使用⁵¹Cr标记的RBC在三名患者中观察到C3b介导的血管外溶血的证据,所述患者表现出对依库珠单抗的血液学应答欠佳以及大量C3 RBC结合。尽管这些受试者仍在接受依

库珠单抗且具有正常LDH水平,但他们展现显著降低的RBC半衰期(10、11和13天,正常范围为25-35天)以及脾脏和肝脏的图像上的过多计数(Risitano等人,Blood 113:4094-4100(2009))。相比之下,在未用依库珠单抗治疗的PNH患者中未观察到RBC的C3b调理作用,可能是因为这些患者中的RBC被MAC迅速裂解(Risitano等人,Blood 113:4094-4100(2009))。尽管C5抑制对许多PNH患者的生活产生了巨大的积极影响,但抗C5疗法也导致出现尽管持续使用依库珠单抗疗法仍具有持续性血管外溶血和RBC输注需求(这似乎至少部分地由RBC的C3b调理作用引起)的PNH患者亚群。

[0109] I. 补体系统

[0110] 补体是先天免疫系统的分支,在防御身体抵抗感染因子方面发挥重要作用。补体系统包含多于30种血清和细胞蛋白,所述血清和细胞蛋白参与三种主要途径,称为经典途径、替代途径和凝集素途径。经典途径通常由抗原和IgM或IgG抗体复合物与C1的结合触发(尽管某些其他激活因子也可起始所述途径)。激活的C1裂解C4和C2以产生C4a和C4b以及C2a和C2b。C4b和C2a结合而形成C3转化酶,其裂解C3而形成C3a和C3b。C3b与C3转化酶的结合产生C5转化酶,所述C5转化酶将C5裂解成C5a和C5b。C3a、C4a和C5a是过敏毒素并且在急性炎症性应答中介导多种反应。C3a和C5a也是吸引免疫系统细胞(如嗜中性粒细胞)的趋化因子。应当理解,名称“C2a”和“C2b”随后在科学文献中被颠倒。

[0111] 替代途径由例如微生物表面和各种复杂多糖起始并在微生物表面和各种复杂多糖处扩增。在此途径中,以低水平自发发生的C3水解为C3(H₂O)导致因子B结合,所述因子B被因子D裂解,从而产生液相C3转化酶,所述C3转化酶通过将C3裂解为C3a和C3b而激活补体。C3b与诸如细胞表面的靶标结合并与因子B形成复合物,所述复合物随后被因子D裂解,从而产生C3转化酶。表面结合的C3转化酶裂解并激活额外的C3分子,从而导致紧密靠近激活位点的快速C3b沉积,并导致形成额外的C3转化酶,所述C3转化酶进而产生额外的C3b。此过程导致C3裂解和C3转化酶形成的循环,其使应答放大。C3的裂解和另一个C3b分子与C3转化酶的结合产生C5转化酶。此途径的C3和C5转化酶受细胞分子CR1、DAF、MCP、CD59和fH调控。这些蛋白质的作用方式涉及衰变加速活性(即解离转化酶的能力)、在因子I降解C3b或C4b中充当辅助因子的能力,或两者。通常,细胞表面上补体调控蛋白的存在阻止其上发生显著补体激活。

[0112] 两种途径中产生的C5转化酶裂解C5以产生C5a和C5b。C5b然后结合至C6、C7和C8而形成C5b-8,所述C5b-8催化C9聚合而形成C5b-9膜攻击复合物(MAC)。所述MAC将自身插入靶细胞膜中并导致细胞裂解。细胞膜上的少量MAC可具有除细胞死亡外的多种后果。

[0113] 凝集素补体途径由甘露糖结合凝集素(MBL)和MBL相关丝氨酸蛋白酶(MASP)与碳水化合物的结合起始。MBL-1基因(在人中称为LMAN-1)编码位于内质网与高尔基体之间的中间区域中的I型整合膜蛋白。MBL-2基因编码血清中发现的可溶性甘露糖结合蛋白。在人凝集素途径中,MASP-1和MASP-2参与C4和C2的蛋白水解,从而产生上述C3转化酶。更多细节在例如Kuby Immunology,第6版,2006;Paul,W.E.,Fundamental Immunology,Lippincott Williams&Wilkins;第6版,2008;以及Walport MJ.,Complement.First of two parts.N Engl J Med.,344(14):1058-66,2001。

[0114] 补体活性由称为补体控制蛋白(CCP)或补体激活调控因子(RCA)蛋白的各种哺乳动物蛋白调控(美国专利号6,897,290)。这些蛋白质关于配体特异性和补体抑制机制不同。

它们可加速转化酶的正常衰变和/或充当因子I的辅因子,以将C3b和/或C4b酶促裂解成更小的片段。CCP的特征在于存在多个(通常4-56个)长度为约50-70个氨基酸的称为短共有重复序列(SCR)、补体控制蛋白(CCP)模块或SUSHI结构域的同源基序,所述同源基序含有保守基序,所述保守基序包含四个二硫键键合的半胱氨酸(两个二硫键)、脯氨酸、色氨酸和许多疏水性残基。CCP家族包括1型补体受体(CR1;C3b:C4b受体)、2型补体受体(CR2)、膜辅因子蛋白(MCP;CD46)、衰变加速因子(DAF,也称为CD55)、补体因子H(fH)和C4b结合蛋白(C4bp)。CD59是与CCP在结构上无关的膜结合补体调控蛋白。补体调控蛋白通常用于限制可能以其他方式在哺乳动物(例如人宿主)的细胞和组织上发生的补体激活。因此,“自身”细胞通常被保护免受将以其他方式继而发生的有害影响,所述有害影响是在这些细胞上进行补体激活。补体调控蛋白中的缺乏或缺陷参与多种补体介导的疾病的发病机制。

[0115] II. 康普他汀类似物

[0116] 本公开的方法包括使用康普他汀类似物治疗PNH。康普他汀是结合至C3并抑制补体激活的环状肽。美国专利号6,319,897描述具有序列Ile-[Cys-Val-Val-Gln-Asp-Trp-Gly-His-His-Arg-Cys]-Thr (SEQ ID NO:1)的肽,在两个半胱氨酸之间具有由括号表示的二硫键。将理解的是,名称“康普他汀”在美国专利号6,319,897中没有使用,但随后在科学和专利文献中被采用(参见例如,Morikis等人,Protein Sci.,7(3):619-27,1998)来指与美国专利号6,319,897中公开的SEQ ID NO:2具有相同序列、但在C末端酰胺化的肽,如表1 (SEQ ID NO:8)所示。术语“康普他汀”在本文与此类用法一致地使用(即,是指SEQ ID NO:8)。已开发了具有比康普他汀更高的补体抑制活性的康普他汀类似物。参见例如,WO2004/026328 (PCT/US2003/029653);Morikis,D.,等人,Biochem Soc Trans.32(Pt 1):28-32,2004;Mallik,B.,等人,J.Med.Chem.,274-286,2005;Katragadda,M.,等人J.Med.Chem.,49:4616-4622,2006;WO2007062249 (PCT/US2006/045539);WO2007044668 (PCT/US2006/039397);WO/2009/046198 (PCT/US2008/078593);WO/2010/127336 (PCT/US2010/033345)以及下文的论述。

[0117] 如本文所用,术语“康普他汀类似物”包括康普他汀及其任何补体抑制类似物。术语“康普他汀类似物”涵盖康普他汀和其他基于康普他汀设计或鉴定的化合物,并且其补体抑制活性至少为康普他汀的50%,如例如使用本领域接受的任何补体激活测定或基本类似或等效的测定所测量。某些合适的测定在美国专利号6,319,897;WO2004/026328;Morikis,同上;Mallik,同上;Katragadda 2006,同上;WO2007062249 (PCT/US2006/045539);WO2007044668 (PCT/US2006/039397);WO/2009/046198 (PCT/US2008/078593);和/或WO/2010/127336 (PCT/US2010/033345)中进行了描述。所述测定可例如测量替代或经典途径介导的红细胞裂解或者是ELISA测定。在一些实施方案中,使用WO/2010/135717 (PCT/US2010/035871)中描述的测定。

[0118] 表1提供了可用于本公开的康普他汀类似物的非限制性列表。与亲本肽康普他汀相比,通过在指定位置(1-13)指示特定修饰,在左栏中以缩写形式提及类似物。与本领域的用法一致,如本文所用的“康普他汀”以及本文相对于康普他汀的活性所述的康普他汀类似物的活性是指在C末端酰胺化的康普他汀肽。除非另外指示,否则表1中的肽在C末端被酰胺化。粗体文本用于指示某些修改。相对于康普他汀的活性是基于其中描述的公开的数据和测定(WO2004/026328;WO2007044668;Mallik,2005;Katragadda,2006)。在某些实施方案

中,当用于本公开的治疗性组合物和方法中时,表1中列出的肽通过两个Cys残基之间的二硫键环化。用于使肽环化的替代方式也在本公开的范围內。

[0119] 表1

	肽	序列	SEQ ID NO:	相对于康普他汀的活性
	康普他汀	<i>H-ICVVQDWGHRCT-CONH₂</i>	8	*
[0120]	Ac-康普他汀	<i>Ac-ICVVQDWGHRCT-CONH₂</i>	9	3 倍
	Ac-V4Y/H9A	<i>Ac-ICVYQDWGAHRCT-CONH₂</i>	10	14 倍
	Ac-V4W/H9A -OH	<i>Ac-ICVWQDWGAHRCT-COOH</i>	11	27 倍
	Ac-V4W/H9A	<i>Ac-ICVWQDWGAHRCT-CONH₂</i>	12	45 倍

	Ac-V4W/H9A/T13dT-OH	<i>Ac-ICVWQDWGAHRCDT-COOH</i>	13	55 倍
	Ac-V4(2-Nal)/H9A	<i>Ac-ICV(2-Nal)QDWGAHRCT-CONH₂</i>	14	99 倍
	Ac V4(2-Nal)/H9A -OH	<i>Ac-ICV(2-Nal)QDWGAHRCT-COOH</i>	15	38 倍
	Ac V4(1-Nal)/H9A -OH	<i>Ac-ICV(1-Nal)QDWGAHRCT-COOH</i>	16	30 倍
	Ac-V42Igl/H9A	<i>Ac-ICV(2-Igl)QDWGAHRCT-CONH₂</i>	17	39 倍
	Ac-V42Igl/H9A -OH	<i>Ac-ICV(2-Igl)QDWGAHRCT-COOH</i>	18	37 倍
	Ac-V4Dht/H9A -OH	<i>Ac-ICVDhtQDWGAHRCT-COOH</i>	19	5 倍
	Ac-V4(Bpa)/H9A -OH	<i>Ac-ICV(Bpa)QDWGAHRCT-COOH</i>	20	49 倍
	Ac-V4(Bpa)/H9A	<i>Ac-ICV(Bpa)QDWGAHRCT-CONH₂</i>	21	86 倍
	Ac-V4(Bta)/H9A -OH	<i>Ac-ICV(Bta)QDWGAHRCT-COOH</i>	22	65 倍
	Ac-V4(Bta)/H9A	<i>Ac-ICV(Bta)QDWGAHRCT-CONH₂</i>	23	64 倍
	Ac-V4W/H9(2-Abu)	<i>Ac-ICVWQDWG(2-Abu)HRCT-CONH₂</i>	24	64 倍
	+G/V4W/H9A +AN-OH	<i>H-GICVWQDWGAHRCTAN-COOH</i>	25	38 倍
	Ac-V4(5fW)/H9A	<i>Ac-ICV(5fW)QDWGAHRCT-CONH₂</i>	26	31 倍
[0121]	Ac-V4(5-MeW)/H9A	<i>Ac-ICV(5-甲基-W)QDWGAHRCT-CONH₂</i>	27	67 倍
	Ac-V4(1-MeW)/H9A	<i>Ac-ICV(1-甲基-W)QDWGAHRCT-CONH₂</i>	28	264 倍
	Ac-V4W/W7(5fW)/H9A	<i>Ac-ICVWQD(5fW)GAHRCT-CONH₂</i>	29	121 倍
	Ac-V4(5fW)/W7(5fW)/H9A	<i>Ac-ICV(5fW)QD(5fW)GAHRCT-CONH₂</i>	30	NA
	Ac-V4(5-MeW)/W7(5fW)/H9A	<i>Ac-ICV(5-甲基-W)QD(5fW)GAHRCT-CONH₂</i>	31	NA
	Ac-V4(1MeW)/W7(5fW)/H9A	<i>Ac-ICV(1-甲基-W)QD(5fW)GAHRCT-CONH₂</i>	32	264 倍
	+G/V4(6fW)/W7(6fW)/H9A+N-OH	<i>H-GICV(6fW)QD(6fW)GAHRCTN-COOH</i>	33	126 倍
	Ac-V4(1-甲酰基-W)/H9A	<i>Ac-ICV(1-甲酰基-W)QDWGAHRCT-CONH₂</i>	34	264 倍
	Ac-V4(5-甲氧基-W)/H9A	<i>Ac-ICV(1-甲氧基-W)QDWGAHRCT-CONH₂</i>	35	76 倍
	G/V4(5f-W)/W7(5fW)/H9A+N-OH	<i>H-GICV(5fW)QD(5fW)GAHRCTN-COOH</i>	36	112 倍

[0122] NA=不可获得

[0123] 在本公开的组合物和方法的某些实施方案中, 康普他汀类似物具有选自序列9-36的序列。在一些实施方案中, 康普他汀类似物具有SEQ ID NO:28的序列。如本文所用, “L-氨基酸”是指通常存在于蛋白质中的任何天然存在的左旋 α -氨基酸或那些 α -氨基酸的烷基酯。术语“D-氨基酸”是指右旋 α -氨基酸。除非另有说明, 本文提及的所有氨基酸均是L-氨基酸。

[0124] 在一些实施方案中, 康普他汀类似物(例如, 本文公开的任何康普他汀类似物)的一个或多个氨基酸可以是N-烷基氨基酸(例如, N-甲基氨基酸)。例如, 但不限于, 肽的环状部分内的至少一个氨基酸、环状部分的N末端的至少一个氨基酸和/或环状部分的C末端的

至少一个氨基酸可以是N-烷基氨基酸,例如N-甲基氨基酸。在一些实施方案中,例如,康普他汀类似物例如在对应于康普他汀的位置8的位置和/或在对应于康普他汀的位置13的位置处包含N-甲基甘氨酸。在一些实施方案中,表1中的一种或多种康普他汀类似物例如在对应于康普他汀的位置8的位置和/或在对应于康普他汀的位置13的位置处含有至少一种N-甲基甘氨酸。在一些实施方案中,表1中的一种或多种康普他汀类似物例如在对应于康普他汀的位置13的位置处含有至少一种N-甲基异亮氨酸。例如,序列在表1中列出的肽或任何其他康普他汀类似物序列的C末端处或附近的Thr可被N-甲基Ile替代。如将理解的,在一些实施方案中,N-甲基化氨基酸包含位置8处的N-甲基Gly和位置13处的N-甲基Ile。

[0125] 康普他汀类似物可例如根据常规肽合成方法通过本领域已知的肽合成的各种合成方法通过氨基酸残基的缩合来制备,可通过使用本领域已知的方法在体外或在活细胞中从编码它们的适当核酸序列表达来制备。例如,可使用如Malik,同上;Katragadda,同上;W02004026328和/或W02007062249中所述的标准固相方法合成肽。可使用本领域已知的各种保护基团和方法来保护潜在反应性部分如氨基和羧基、反应性官能团等,且随后脱保护。参见,例如,“Protective Groups in Organic Synthesis”,第3版Greene,T.W.和Wuts,P.G.,编辑,John Wiley&Sons,New York:1999。可使用标准方法如反相HPLC纯化肽。如果需要,非对映异构肽的分离可使用已知方法如反相HPLC进行。如果需要,可以将制剂冻干,且随后溶解在合适的溶剂,例如水中。可使用碱如NaOH将所得溶液的pH调节至例如生理pH。如果需要,肽制剂可通过质谱来表征,例如以确认质量和/或二硫键形成。参见例如,Mallik,2005和Katragadda,2006。

[0126] 可通过添加分子如聚乙二醇(PEG)来修饰康普他汀类似物,以使化合物稳定、降低其免疫原性、增加其在体内的寿命、提高或降低其溶解度和/或增加其对降解的抗性。用于聚乙二醇化的方法是本领域众所周知的(Veronese,F.M.和Harris,Adv. Drug Deliv. Rev. 54,453-456,2002;Davis,F.F.,Adv. Drug Deliv. Rev. 54,457-458,2002);Hinds,K.D.和Kim,S.W. Adv. Drug Deliv. Rev. 54,505-530 (2002;Roberts,M.J.,Bentley,M.D.和Harris,J.M. Adv. Drug Deliv. Rev. 54,459-476;2002);Wang,Y.S.等人 Adv. Drug Deliv. Rev. 54,547-570,2002)。多种聚合物如PEG和经修饰的PEG(包括多肽可方便地连接至其的衍生PEG)在Nektar Advanced Pegylation 2005-2006产品目录,Nektar Therapeutics, San Carlos, CA中进行了描述,其还提供了适当缀合程序的详细信息。

[0127] 在一些实施方案中,SEQ ID NO:9-36中的任一个的康普他汀类似物在N末端、C末端或两者处延伸一个或多个氨基酸,其中所述氨基酸中的至少一个具有包含反应性官能团(如伯胺或仲胺、巯基、羧基(其可作为羧酸酯基团存在)、胍基、酚基、吡啶环、硫醚或咪唑环)的侧链,所述氨基酸促进与反应性官能团的缀合以将PEG连接至康普他汀类似物。在一些实施方案中,康普他汀类似物包含具有包含伯胺或仲胺(例如Lys残基)的侧链的氨基酸。例如,Lys残基或包含Lys残基的序列被添加在本文所述的康普他汀类似物(例如,包含SEQ ID NO:9-36中的任一个的康普他汀类似物)的N末端和/或C末端。

[0128] 在一些实施方案中,Lys残基通过刚性或柔性间隔区与康普他汀类似物的环状部分隔开。间隔区可例如包含取代或未取代的、饱和或不饱和的烷基链、低聚(乙二醇)链和/或其他部分,例如,如本文关于接头所描述。链的长度可以是例如介于2与20个碳原子之间。在其它实施方案中,间隔区是肽。肽间隔区的长度可以是例如介于1与20个氨基酸之间,例

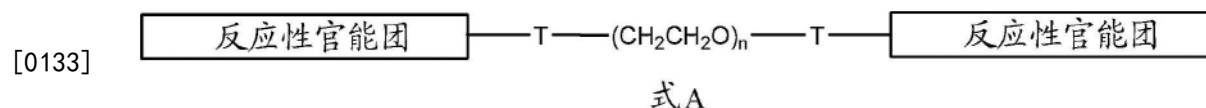
如长度介于4与20个氨基酸之间。例如,合适的间隔区可包含多个Gly残基、Ser残基或两者或由其组成。任选地,具有包含伯胺或仲胺的侧链的氨基酸和/或间隔区中的至少一个氨基酸是D-氨基酸。可使用多种聚合物主链或支架中的任一者。例如,聚合物主链或支架可以是聚酰胺、多糖、聚酯、聚丙烯酰胺、聚甲基丙烯酸酯、多肽、聚环氧乙烷或树状聚合物。合适的方法和聚合物主链描述于例如W098/46270 (PCT/US98/07171) 或W098/47002 (PCT/US98/06963) 中。在一些实施方案中,聚合物主链或支架包含多个反应性官能团,如羧酸、酸酐或琥珀酰亚胺基团。聚合物主链或支架与康普他汀类似物反应。在一些实施方案中,康普他汀类似物包含多个不同的反应性官能团中的任一者,如羧酸、酸酐或琥珀酰亚胺基团,所述反应性官能团与聚合物主链上的适当基团反应。可替代地,可彼此连接以形成聚合物主链或支架的单体单元首先与康普他汀类似物反应,并且所得单体聚合。在一些实施方案中,将短链预聚合、官能化,然后将不同组成的短链的混合物组装成更长的聚合物。

[0129] 在一些实施方案中,康普他汀类似物部分连接在线性PEG的每一端。可使用在链的每一端具有反应性官能团的双官能PEG,例如,如本文所述。在一些实施方案中,反应性官能团是相同的,而在一些实施方案中,不同的反应性官能团存在于每一端。

[0130] 一般而言并且对于本文描绘的化合物,聚乙二醇部分在重复单元右侧或重复单元左侧用氧原子绘制。在仅绘制一个取向的情况下,本公开涵盖给定化合物或属的聚乙二醇部分的两种取向(即, $(\text{CH}_2\text{CH}_2\text{O})_n$ 和 $(\text{OCH}_2\text{CH}_2)_n$),或在化合物或属含有多个聚乙二醇部分的情况下,本公开涵盖所有取向组合。

[0131] 在一些实施方案中,双官能线性PEG包含在其每一端包含反应性官能团的部分。反应性官能团可相同(同双官能)或不同(异双官能)。在一些实施方案中,双官能PEG的结构可以是对称的,其中相同部分用于将反应性官能团连接至 $(\text{CH}_2\text{CH}_2\text{O})_n$ 链的每一端的氧原子。在一些实施方案中,不同的部分用于将两个反应性官能团连接至分子的PEG部分。示例性双官能PEG的结构在下文描绘。出于说明性目的,描绘了其中反应性官能团包含NHS酯的式,但也可使用其它反应性官能团。

[0132] 在一些实施方案中,双官能线性PEG具有式A:



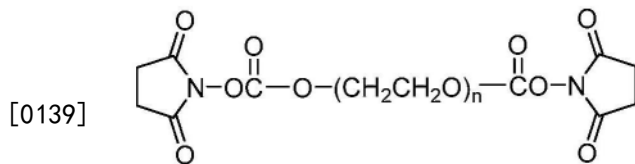
[0134] 其中每个T和“反应性官能团”独立地如下文所定义,并在本文的类和亚类中进行了描述,并且n如上文所定义并且在本文的类和亚类中进行了描述。

[0135] 每个T独立地是共价键或 C_{1-12} 直链或支链烃链,其中T的一个或多个碳单元任选地且独立地被 $-\text{O}-$ 、 $-\text{S}-$ 、 $-\text{N}(\text{R}^x)-$ 、 $-\text{C}(\text{O})-$ 、 $-\text{C}(\text{O})\text{O}-$ 、 $-\text{OC}(\text{O})-$ 、 $-\text{N}(\text{R}^x)\text{C}(\text{O})-$ 、 $-\text{C}(\text{O})\text{N}(\text{R}^x)-$ 、 $-\text{S}(\text{O})-$ 、 $-\text{S}(\text{O})_2-$ 、 $-\text{N}(\text{R}^x)\text{SO}_2-$ 或 $-\text{SO}_2\text{N}(\text{R}^x)-$ 替代;并且

[0136] 每个 R^x 独立地是氢或 C_{1-6} 脂肪族。

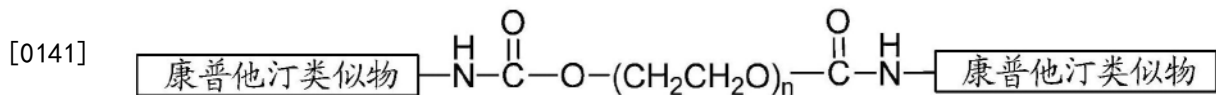
[0137] 反应性官能团具有结构 $-\text{COO}-\text{NHS}$ 。


[0138] 式A的示例性双官能PEG包括:



式I

[0140] 在一些实施方案中,康普他汀类似物上的官能团(例如,胺、羟基或硫醇基团)与如本文所述的具有“反应性官能团”的含PEG化合物反应,以产生此类缀合物。举例来说,式I可形成具有以下结构的康普他汀类似物缀合物:

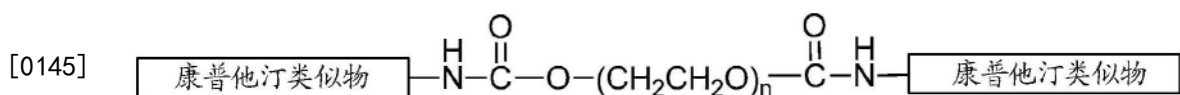


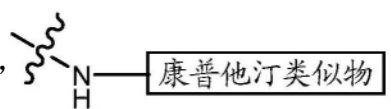
[0142] 其中,  表示胺基团在康普他汀类似物上的连接点。在

某些实施方案中,胺基团是赖氨酸侧链基团。

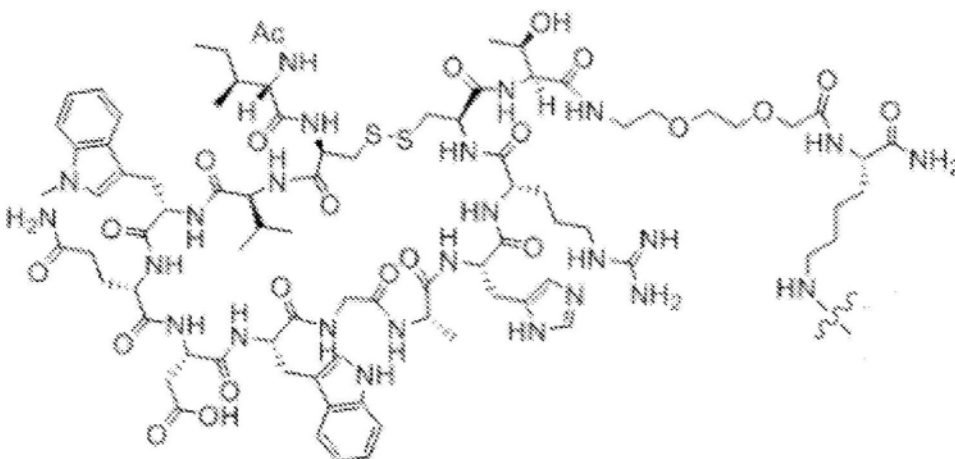
[0143] 在某些实施方案中,此类缀合物的PEG组分具有约5kD、约10kD、约15kD、约20kD、约30kD或约40kD的平均分子量。在某些实施方案中,此类缀合物的PEG组分具有约40kD的平均分子量。

[0144] 术语“双官能”或“双官能化”有时在本文中用于指包含与PEG连接的两个康普他汀类似物部分的化合物。此类化合物可用字母“BF”表示。在一些实施方案中,双官能化化合物是对称的。在一些实施方案中,PEG与双官能化化合物的每个康普他汀类似物部分之间的连键是相同的。在一些实施方案中,PEG与双官能化化合物的康普他汀类似物之间的每个连键均包含氨基甲酸酯。在一些实施方案中,PEG与双官能化化合物的康普他汀类似物之间的每个连键均包含氨基甲酸酯并且不包含酯。在一些实施方案中,双官能化化合物的每种康普他汀类似物通过氨基甲酸酯直接连接至PEG。在一些实施方案中,双官能化化合物的每种康普他汀类似物通过氨基甲酸酯直接连接至PEG,并且所述双官能化化合物具有以下结构:



[0146] 在本文所述的式和实施方案的一些实施方案中,  表示具有以下结构的康普他汀类似物中赖氨酸侧链基团的连接点:

[0147]



[0148] 其中符号“~”表示化学部分与分子或化学式的其余部分的连接点。

[0149] 在一些实施方案中,包含一个或多个反应性官能团的PEG可获自例如NOF America Corp.White Plains,NY或BOC Sciences 45-16Ramsey Road Shirley,NY 11967,USA等,或者可使用本领域已知的方法制备。

[0150] 在一些实施方案中,接头用于连接本文所述的康普他汀类似物和本文所述的PEG。用于连接康普他汀类似物和PEG的合适接头在上文以及本文的类和亚类中进行了广泛描述。在一些实施方案中,接头具有多个官能团,其中一个官能团与康普他汀类似物连接,并且另一个官能团与PEG部分连接。在一些实施方案中,接头是双官能化合物。在一些实施方案中,接头具有 $\text{NH}_2(\text{CH}_2\text{CH}_2\text{O})_n\text{CH}_2\text{C}(=\text{O})\text{OH}$ 的结构,其中n是1至1000。在一些实施方案中,接头是8-氨基-3,6-二氧杂辛酸(AEEAc)。在一些实施方案中,接头被激活以与聚合物部分或康普他汀类似物的官能团缀合。例如,在一些实施方案中,AEEAc的羧基在与赖氨酸基团的侧链的胺基团缀合之前被激活。

[0151] 在一些实施方案中,康普他汀类似物上的合适官能团(例如,胺、羟基、硫醇或羧基团)用于直接或通过接头与PEG部分缀合。在一些实施方案中,康普他汀类似物通过接头通过胺基团与PEG部分缀合。在一些实施方案中,胺基团是氨基酸残基的 α -氨基。在一些实施方案中,胺基团是赖氨酸侧链的胺基团。在一些实施方案中,康普他汀类似物通过具有 $\text{NH}_2(\text{CH}_2\text{CH}_2\text{O})_n\text{CH}_2\text{C}(=\text{O})\text{OH}$ 的结构接头通过赖氨酸侧链的氨基(ϵ -氨基)与PEG部分缀合,其中n是1至1000。在一些实施方案中,康普他汀类似物通过AEEAc接头通过赖氨酸侧链的氨基与PEG部分缀合。在一些实施方案中, $\text{NH}_2(\text{CH}_2\text{CH}_2\text{O})_n\text{CH}_2\text{C}(=\text{O})\text{OH}$ 接头在缀合后在康普他汀赖氨酸侧链上引入 $-\text{NH}(\text{CH}_2\text{CH}_2\text{O})_n\text{CH}_2\text{C}(=\text{O})-$ 部分。在一些实施方案中,AEEAc接头在缀合后在康普他汀赖氨酸侧链上引入 $-\text{NH}(\text{CH}_2\text{CH}_2\text{O})_2\text{CH}_2\text{C}(=\text{O})-$ 部分。

[0152] 在一些实施方案中,康普他汀类似物通过接头与PEG部分缀合,其中所述接头包含AEEAc部分和氨基酸残基。在一些实施方案中,康普他汀类似物通过接头与PEG部分缀合,其中所述接头包含AEEAc部分和赖氨酸残基。在一些实施方案中,康普他汀类似物的C末端连接至AEEAc的氨基,并且AEEAc的C末端连接至赖氨酸残基。在一些实施方案中,康普他汀类似物的C末端连接至AEEAc的氨基,并且AEEAc的C末端连接至赖氨酸残基的 α -氨基。在一些实施方案中,康普他汀类似物的C末端连接至AEEAc的氨基,AEEAc的C末端连接至赖氨酸残基的 α -氨基,并且PEG部分通过所述赖氨酸残基的 ϵ -氨基缀合。在一些实施方案中,对赖氨酸残基的C末端进行修饰。在一些实施方案中,赖氨酸残基的C末端通过酰胺化进行修饰。在

一些实施方案中,对康普他汀类似物的N末端进行修饰。在一些实施方案中,康普他汀类似物的N末端被乙酰化。

[0153] 在某些实施方案中,康普他汀类似物可表示为M-AEEAc-Lys-B₂,其中B₂是封闭部分,例如NH₂,M表示SEQ ID NO:9-36中的任一个,条件是SEQ ID NO:9-36中的任一个的C末端氨基酸通过肽键连接至AEEAc-Lys-B₂。单官能或多官能(例如,双官能)PEG的NHS部分与赖氨酸侧链的游离胺反应以产生单官能化(一个康普他汀类似物部分)或多官能化(多个康普他汀类似物部分)聚乙二醇化康普他汀类似物。在各种实施方案中,可使用包含含有反应性官能团的侧链的任何氨基酸来代替Lys(或除了Lys之外)。包含合适的反应性官能团的单官能或多官能PEG可以类似于NHS-酯激活的PEG与Lys的反应的方式与这种侧链反应。

[0154] 关于任何上述式和结构,应理解明确公开了其中康普他汀类似物组分包含本文所述的任何康普他汀类似物(例如SEQ ID NO:9-36的任何康普他汀类似物)的实施方案。例如,但不限于,康普他汀类似物可包含SEQ ID NO:28的氨基酸序列。其中康普他汀类似物组分包含SEQ ID NO:28的氨基酸序列的示例性聚乙二醇化康普他汀类似物描绘于图1A中。应当理解,如本文所述,在各种实施方案中,PEG部分可具有多种不同的分子量或平均分子量。在某些实施方案中,康普他汀类似物是培可他普兰(“APL-2”),具有图1A的化合物的结构,其中n是约800至约1100,并且PEG具有约40kD的平均分子量。培可他普兰也被称为聚(氧基-1,2-乙烷二基), α -氢- ω -羟基-,15,15'-二酯与N-乙酰基-L-异亮氨酰-L-半胱氨酰-L-缬氨酰-L-1-甲基-L-色氨酰-L-谷氨酰胺酰-L- α -天冬氨酰-L-色氨酰甘氨酰-L-丙氨酰-L-组氨酰-L-精氨酰-L-半胱氨酰-L-苏氨酰-2-[2-(2-氨基乙氧基)乙氧基]乙酰基-N⁶-羧基-L-赖氨酰胺环状(2-->12)-(二硫化物);或0,0'-双[(S²,S¹²-环{N-乙酰基-L-异亮氨酰-L-半胱氨酰-L-缬氨酰-L-1-甲基-L-色氨酰-L-谷氨酰胺酰-L- α -天冬氨酰-L-色氨酰甘氨酰-L-丙氨酰-L-组氨酰-L-精氨酰-L-半胱氨酰-L-苏氨酰-2-[2-(2-氨基乙氧基)乙氧基]乙酰基-L-赖氨酰胺})-N^{6,15}-羧基]聚乙二醇(n=800-1100)。另外的康普他汀类似物描述于例如WO 2012/155107和WO 2014/078731中。

[0155] III. 治疗方法

[0156] 在一些实施方案中,本文所述的康普他汀类似物(例如培可他普兰)用于治疗阵发性睡眠性血红蛋白尿症(PNH)。在一些实施方案中,本文所述的康普他汀类似物(例如,培可他普兰)施用于具有或患有PNH的受试者。在一些实施方案中,本文所述的康普他汀类似物(例如,培可他普兰)以约800mg至约1200mg、例如约1060mg至约1100mg、例如约1070mg至约1090mg、例如约1075mg至约1085mg、例如约1080mg(例如皮下)施用于受试者。在一些实施方案中,本文所述的康普他汀类似物(例如,培可他普兰)每周两次以约800mg至约1200mg、例如约1060mg至约1100mg、例如约1070mg至约1090mg、例如约1075mg至约1085mg、例如约1080mg剂量(例如皮下)施用于受试者。在一些实施方案中,本文所述的康普他汀类似物(例如,培可他普兰)每三天一次以约800mg至约1200mg、例如约1060mg至约1100mg、例如约1070mg至约1090mg、例如约1075mg至约1085mg、例如约1080mg的剂量(例如皮下)施用于受试者。在一些实施方案中,本文所述的康普他汀类似物(例如,培可他普兰)例如每周两次以约800mg至约1200mg、例如约1060mg至约1100mg、例如约1070mg至约1090mg、例如约1075mg至约1085mg、例如约1080mg的剂量(例如皮下)施用于受试者持续约4周、约8周、约12周、约16周、约20周、约24周、约28周、约32周、约36周、约40周、约44周、约48周、约52周、约1.2年、

1.4年、1.6年、1.8年、2年、3年、4年、5年或更长时间。在一些实施方案中，本文所述的康普他汀类似物（例如，培可他普兰）以约800mg至约1200mg、例如约1060mg至约1100mg、例如约1070mg至约1090mg、例如约1075mg至约1085mg、例如约1080mg的剂量例如每3天一次（例如皮下）施用于受试者持续约4周、约8周、约12周、约16周、约20周、约24周、约28周、约32周、约36周、约40周、约44周、约48周、约52周、约1.2年、1.4年、1.6年、1.8年、2年、3年、4年、5年或更长时间。在一些实施方案中，本文所述的康普他汀类似物（例如，培可他普兰）每周两次以约300mg至约750mg（例如，约400mg至约650mg，例如约500mg至约600mg，例如约540mg）的剂量（例如皮下）施用于儿科受试者（例如，12-17岁，体重约20-34kg）持续两个初始剂量，随后是每周两次约400mg至约850mg（例如约500mg至约750mg，例如约600mg至约700mg，例如约648mg）的剂量。在一些实施方案中，本文所述的康普他汀类似物（例如，培可他普兰）以约400mg至约850mg（例如，约500mg至约750mg，例如约600mg至约700mg，例如约648mg）的单个剂量（例如皮下）施用于儿科受试者（例如，12-17岁，体重约35-49kg），随后是每周两次约500mg至约1000mg（例如约600mg至约900mg，例如约700mg至约850mg，例如约810mg）的剂量。在一些实施方案中，本文所述的康普他汀类似物（例如，培可他普兰）每3天一次以约400mg至约850mg（例如约500mg至约750mg，例如约600mg至约700mg，例如约648mg）的剂量（例如皮下）施用于儿科受试者（例如，12-17岁，体重约20-34kg）。在一些实施方案中，本文所述的康普他汀类似物（例如，培可他普兰）每3天一次以约500mg至约1000mg（例如约600mg至约900mg，例如约700mg至约850mg，例如约810mg）的剂量（例如皮下）施用于儿科受试者（例如，12-17岁，体重约35-49kg）。在一些实施方案中，在受试者中实现了一种或多种PNH症状或参数的特定改善（例如，统计学上显著或临床上显著的改善），例如，实现了本文所述的一种或多种目标水平。

[0157] 在一些实施方案中，本文所述的康普他汀类似物（例如，培可他普兰）施用于具有或患有PNH的受试者群体。在一些实施方案中，本文所述的康普他汀类似物（例如，培可他普兰）以约800mg至约1200mg、例如约1060mg至约1100mg、例如约1070mg至约1090mg、例如约1075mg至约1085mg、例如约1080mg（例如皮下）施用于受试者群体。在一些实施方案中，本文所述的康普他汀类似物（例如，培可他普兰）每周两次以约800mg至约1200mg、例如约1060mg至约1100mg、例如约1070mg至约1090mg、例如约1075mg至约1085mg、例如约1080mg的剂量（例如皮下）施用于受试者群体。在一些实施方案中，本文所述的康普他汀类似物（例如，培可他普兰）每三天一次以约800mg至约1200mg、例如约1060mg至约1100mg、例如约1070mg至约1090mg、例如约1075mg至约1085mg、例如约1080mg的剂量（例如皮下）施用于受试者群体。在一些实施方案中，本文所述的康普他汀类似物（例如，培可他普兰）以约800mg至约1200mg、例如约1060mg至约1100mg、例如约1070mg至约1090mg、例如约1075mg至约1085mg、例如约1080mg的剂量例如每周两次（例如皮下）施用于受试者群体持续约4周、约8周、约12周、约16周、约20周、约24周、约28周、约32周、约36周、约40周、约44周、约48周、约52周、约1.2年、1.4年、1.6年、1.8年、2年、3年、4年、5年或更长时间。在一些实施方案中，本文所述的康普他汀类似物（例如，培可他普兰）以约800mg至约1200mg、例如约1060mg至约1100mg、例如约1070mg至约1090mg、例如约1075mg至约1085mg、例如约1080mg的剂量例如每3天一次（例如皮下）施用于受试者群体持续约4周、约8周、约12周、约16周、约20周、约24周、约28周、约32周、约36周、约40周、约44周、约48周、约52周、约1.2年、1.4年、1.6年、1.8年、2年、3年、4

年、5年或更长时间。在一些实施方案中,本文所述的康普他汀类似物(例如,培可他普兰)每周两次以约300mg至约750mg(例如,约400mg至约650mg,例如约500mg至约600mg,例如约540mg)的剂量(例如皮下)施用于儿科受试者群体(例如,12-17岁,体重约20-34kg)持续两个初始剂量,随后是每周两次约400mg至约850mg(例如约500mg至约750mg,例如约600mg至约700mg,例如约648mg)的剂量。在一些实施方案中,本文所述的康普他汀类似物(例如,培可他普兰)以约400mg至约850mg(例如,约500mg至约750mg,例如约600mg至约700mg,例如约648mg)的单个剂量(例如皮下)施用于儿科受试者群体(例如,12-17岁,体重约35-49kg),随后是每周两次约500mg至约1000mg(例如约600mg至约900mg,例如约700mg至约850mg,例如约810mg)的剂量。在一些实施方案中,本文所述的康普他汀类似物(例如,培可他普兰)每3天一次以约400mg至约850mg(例如约500mg至约750mg,例如约600mg至约700mg,例如约648mg)的剂量(例如皮下)施用于儿科受试者群体(例如,12-17岁,体重约20-34kg)。在一些实施方案中,本文所述的康普他汀类似物(例如,培可他普兰)每3天一次以约500mg至约1000mg(例如约600mg至约900mg,例如约700mg至约850mg,例如约810mg)的剂量(例如皮下)施用于儿科受试者群体(例如,12-17岁,体重约35-49kg)。在一些实施方案中,在受试者群体中实现了一种或多种PNH症状或参数的平均水平的特定改善(例如,统计学上显著或临床上显著的改善),例如受试者群体平均实现本文所述的一种或多种目标水平。

[0158] 例如,在一些实施方案中,将本文所述的康普他汀类似物(例如,培可他普兰)施用于受试者(或受试者群体)使所述受试者中的血红蛋白水平增加(或使所述受试者群体中的平均血红蛋白水平增加)至目标血红蛋白水平。在一些实施方案中,所述目标血红蛋白水平是相对于对照血红蛋白水平高至少约1g/dL,例如高至少约2g/dL,例如高至少2.1、2.2、2.3、2.4、2.5、2.6、2.7、2.8、2.9、3、3.1、3.2、3.3、3.4、3.5、3.6、3.7、3.8、3.9或4g/dL的血红蛋白水平。在一些实施方案中,目标血红蛋白水平是相对于对照血红蛋白水平高约1g/dL至约4g/dL、例如高约2g/dL至约3g/dL、例如高约2.4g/dL的血红蛋白水平。在一些实施方案中,目标血红蛋白水平是相对于对照血红蛋白水平高至少约20%、40%、60%、80%、100%或更多的血红蛋白水平。在一些实施方案中,对照血红蛋白水平是患有PNH且未接受康普他汀类似物的受试者(例如,接受C5抑制剂,例如依库珠单抗的受试者或受试者群体)中的血红蛋白水平(或患有PNH的受试者群体中的平均血红蛋白水平);在接受康普他汀类似物之前受试者中的血红蛋白水平(或受试者群体中的平均血红蛋白水平);或健康受试者中的血红蛋白水平范围的下限(例如,约12g/dL)。在一些实施方案中,健康受试者中的血红蛋白水平范围是性别特异性范围。在一些实施方案中,目标血红蛋白水平是约10g/dL至约15g/dL,例如约11g/dL、约12g/dL或约13g/dL。在一些实施方案中,目标血红蛋白水平是至少为正常Hb水平范围的下限,例如至少为所述受试者的性别特异性正常范围的下限的血红蛋白水平。在一些实施方案中,在约1、2、3、4、5、6、7、8、9、10个或更多个剂量后达到目标血红蛋白水平。在一些实施方案中,在治疗约1天、1周、2周、3周、4周、6周、8周或更长后达到目标血红蛋白水平。例如,在一些实施方案中,在用本文所述的补体抑制剂(例如,培可他普兰)治疗约2、约3或约4周后达到目标Hb水平。在一些实施方案中,目标血红蛋白水平在至少1个剂量的本文所述的康普他汀类似物(例如,培可他普兰)后维持约1天、1周、2周、3周、4周、6周、8周或更长时间。在一些实施方案中,例如,使用本文所述的给药方案(例如每周两次或每三天一次皮下施用约1080mg),在用本文所述的康普他汀类似物(例如,培可他普兰)开始

治疗后,目标Hb水平维持至少16周的时间段,其中受试者(或受试者群体)在所述时间段期间保持用康普他汀类似物治疗并且在所述时间段期间未用C5抑制剂治疗。可使用本领域已知的标准方法来评估血红蛋白水平。

[0159] 在一些实施方案中,将本文所述的康普他汀类似物(例如,培可他普兰)施用于受试者(或受试者群体)使受试者所需的输血次数减少(或使受试者群体所需的平均输血次数减少)至目标输血次数。在一些实施方案中,目标输血次数是在限定时间段内相对于对照输血次数至少1次(例如,至少2、3、4、5、6次或更多次)输血。在一些实施方案中,对照输血次数是施用于患有PNH且未接受本文所述的康普他汀类似物(例如培可他普兰)的受试者(例如,接受C5抑制剂,例如依库珠单抗的受试者或受试者群体)的输血次数(或施用于患有PNH的受试者群体的平均输血次数);或在接受本文所述的康普他汀类似物(例如,培可他普兰)之前施用于受试者的输血次数(或施用于受试者群体的平均输血次数)。在一些实施方案中,目标输血次数是在约4周、8周、12周、16周、20周、24周、32周、52周或更长时间内少于3次、2次或1次输血。在一些实施方案中,在治疗约1周、2周、3周、4周、6周、8周或更长时间后实现目标输血次数。在一些实施方案中,目标输血次数在至少1个剂量的本文所述的康普他汀类似物(例如,培可他普兰)后维持约1周、2周、3周、4周、6周、8周或更长时间。在一些实施方案中,例如,使用本文所述的给药方案(例如每周两次或每三天一次皮下施用约1080mg),在用本文所述的康普他汀类似物(例如,培可他普兰)开始治疗后,目标输血次数维持至少16周的时间段,其中受试者(或受试者群体)在所述时间段期间保持用康普他汀类似物治疗并且在所述时间段期间未用C5抑制剂治疗。

[0160] 在一些实施方案中,将本文所述的康普他汀类似物(例如,培可他普兰)施用于受试者(或受试者群体)使受试者所需的PRBC单位数量减少(或使受试者群体所需的平均PRBC单位数量减少)至例如目标PRBC单位数量。在一些实施方案中,目标PRBC单位数量是在限定时间段内相对于对照PRBC单位数量至少1个(例如,至少2、3、4、5、6个或更多个)PRBC单位。在一些实施方案中,对照PRBC单位数量是施用于患有PNH且未接受本文所述的康普他汀类似物(例如培可他普兰)的受试者(例如,接受C5抑制剂,例如依库珠单抗的受试者或受试者群体)的PRBC单位数量(或施用于患有PNH的受试者群体的平均PRBC单位数量);或在接受本文所述的康普他汀类似物(例如,培可他普兰)之前施用于受试者的PRBC单位数量(或施用于受试者群体的平均PRBC单位数量)。在一些实施方案中,目标PRBC单位数量是在约4周、8周、12周、16周、20周、24周或更长时间内少于3个、2个或1个PRBC单位。在一些实施方案中,在治疗约1天、1周、2周、3周、4周、6周、8周或更长时间后达到PRBC单位数量。在一些实施方案中,目标PRBC单位数量在至少1个剂量的本文所述的康普他汀类似物(例如,培可他普兰)后维持约1天、1周、2周、3周、4周、6周、8周、16周或更长时间。

[0161] 在一些实施方案中,将本文所述的康普他汀类似物(例如,培可他普兰)施用于受试者(或受试者群体)使受试者血液中的网织红细胞数量减少(或使受试者群体血液中的平均网织红细胞数量减少)至目标网织红细胞水平。在一些实施方案中,目标网织红细胞水平是相对于对照网织红细胞水平低至少约20%、40%、60%或80%的网织红细胞水平。在一些实施方案中,对照网织红细胞水平是患有PNH且未接受本文所述的康普他汀类似物(例如,培可他普兰)的受试者(例如,接受C5抑制剂,例如依库珠单抗的受试者或受试者群体)中的网织红细胞水平(或患有PNH的受试者群体中的平均网织红细胞水平);在接受本文所述的

康普他汀类似物(例如,培可他普兰)之前受试者中的网织红细胞水平(或受试者群体中的平均网织红细胞水平);或健康受试者中的网织红细胞水平范围的上限(例如,健康受试者中 $30-120 \times 10^9/L$ 的网织红细胞水平范围)。在一些实施方案中,健康受试者中的网织红细胞水平范围是性别特异性范围。在一些实施方案中,目标网织红细胞水平是约30至约 $100 \times 10^9/L$,例如约70、80或 $90 \times 10^9/L$ 。在一些实施方案中,在治疗约1天、1周、2周、3周、4周、6周、8周或更长一段时间后达到目标网织红细胞水平。在一些实施方案中,目标网织红细胞水平在至少1个剂量的本文所述的康普他汀类似物(例如,培可他普兰)后维持约1天、1周、2周、3周、4周、6周、8周、16周或更长时间。

[0162] 在一些实施方案中,将本文所述的康普他汀类似物(例如,培可他普兰)施用于受试者(或受试者群体)使受试者中的乳酸脱氢酶(LDH)水平降低(或使受试者群体中的平均LDH水平降低)至例如目标LDH水平。在一些实施方案中,目标LDH水平是相对于对照LDH水平低至少约20%、40%、60%或80%的LDH水平。在一些实施方案中,目标LDH水平是相对于对照LDH水平低至少约10、20、30、40、50、60、70、80、90或100U/L的LDH水平。在一些实施方案中,对照LDH水平是患有PNH且未接受本文所述的康普他汀类似物(例如,培可他普兰)的受试者(例如,接受C5抑制剂,例如依库珠单抗的受试者或受试者群体)中的LDH水平(或患有PNH的受试者群体中的平均LDH水平);在接受本文所述的康普他汀类似物(例如,培可他普兰)之前受试者中的LDH水平(或受试者群体中的平均LDH水平);或健康受试者中的LDH水平范围的上限(例如,健康受试者中约113-226U/L的LDH范围)。在一些实施方案中,健康受试者中的LDH水平范围是性别特异性范围。在一些实施方案中,目标LDH水平是约110至约225U/L,例如约120、140、160、180、200或220U/L。在一些实施方案中,在治疗约1天、1周、2周、3周、4周、6周、8周、16周或更长一段时间后达到目标LDH水平。在一些实施方案中,目标LDH水平在至少1个剂量的本文所述的康普他汀类似物(例如,培可他普兰)后维持约1天、1周、2周、3周、4周、6周、8周或更长时间。

[0163] 在一些实施方案中,向接受C5抑制剂,例如依库珠单抗的受试者(或受试者群体)施用本文所述的康普他汀类似物(例如,培可他普兰)将所述受试者中的LDH水平维持(或将所述受试者群体中的平均LDH水平维持)例如在目标LDH水平,例如,相对于用康普他汀类似物治疗之前的水平,所述受试者中的LDH水平变化不超过5%、10%或15%。

[0164] 在一些实施方案中,将本文所述的康普他汀类似物(例如,培可他普兰)施用于受试者(或受试者群体)使所述受试者中的间接(未缀合)胆红素水平降低(或使所述受试者群体中的平均间接胆红素水平降低)至例如目标间接胆红素水平。在一些实施方案中,目标间接胆红素水平是相对于对照间接胆红素水平低至少约20%、40%、60%或80%的间接胆红素水平。在一些实施方案中,对照间接胆红素水平是患有PNH且未接受本文所述的康普他汀类似物(例如,培可他普兰)的受试者(例如,接受C5抑制剂,例如依库珠单抗的受试者或受试者群体)中的间接胆红素水平(或患有PNH的受试者群体中的平均间接胆红素水平);在接受本文所述的康普他汀类似物(例如,培可他普兰)之前受试者中的间接胆红素水平(或受试者群体中的平均间接胆红素水平);或健康受试者中间接胆红素水平范围的上限。在一些实施方案中,健康受试者中的间接胆红素水平范围是性别特异性范围。在一些实施方案中,在治疗约1天、1周、2周、3周、4周、6周、8周或更长一段时间后达到目标间接胆红素水平。在一些实施方案中,目标间接胆红素水平在至少1个剂量的本文所述的康普他汀类似物(例如,培

可他普兰)后维持约1天、1周、2周、3周、4周、6周、8周、16周或更长时间。

[0165] 在一些实施方案中,将本文所述的康普他汀类似物(例如,培可他普兰)施用于受试者(或受试者群体)使所述受试者中的触珠蛋白水平增加(或使所述受试者群体中的平均触珠蛋白水平增加)至目标触珠蛋白水平。在一些实施方案中,目标触珠蛋白水平是相对于对照触珠蛋白水平高至少约20%、40%、60%、80%、100%或更多的触珠蛋白水平。在一些实施方案中,对照触珠蛋白水平是患有PNH且未接受康普他汀类似物的受试者(例如,接受C5抑制剂,例如依库珠单抗的受试者或受试者群体)中的触珠蛋白水平(或患有PNH的受试者群体中的平均触珠蛋白水平);在接受康普他汀类似物之前受试者中的触珠蛋白水平(或受试者群体中的平均触珠蛋白水平);或健康受试者中的触珠蛋白水平范围的下限。在一些实施方案中,健康受试者中的触珠蛋白水平范围是性别特异性范围。在一些实施方案中,在约1、2、3、4、5、6、7、8、9、10个或更多个剂量后达到目标触珠蛋白水平。在一些实施方案中,在治疗约1天、1周、2周、3周、4周、6周、8周或更长时间后达到目标触珠蛋白水平。在一些实施方案中,目标触珠蛋白水平在至少1个剂量的本文所述的康普他汀类似物(例如,培可他普兰)后维持约1天、1周、2周、3周、4周、6周、8周、16周或更长时间。可使用本领域已知的标准方法来评估触珠蛋白水平。

[0166] 在一些实施方案中,将本文所述的康普他汀类似物(例如,培可他普兰)施用于受试者(或受试者群体)使所述受试者中的疲劳水平降低(或使所述受试者群体中的平均疲劳水平降低)至目标疲劳水平。在一些实施方案中,使用FACIT-疲劳量表得分来评估疲劳水平。在一些实施方案中,所述目标疲劳水平是相对于对照FACIT-疲劳量表得分高至少5、10、15、20或更多分的FACIT疲劳量表得分。在一些实施方案中,对照FACIT-疲劳量表得分是患有PNH且未接受康普他汀类似物的受试者(例如,接受C5抑制剂,例如依库珠单抗的受试者或受试者群体)中的FACIT-疲劳量表得分(或受试者群体中的平均FACIT-疲劳量表得分);在接受康普他汀类似物之前受试者中的FACIT-疲劳量表得分(或受试者群体中的平均FACIT-疲劳得分);或健康受试者中的FACIT疲劳量表得分范围的下限。在一些实施方案中,健康受试者中的FACIT-疲劳量表得分范围是性别特异性范围。在一些实施方案中,目标FACIT-疲劳量表得分是约32、34、36、38、40、42、44、46或48。在一些实施方案中,在约1、2、3、4、5、6、7、8、9、10个或更多个剂量后达到目标FACIT-疲劳量表得分。在一些实施方案中,在治疗约1天、1周、2周、3周、4周、6周、8周或更长时间后达到目标FACIT-疲劳量表得分。在一些实施方案中,目标FACIT-疲劳量表得分在至少1个剂量的本文所述的康普他汀类似物(例如,培可他普兰)后维持约1天、1周、2周、3周、4周、6周、8周、16周或更长时间。

[0167] FACIT疲劳量表是由受试者自我施用的本领域公认的13项利开特式(Likert)量表工具。向受试者呈现13条陈述,并在其适用于过去7天时要求他们指示他们的回答。5种可能的回答是“一点也不”(0)、“有点”(1)、“稍微”(2)、“相当”(3)和“非常”(4)。13条陈述的总分具有0至52的范围。在计算总分之前,将一些回答颠倒过来,以确保更高的分数对应于更高的生活质量。

[0168] 在一些实施方案中,将本文所述的康普他汀类似物(例如,培可他普兰)施用于受试者(或受试者群体)使受试者中的生活质量的一种或多种量度增加(或使受试者群体中的生活质量的一种或多种量度的平均值增加)至目标水平。在一些实施方案中,使用线性模拟量表评估(LASA)得分和/或生活质量问卷(QLQ-C30)得分来评估生活质量。在一些实施方案

中,目标水平是相对于对照LASA得分和/或对照QLQ-C30得分高至少1、2、3、4、5、10、15、20、25、30、35、40、50或更多分的LASA得分和/或QLQ-C30得分。在一些实施方案中,对照LASA得分或对照QLQ-C30得分是来自患有PNH且未接受康普他汀类似物的受试者(例如,接受C5抑制剂,例如依库珠单抗的受试者或受试者群体)的LASA得分或QLQ-C30得分(或来自患有PNH的受试者群体的平均LASA得分或平均QLQ-C30得分);在接受康普他汀类似物之前来自受试者的LASA得分或QLQ-C30得分(或来自受试者群体的平均LASA得分或平均QLQ-C30得分);或健康受试者的LASA得分或QLQ-C30得分范围的下限。在一些实施方案中,健康受试者中的LASA或QLQ-C30得分范围是性别特异性范围。在一些实施方案中,在约1、2、3、4、5、6、7、8、9、10个或更多个剂量后达到目标LASA得分或QLQ-C30得分。在一些实施方案中,在治疗约1天、1周、2周、3周、4周、6周、8周、16周或更长时间内达到LASA得分或QLQ-C30得分。在一些实施方案中,目标LASA得分或QLQ-C30得分在至少1个剂量的本文所述的康普他汀类似物(例如,培可他普兰)后维持约1天、1周、2周、3周、4周、6周、8周、16周或更长时间。

[0169] 线性模拟量表评估(LASA)在本领域中是已知的并且由三个项目组成,要求受访者评价他们感知的功能水平。具体领域包括活动水平、进行日常活动的能力和总体QOL项目。EORTC QLQ-C30问卷(版本3.0)在本领域中是已知的并且由30个问题组成,包括多项目量表 and 单项目量度,以评估受试者的总体生活质量。问题由功能量表、症状量表和整体患者QOL/总体感知健康状况指定。来自EORTC的评分指南可用于计算患者的得分。

[0170] 在一些实施方案中,在施用本文所述的康普他汀类似物(例如,培可他普兰)之前和/或之后测量一种或多种前述参数。例如,本文所述的康普他汀类似物(例如,培可他普兰)每周两次或每3天一次施用持续约4周、约8周、约12周、约16周、约20周、约24周、约28周、约32周、约36周、约40周、约44周、约48周、约52周、约1.2年、1.4年、1.6年、1.8年、2年、3年、4年、5年或更长时间,并且在任何治疗之前和/或在约4周、约8周、约12周、约16周、约20周、约24周、约28周、约32周、约36周、约40周、约44周、约48周、约52周、约1.2年、1.4年、1.6年、1.8年、2年、3年、4年、5年或更长时间之后测量一个或多个前述参数。

[0171] 在一些实施方案中,用本文所述的康普他汀类似物(例如,培可他普兰)治疗已经或正在用依库珠单抗治疗并继续表现出溶血迹象(例如临床上显著的溶血,如引起贫血和/或需要输血)的受试者(或受试者群体)。在一些实施方案中,向已经或正在用依库珠单抗治疗并表现出小于约12g/dL,例如小于约11g/dL、例如小于约10.5g/dL、例如小于约10g/dL、例如小于约9g/dL、例如小于约8g/dL或更低的血红蛋白水平(或平均血红蛋白水平)的受试者(或受试者群体)施用本文所述的康普他汀类似物(例如,培可他普兰),例如以约800mg至约1200mg,例如约1060mg至约1100mg、例如约1070mg至约1090mg、例如约1075mg至约1085mg、例如约1080mg的剂量每周两次或每3天一次施用持续约4周、约8周、约12周、约16周、约20周、约24周、约28周、约32周、约36周、约40周、约44周、约48周、约52周、约1.2年、1.4年、1.6年、1.8年、2年、3年、4年、5年或更长时间。

[0172] 在一些实施方案中,受试者(或受试者群体)在所述受试者的(或所述群体的)第一剂量的培可他普兰之前的8周内具有至少 $50,000/\text{mm}^3$ 且小于 $100,000/\text{mm}^3$ 的血小板计数(或平均血小板计数)。在一些实施方案中,受试者(或受试者群体)在所述受试者的(或所述群体的)第一剂量的培可他普兰之前的8周内具有至少 $100,000/\text{mm}^3$ 的血小板计数(或平均血小板计数)。在一些实施方案中,受试者(或受试者群体)在所述受试者的(或所述群体的)第

一剂量的培可他普兰之前的12个月期间已经接受了1、2或3次输血(或平均1、2或3次输血)。在一些实施方案中,受试者(或受试者群体)在所述受试者的第一剂量的培可他普兰之前的12个月期间已经接受了至少4次输血(或平均至少4次输血)。

[0173] 在一些实施方案中,受试者(或受试者群体)在所述受试者的(或所述群体的)第一剂量的培可他普兰之前的6个月内已经用C5抑制剂(例如抗C5抗体,例如依库珠单抗)进行了治疗。在一些实施方案中,受试者(或受试者群体)在所述受试者的(或所述群体的)第一剂量的培可他普兰之前的12个月内已经用C5抑制剂(例如抗C5抗体,例如依库珠单抗)进行了治疗。在一些实施方案中,受试者(或受试者群体)在所述受试者的(或所述群体的)第一剂量的培可他普兰之前的12个月内已经用C5抑制剂(例如抗C5抗体,例如依库珠单抗)进行了治疗并且在所述12个月时段期间接受了1、2或3次输血(或接受了平均1、2或3次输血)。在一些实施方案中,受试者(或受试者群体)在所述受试者的(或所述群体的)第一剂量的培可他普兰之前的12个月内已经用C5抑制剂(例如抗C5抗体)进行了治疗并且在所述12个月时段期间接受了至少4次输血(或接受了平均至少4次输血)。在一些实施方案中,C5抑制剂被批准用于治疗PNH并且用C5抑制剂(例如抗C5抗体)治疗处于用于用C5抑制剂治疗PNH的批准或推荐的给药方案中。(在一些实施方案中,批准或推荐的给药方案在标签(包装插页)上,由负责监管处方药产品的政府机构(例如,美国食品与药品管理局或欧洲药品管理局)批准并且尤其含有药物的处方信息。)在一些实施方案中,用C5抑制剂(例如抗C5抗体)治疗处于给药方案中,从而导致与批准或推荐的用C5抑制剂治疗PNH的给药方案相比,随时间推移施用更大量的C5抑制剂。例如,C5抑制剂的给药方案可包括与批准或推荐的用于治疗PNH的给药方案相比,施用更高的维持剂量和/或使用更短的给药间隔来施用。例如,在一些实施方案中,受试者(或受试者群体)可能已经接受与批准或推荐的剂量相比高约25%(例如,约33%)与约50%之间的剂量。例如,在一些实施方案中,受试者(或受试者群体)一直每隔一周接受1200mg依库珠单抗。

[0174] 例如,用于治疗18岁及以上患者的PNH的依库珠单抗(商品名Soliris®)的批准的标准方案是前4周内每周一次600mg,1周后第5剂量900mg,然后此后每2周一次900mg,通过静脉内输注施用。在一些实施方案中,通过每周两次或每三天一次向患有PNH的受试者皮下施用约1080mg培可他普兰持续4周时间段来治疗所述受试者,在此期间所述受试者接受至少一个剂量的依库珠单抗。在一些实施方案中,在4周时间段后,每周两次或每三天一次向受试者皮下施用约1080mg培可他普兰,在此期间所述受试者不接受任何剂量的依库珠单抗。在一些实施方案中,在4周时间段后,受试者接受至少一个剂量的依库珠单抗。在一些实施方案中,通过向患有PNH的受试者施用培可他普兰给药方案来治疗所述受试者,所述给药方案包括:(i)每周两次或每三天一次向所述受试者皮下施用约1080mg培可他普兰持续4周培可他普兰时间段;(ii)在4周培可他普兰时间段后每周两次或每三天一次向所述受试者皮下施用约1080mg培可他普兰;其中在4周培可他普兰时间段之前或期间,所述受试者接受了或正在接受依库珠单抗给药方案,所述依库珠单抗给药方案包括(a)每周一次施用第一量(例如,600mg)的依库珠单抗持续4周;(b)一周后施用第二量(例如,900mg)的依库珠单抗;和(c)此后每两周一次施用第二量(例如900mg)的依库珠单抗;并且其中在4周培可他普兰时间段后,受试者不接受任何剂量的依库珠单抗。在一些实施方案中,在第一剂量的培可他普兰之前,受试者已经用依库珠单抗进行了治疗,例如每两周一次持续至少3个月。

[0175] 用于治疗18岁及以上患者的PNH的批准的雷夫利珠单抗(也称为雷夫利珠单抗-cwvz;商品名**ULTOMIRIS®**)标准方案包括通过静脉内输注施用的负载剂量,然后是维持剂量。剂量将基于患者的体重施用,如下表所示。在负载剂量施用后2周开始,以每8周一次的间隔开始维持剂量。给药计划在计划输注日的7天内允许偶尔变化(**ULTOMIRIS®**的第一维持剂量除外),但后续剂量应根据原计划施用:

体重范围 (kg)	负载剂量 (mg)	维持剂量 (mg)
大于或等于40至小于60	2,400	3,000
大于或等于60至小于100	2,700	3,300
大于或等于100	3,000	3,600

[0177] 在一些实施方案中,通过每周两次或每三天一次向患有PNH的受试者皮下施用约1080mg培可他普兰持续4周时间段来治疗所述受试者,在此期间所述受试者接受至少一个剂量的雷夫利珠单抗。在一些实施方案中,在4周时间段后,每周两次或每三天一次向受试者皮下施用约1080mg培可他普兰,在此期间所述受试者不接受任何剂量的雷夫利珠单抗。在一些实施方案中,在4周时间段后,受试者接受至少一个剂量的雷夫利珠单抗。在一些实施方案中,通过向患有PNH的受试者施用培可他普兰给药方案来治疗所述受试者,所述给药方案包括:(i)每周两次或每三天一次向所述受试者皮下施用约1080mg培可他普兰持续4周培可他普兰时间段;和(ii)在4周培可他普兰时间段后每周两次或每三天一次向所述受试者皮下施用约1080mg培可他普兰;其中在所述4周培可他普兰时间段之前或期间,所述受试者接受了或正在接受雷夫利珠单抗给药方案,所述雷夫利珠单抗给药方案包括(a)施用负载剂量的第一浓度的雷夫利珠单抗(例如,对于体重大于或等于40kg至小于60kg的受试者,2400mg;对于体重大于或等于60kg至小于100kg的受试者,2700mg;对于体重大于或等于100kg的受试者,3000mg);(b)从2周后开始,每8周一次施用维持剂量的第二浓度的雷夫利珠单抗(例如,对于体重大于或等于40kg至小于60kg的受试者,3000mg;对于体重大于或等于60kg至小于100kg的受试者,3300mg;对于体重大于或等于100kg的受试者,3600mg);并且其中在4周培可他普兰时间段之后,所述受试者不接受任何剂量的雷夫利珠单抗。在一些实施方案中,受试者在第一剂量的培可他普兰之前已经例如根据批准的给药方案接受雷夫利珠单抗持续至少3个月,并且在第一剂量的培可他普兰之后保持这种雷夫利珠单抗方案持续至少4周。在一些实施方案中,受试者在第一剂量的培可他普兰之前已经例如每周一次皮下接受雷夫利珠单抗持续至少3个月,并且在第一剂量的培可他普兰之后保持这种雷夫利珠单抗方案持续至少4周。

[0178] 在一些实施方案中,C5抑制剂具有介于6与8周之间的终末半衰期,并且在最后一个剂量的C5抑制剂之后的4周内施用第一剂量的培可他普兰。在一些实施方案中,C5抑制剂具有8周的批准或推荐的给药间隔,并且在最后一个剂量的C5抑制剂之后的4周内施用第一剂量的培可他普兰。

[0179] 在一些实施方案中,可监测受试者(或受试者群体)在施用培可他普兰后溶血的迹象。例如,可通过测量受试者的LDH水平(或受试者群体中的平均LDH水平)来监测受试者(或受试者群体)。在一些实施方案中,在第一剂量的培可他普兰之后可每周两次、每周一次或每隔一周监测受试者(或受试者群体)持续至少预定时间段,例如至少2周,例如介于2与12周之间,例如介于2与8周之间,例如介于2与6周之间,例如介于2与4周之间。在其中已经接

受用C5抑制剂治疗的受试者(或受试者群体)转变为用培可他普兰治疗的一些实施方案中,在最后一个剂量的C5抑制剂之后可每周两次、每周一次或每隔一周监测受试者(或受试者群体)持续至少预定时间段,例如至少2周,例如介于2与12周之间,例如介于2与8周之间,例如介于2与6周之间,例如介于2与4周之间。

[0180] 在一些实施方案中,如果受试者表现出至少2X ULN的测量LDH水平,则所述受试者可被鉴定为表现出溶血(例如,急性溶血)。在一些实施方案中,如果受试者另外表现出溶血的至少一种另外的体征或症状(例如,血红蛋白降低(例如,降低至少1g/dL或至少2g/dL,或Hb降低至10g/dL以下)、血红蛋白尿或疲劳增加(例如,FACIT增加至少3分)),则所述受试者可被鉴定为表现出溶血(例如,急性溶血)。在一些实施方案中,如果受试者在LDH升高 \geq 正常上限(ULN)的2倍的情况下表现出溶血的至少一种新的或恶化的症状或体征(例如,疲劳、血红蛋白尿、腹痛、吞咽困难、呼吸困难、贫血(例如,血红蛋白 <10 克(g)/分升(dL))、主要血管不良事件(包括血栓形成)或勃起功能障碍),则所述受试者可被鉴定为表现出溶血(例如,急性溶血)。在一些实施方案中,如果受试者在LDH低于预定水平,例如低于1.5X ULN一段时间(例如,至少4周、至少8周、至少12周)后表现出至少2X ULN的LDH,则所述受试者可被鉴定为表现出溶血(例如,急性溶血)。

[0181] 在一些实施方案中,如果受试者的LDH水平(或受试者群体的平均LDH水平)在选定时间后(例如,在受试者或受试者群体已经用每周两次约1080mg培可他普兰治疗2、3或4周后)保持在或超过指定水平(例如,2X ULN),则所述受试者的(或所述群体)的给药方案可改为每三天一次约1080mg培可他普兰。

[0182] 在一些实施方案中,在每周两次皮下接受约1080mg培可他普兰持续一段时间(例如,至少2、3、4、6、8、10、12周或更长时间)后,受试者或受试者群体表现出一种或多种溶血体征(例如,测量的LDH水平为至少2X ULN、血红蛋白减少、血红蛋白尿和/或疲劳),并且所述受试者或受试者群体被选择用于和/或施用修改的培可他普兰给药方案。

[0183] 在一些实施方案中,在每周两次皮下接受约1080mg培可他普兰的初始给药方案持续第一时间段(例如,至少2、3、4、6、8、10、12、16、20、24、36、42、48、52周或更长时间)后,受试者不表现出低于2X ULN(例如,低于1.5X ULN)的稳定和/或平均(例如,在所述第一时间段内)测量的LDH水平,并且修改的培可他普兰给药方案是每3天一次皮下1080mg培可他普兰持续第二时间段(例如,至少2、3、4、6、8、10、12、16、20、24、36、42、48、52周或更长时间)。

[0184] 在一些实施方案中,在每周两次皮下接受约1080mg培可他普兰的初始给药方案持续第一时间段(例如,至少2、3、4、6、8、10、12、16、20、24、36、42、48、52周或更长时间)后,在此期间受试者表现出低于2X ULN(例如,低于1.5X ULN)的稳定和/或平均(例如,在所述第一时间段内)测量的LDH水平,所述受试者表现出至少2X ULN的测量的LDH水平,并且修改的培可他普兰给药方案是(a)静脉内约1080mg培可他普兰的单个剂量,或(b)每24小时皮下约1080mg培可他普兰持续3个剂量。在一些实施方案中,受试者可接受一个或多个额外疗程的修改的给药方案(例如,与初始修改的给药方案相同或不同),间隔例如至少7、14或21天。在一些实施方案中,在接受修改的给药方案(或多个疗程的修改的给药方案)后,受试者不再接受修改的给药方案,但随后每周两次皮下接受约1080mg培可他普兰的初始给药方案。

[0185] 在一些实施方案中,在每周两次皮下接受约1080mg培可他普兰的初始给药方案持续第一时间段(例如,至少2、3、4、6、8、10、12、16、20、24、36、42、48、52周或更长时间)后,在

此期间受试者表现出低于2X ULN (例如, 低于1.5X ULN) 的稳定和/或平均 (例如, 在所述第一时间段内) 测量的LDH水平, 所述受试者表现出至少2X ULN的测量的LDH水平, 并且修改的培可他普兰给药方案是静脉内约1080mg培可他普兰的单个剂量, 随后每三天皮下约1080mg培可他普兰 (例如, 至少2、3、4、6、8、10、12、16、20、24、36、42、48、52周或更长时间)。在一些实施方案中, 在每三天皮下接受约1080mg培可他普兰持续至少2、3、4、6、8、10、12、16、20、24、36、42、48、52周或更长时间后, 受试者不再每三天皮下接受约1080mg培可他普兰, 但随后每周两次皮下接受约1080mg培可他普兰的初始给药方案。

[0186] 在一些实施方案中, 在每周两次皮下接受约1080mg培可他普兰的初始给药方案持续第一时间段 (例如, 至少2、3、4、6、8、10、12、16、20、24、36、42、48、52周或更长时间) 后, 在此期间受试者表现出低于2X ULN (例如, 低于1.5X ULN) 的稳定和/或平均 (例如, 在所述第一时间段内) 测量的LDH水平, 所述受试者表现出至少2X ULN的测量的LDH水平, 并且修改的培可他普兰给药方案是每24小时皮下约1080mg培可他普兰持续3个剂量, 随后每三天皮下约1080mg培可他普兰 (例如, 至少2、3、4、6、8、10、12、16、20、24、36、42、48、52周或更长时间)。在一些实施方案中, 在每三天皮下接受约1080mg培可他普兰持续至少2、3、4、6、8、10、12、16、20、24、36、42、48、52周或更长时间后, 受试者不再每三天皮下接受约1080mg培可他普兰, 但随后每周两次皮下接受约1080mg培可他普兰的初始给药方案。

[0187] 在一些实施方案中, 在每周两次皮下接受约1080mg培可他普兰持续一段时间 (例如, 2、3、4、6、8、10、12周或更长时间) 后, 受试者或受试者群体表现出一种或多种溶血体征 (例如, 测量的LDH水平为至少2X ULN、血红蛋白减少、血红蛋白尿和/或疲劳), 并且所述受试者或受试者群体被选择用于和/或施用静脉内约1080mg培可他普兰的单个剂量, 然后每三天皮下约1080mg培可他普兰。在一些实施方案中, 在每周两次皮下接受约1080mg培可他普兰持续一段时间 (例如, 2、3、4、6、8、10、12周或更长时间) 后, 受试者或受试者群体表现出一种或多种溶血体征 (例如, 测量的LDH水平为至少2X ULN、血红蛋白减少、血红蛋白尿和/或疲劳), 并且所述受试者或受试者群体被选择用于和/或施用每24小时皮下约1080mg培可他普兰持续3个剂量, 然后每三天皮下约1080mg培可他普兰。

[0188] 在一些实施方案中, 在每周两次皮下接受约1080mg培可他普兰持续一段时间 (例如, 至少2、3、4、6、8、10、12周或更长时间) 与C5抑制剂 (例如, 抗C5抗体, 例如依库珠单抗) 的组合后, 受试者或受试者群体表现出一种或多种溶血体征 (例如, 测量的LDH水平为至少2X ULN、血红蛋白减少、血红蛋白尿和/或疲劳), 并且所述受试者或受试者群体被选择用于和/或施用修改的培可他普兰给药方案。例如, 在一些实施方案中, 在每周两次皮下接受约1080mg培可他普兰持续一段时间 (例如, 2、3、4、6、8、10、12周或更长时间) 与C5抑制剂 (例如, 抗C5抗体, 例如依库珠单抗) 的组合后, 受试者或受试者群体表现出一种或多种溶血体征 (例如, 测量的LDH水平为至少2X ULN、血红蛋白减少、血红蛋白尿和/或疲劳), 并且所述受试者或受试者群体被选择用于和/或施用静脉内约1080mg培可他普兰的单个剂量, 然后每三天皮下约1080mg培可他普兰。在一些实施方案中, 在每周两次皮下接受约1080mg培可他普兰持续一段时间 (例如, 2、3、4、6、8、10、12周或更长时间) 与C5抑制剂 (例如, 抗C5抗体, 例如依库珠单抗) 的组合后, 受试者或受试者群体表现出一种或多种溶血体征 (例如, 测量的LDH水平为至少2X ULN、血红蛋白减少、血红蛋白尿和/或疲劳), 并且所述受试者或受试者群体被选择用于和/或施用每24小时皮下约1080mg培可他普兰持续3个剂量, 然后每三天

皮下约1080mg培可他普兰。

[0189] 在一些实施方案中,在每3天一次皮下接受约1080mg培可他普兰持续一段时间(例如,至少2、3、4、6、8、10、12周或更长时间)后,受试者或受试者群体表现出一种或多种溶血体征(例如,测量的LDH水平为至少2X ULN、血红蛋白减少、血红蛋白尿和/或疲劳),并且所述受试者或受试者群体被选择用于和/或施用修改的培可他普兰给药方案。

[0190] 在一些实施方案中,在每3天一次皮下接受约1080mg培可他普兰的初始给药方案持续第一时间段(例如,至少2、3、4、6、8、10、12、16、20、24、36、42、48、52周或更长时间)后,受试者不表现出低于2X ULN(例如,低于1.5X ULN)的稳定和/或平均(例如,在所述第一时间段内)测量的LDH水平,并且修改的培可他普兰给药方案是每周三次皮下1080mg培可他普兰持续第二时间段(例如,至少2、3、4、6、8、10、12、16、20、24、36、42、48、52周或更长时间)。

[0191] 在一些实施方案中,在每3天一次皮下接受约1080mg培可他普兰的初始给药方案持续第一时间段(例如,至少2、3、4、6、8、10、12、16、20、24、36、42、48、52周或更长时间)后,在此期间受试者表现出低于2X ULN(例如,低于1.5X ULN)的稳定和/或平均(例如,在所述第一时间段内)测量的LDH水平,所述受试者表现出至少2X ULN的测量的LDH水平,并且修改的培可他普兰给药方案是(a)静脉内约1080mg培可他普兰的单个剂量,或(b)每24小时皮下约1080mg培可他普兰持续3个剂量。在一些实施方案中,受试者可接受一个或多个额外疗程的修改的给药方案(例如,与初始修改的给药方案相同或不同),间隔例如至少7、14或21天。在一些实施方案中,在接受修改的给药方案(或多个疗程的修改的给药方案)后,受试者不再接受修改的给药方案,但随后每3天一次皮下接受约1080mg培可他普兰的初始给药方案。

[0192] 在一些实施方案中,在每3天一次皮下接受约1080mg培可他普兰的初始给药方案持续第一时间段(例如,至少2、3、4、6、8、10、12、16、20、24、36、42、48、52周或更长时间)后,在此期间受试者表现出低于2X ULN(例如,低于1.5X ULN)的稳定和/或平均(例如,在所述第一时间段内)测量的LDH水平,所述受试者表现出至少2X ULN的测量的LDH水平,并且修改的培可他普兰给药方案是静脉内约1080mg培可他普兰的单个剂量,随后每周三次皮下约1080mg培可他普兰(例如,至少2、3、4、6、8、10、12、16、20、24、36、42、48、52周或更长时间)。在一些实施方案中,在每周三次皮下接受约1080mg培可他普兰持续至少2、3、4、6、8、10、12、16、20、24、36、42、48、52周或更长时间后,受试者不再每周三次皮下接受约1080mg培可他普兰,但随后每3天一次皮下接受约1080mg培可他普兰的初始给药方案。

[0193] 在一些实施方案中,在每3天一次皮下接受约1080mg培可他普兰的初始给药方案持续第一时间段(例如,至少2、3、4、6、8、10、12、16、20、24、36、42、48、52周或更长时间)后,在此期间受试者表现出低于2X ULN(例如,低于1.5X ULN)的稳定和/或平均(例如,在所述第一时间段内)测量的LDH水平,所述受试者表现出至少2X ULN的测量的LDH水平,并且修改的培可他普兰给药方案是每24小时皮下约1080mg培可他普兰持续3个剂量,随后每周三次皮下约1080mg培可他普兰(例如,至少2、3、4、6、8、10、12、16、20、24、36、42、48、52周或更长时间)。在一些实施方案中,在每周三次皮下接受约1080mg培可他普兰持续至少2、3、4、6、8、10、12、16、20、24、36、42、48、52周或更长时间后,受试者不再每周三次皮下接受约1080mg培可他普兰,但随后每3天一次皮下接受约1080mg培可他普兰的初始给药方案。

[0194] 在一些实施方案中,在每3天一次皮下接受约1080mg培可他普兰持续一段时间(例如,2、3、4、6、8、10、12周或更长时间)后,受试者或受试者群体表现出一种或多种溶血体征

(例如,测量的LDH水平为至少2X ULN、血红蛋白减少、血红蛋白尿和/或疲劳),并且所述受试者或受试者群体被选择用于和/或施用静脉内约1080mg培可他普兰的单个剂量,然后每周三次皮下约1080mg培可他普兰。在一些实施方案中,在每3天一次皮下接受约1080mg培可他普兰持续一段时间(例如,2、3、4、6、8、10、12周或更长时间)后,受试者或受试者群体表现出一种或多种溶血体征(例如,测量的LDH水平为至少2X ULN、血红蛋白减少、血红蛋白尿和/或疲劳),并且所述受试者或受试者群体被选择用于和/或施用每24小时皮下约1080mg培可他普兰持续3个剂量,然后每周三次皮下约1080mg培可他普兰。

[0195] 在一些实施方案中,在每3天一次皮下接受约1080mg培可他普兰持续一段时间(例如,2、3、4、6、8、10、12周或更长时间)与C5抑制剂(例如,抗C5抗体,例如依库珠单抗)的组合后,受试者或受试者群体表现出一种或多种溶血体征(例如,测量的LDH水平为至少2X ULN、血红蛋白减少、血红蛋白尿和/或疲劳),并且所述受试者或受试者群体被选择用于和/或施用修改的培可他普兰给药方案。例如,在一些实施方案中,在每3天一次皮下接受约1080mg培可他普兰持续一段时间(例如,2、3、4、6、8、10、12周或更长时间)与C5抑制剂(例如,抗C5抗体,例如依库珠单抗)的组合后,受试者或受试者群体表现出一种或多种溶血体征(例如,测量的LDH水平为至少2X ULN、血红蛋白减少、血红蛋白尿和/或疲劳),并且所述受试者或受试者群体被选择用于和/或施用静脉内约1080mg培可他普兰的单个剂量,然后每周三次皮下约1080mg培可他普兰。在一些实施方案中,在每3天一次皮下接受约1080mg培可他普兰持续一段时间(例如,2、3、4、6、8、10、12周或更长时间)与C5抑制剂(例如,抗C5抗体,例如依库珠单抗)的组合后,受试者或受试者群体表现出一种或多种溶血体征(例如,测量的LDH水平为至少2X ULN、血红蛋白减少、血红蛋白尿和/或疲劳),并且所述受试者或受试者群体被选择用于和/或施用每24小时皮下约1080mg培可他普兰持续3个剂量,然后每周三次皮下约1080mg培可他普兰。

[0196] 在一些实施方案中,例如每周两次或每3天一次以约800mg至约1200mg,例如约1060mg至约1100mg、例如约1070mg至约1090mg、例如约1075mg至约1085mg、例如约1080mg的剂量向被诊断患有PNH并且先前已用依库珠单抗治疗的受试者(或受试者群体)施用本文所述的康普他汀类似物(例如,培可他普兰)持续约4周、约8周、约12周、约16周、约20周、约24周、约28周、约32周、约36周、约40周、约44周、约48周、约52周、约1.2年、1.4年、1.6年、1.8年、2年、3年、4年、5年或更长时间,并且在第一剂量的康普他汀类似物(例如,培可他普兰)后不施用依库珠单抗。在一些实施方案中,在用依库珠单抗治疗之后和在用康普他汀类似物(例如,培可他普兰)治疗之前,受试者表现出(或受试者群体表现出)小于约12g/dL,例如小于约11g/dL、例如小于约10.5g/dL、例如小于约10g/dL、例如小于约9g/dL、例如小于约8g/dL的血红蛋白水平(平均血红蛋白水平)。

[0197] 在一些实施方案中,例如每周两次或每3天一次以约800mg至约1200mg,例如约1060mg至约1100mg、例如约1070mg至约1090mg、例如约1075mg至约1085mg、例如约1080mg的剂量向被诊断患有PNH并且尚未用依库珠单抗治疗的受试者(或受试者群体)施用本文所述的康普他汀类似物(例如,培可他普兰)持续约4周、约8周、约12周、约16周、约20周、约24周、约28周、约32周、约36周、约40周、约44周、约48周、约52周、约1.2年、1.4年、1.6年、1.8年、2年、3年、4年、5年或更长时间。

[0198] 在一些实施方案中,受试者(或受试者群体)的年龄是18岁或更大(例如,大于18);

和/或受试者表现出(或受试者群体表现出)小于约12g/dL,例如小于约11g/dL、例如小于约10.5g/dL、例如小于约10g/dL、例如小于约9g/dL、例如小于约8g/dL的血红蛋白水平(平均血红蛋白水平);和/或受试者具有(或受试者群体具有)大于正常上限,例如大于100、110、120、130、140或150 $\times 10^9$ /L的绝对网织红细胞计数(平均绝对网织红细胞计数);和/或受试者表现出(或受试者群体表现出)大于约30,000/ mm^3 、大于约40,000/ mm^3 、大于约50,000/ mm^3 、大于约60,000/ mm^3 或大于约70,000/ mm^3 的血小板计数(平均血小板计数);和/或受试者表现出(或受试者群体表现出)大于约200/ mm^3 、大于约300/ mm^3 、大于约400/ mm^3 、大于约500/ mm^3 、大于约600/ mm^3 或大于约700/ mm^3 的绝对嗜中性粒细胞计数(平均绝对嗜中性粒细胞计数);和/或受试者具有(或受试者群体具有)小于约40 kg/m^2 、小于约37.5 kg/m^2 、小于约35 kg/m^2 、小于约32.5 kg/m^2 或小于约30 kg/m^2 的BMI(平均BMI);和/或受试者(或受试者群体)没有细菌感染;和/或受试者(或受试者群体)未正在接受铁、叶酸、维生素B12或EPO(尽管在一些实施方案中,受试者以稳定剂量接受这些中的一者);和/或受试者(或受试者群体)没有遗传性补体缺乏症或骨髓移植史;和/或受试者(或受试者群体)没有表现出显著心血管不稳定性或风险;和/或受试者(或受试者群体)没有怀孕或哺乳;并且受试者(或受试者群体)例如每周两次或每3天一次例如以约800mg至约1200mg、例如约1080mg的剂量(例如皮下)施用本文所述的康普他汀类似物(例如,培可他普兰)持续约4周、约8周、约12周、约16周、约20周、约24周、约28周、约32周、约36周、约40周、约44周、约48周、约52周、约1.2年、1.4年、1.6年、1.8年、2年、3年、4年、5年或更长时间。

[0199] 在一些实施方案中,患有PNH或有发展PNH风险的受试者(或受试者群体)的年龄低于18岁(例如,小于18岁(例如,12至17岁)),并且本文针对成人所述的给药方案可进行修改以对于18岁以下的受试者达到相似的培可他普兰给药水平。例如,在一些实施方案中,本文所述的康普他汀类似物(例如,培可他普兰)以约300mg至约750mg(例如,约400mg至约650mg,例如约500mg至约600mg,例如约540mg)的剂量每周两次(例如皮下)施用于儿科受试者(或儿科受试者群体)(例如,12-17岁,体重约20-34kg)持续两个初始剂量,随后是每周两次约400mg至约850mg(例如约500mg至约750mg,例如约600mg至约700mg,例如约648mg)的剂量。在一些实施方案中,本文所述的康普他汀类似物(例如,培可他普兰)以约400mg至约850mg(例如,约500mg至约750mg,例如约600mg至约700mg,例如约648mg)的单个剂量(例如皮下)施用于儿科受试者(或儿科受试者群体)(例如,12-17岁,体重约35-49kg),随后是每周两次约500mg至约1000mg(例如约600mg至约900mg,例如约700mg至约850mg,例如约810mg)的剂量。在一些实施方案中,本文所述的康普他汀类似物(例如,培可他普兰)以约400mg至约850mg(例如约500mg至约750mg,例如约600mg至约700mg,例如约648mg)的剂量每3天一次(例如皮下)施用于儿科受试者(或儿科受试者群体)(例如,12-17岁,体重约20-34kg)。在一些实施方案中,本文所述的康普他汀类似物(例如,培可他普兰)以约500mg至约1000mg(例如约600mg至约900mg,例如约700mg至约850mg,例如约810mg)的剂量每3天一次(例如皮下)施用于儿科受试者(或儿科受试者群体)(例如,12-17岁,体重约35-49kg)。

[0200] 在一些实施方案中,在用本文所述的康普他汀类似物(例如,培可他普兰)(例如,每周两次或每3天一次皮下约1080mg)治疗持续约4周、约8周、约12周、约16周、约20周、约24周、约28周、约32周、约36周、约40周、约44周、约48周、约52周、约1.2年、1.4年、1.6年、1.8年、2年、3年、4年、5年或更长时间后,将受试者的血红蛋白水平、输血次数、输注的PRBC单位

数量、血液中的网织红细胞数量、LDH水平、间接胆红素水平、触珠蛋白水平、疲劳水平、FACIT疲劳量表得分、LASA得分和/或QLQ-C30得分与本文所述的相应目标水平(例如,分别目标血红蛋白水平、目标输血次数、目标输注PRBC单位数量、血液中的目标网织红细胞数量、LDH目标水平、目标间接胆红素水平、目标触珠蛋白水平、目标疲劳水平、目标FACIT-疲劳量表得分、目标LASA得分和/或目标QLQ-C30得分)进行比较。在一些实施方案中,在比较之后,可做出关于治疗或施用的决定。例如,可做出治疗应该继续还是停止、剂量应该增加还是减少、给药方案应该改变的决定。在一些实施方案中,做出决定从一种疗法转换到另一种疗法,例如,从用抗C5剂(例如,抗C5抗体,例如依库珠单抗)治疗转换到本文所述的康普他汀类似物(例如,培可他普兰)。

[0201] 本文所述的方法可包括准备和/或提供报告,如电子、基于网络的或纸质形式的报告。所述报告可包括来自本文所述的方法的一个或多个输出,例如,受试者对本文所述的治疗的应答。在一些实施方案中,生成报告,如呈纸质或电子形式,所述报告标识受试者的本文所述的一个或多个终点(例如,血红蛋白水平、输血次数、输注的PRBC单位数量、血液中的网织红细胞数量、LDH水平、间接胆红素水平、触珠蛋白水平、疲劳水平、FACIT-疲劳量表得分、LASA得分和/或QLQ-C30得分),以及任选的推荐的疗程。在一些实施方案中,报告包括受试者的标识符。在一些实施方案中,报告呈基于网络的形式。

[0202] 在一些实施方案中,另外地或替代地,报告包括关于预后、抗性或潜在或建议的治疗选项的信息。报告可包括有关以下方面的信息:治疗选项的可能有效性、治疗选项的可接受性,或将治疗选项应用于受试者(例如,报告中标识的受试者)的可取性。例如,所述报告可包括关于向受试者施用本文所述的康普他汀类似物(例如,培可他普兰)和/或一种或多种C5抑制剂(例如,抗C5抗体,例如依库珠单抗)的信息或建议。所述报告可自执行本文所述方法之后的7、14、21、30或45天内被递送至例如本文所述的实体。

[0203] 在一些实施方案中,生成报告以记录使用本文所述的方法每次评估受试者的情况。可每隔一段时间(如每月、每两个月、每六个月或每年,或者更频繁或更不频繁地)重新评估受试者,以监测受试者对康普他汀类似物(例如,培可他普兰)和/或一种或多种C5抑制剂(例如,抗C5抗体,例如依库珠单抗)的应答性和/或一种或多种PNH症状(例如,本文所述的症状)的改善。在一些实施方案中,所述报告可至少记录受试者的治疗历史。

[0204] 在一些实施方案中,所述方法还包括向另一方提供报告。另一方可是例如受试者、护理人员、医师、肿瘤科医生、医院、诊所、第三方付款人、保险公司或政府机关。

[0205] IV. C5抑制剂

[0206] 在一些实施方案中,用本文所述的康普他汀类似物(例如,培可他普兰)治疗的受试者在用所述康普他汀类似物治疗之前已经接受了一种或多种C5抑制剂,接受一种或多种C5抑制剂与至少一个剂量的康普他汀类似物的组合,和/或在用康普他汀类似物的整个治疗期间继续接受一种或多种C5抑制剂。

[0207] C5抑制剂是已知的和/或可商购的。C5抑制剂的非限制性实例包括例如依库珠单抗、ALXN1210(雷夫利珠单抗)、SKY59(可伐利单抗(crovalimab))、LFG316、REGN3918、ABP959、RA101495、Coversin和ALNCC5(描述于例如Risitano等人,Frontiers Immunology 10:1157(2019)中)。另外的C5-靶向剂描述于例如美国专利号9,718,880和9,079,949;以及PCT公布W02004106369;W02010015608;W02013093762;W0/2014/160129;W02015134894;

WO2015191951;WO/2016/040589;WO/2016/044419;WO2016098356;WO2016117346;WO2016123371;WO/2016/201301;WO2017104779;WO2017105939;WO2017212375;WO2017212391;WO/2017/214518;WO2017/217524;WO2017218515;WO2018106859;WO2018143266;WO2018165062;WO2018183449;WO2019014360;WO2019023564;WO2019084438;WO2019112984;WO2019118556;和WO2020006266中。

[0208] 在一些实施方案中,C5抑制剂是抗C5抗体,例如抗C5单克隆抗体。在一些实施方案中,C5抑制剂是依库珠单抗或雷夫利珠单抗。在一些实施方案中,C5抑制剂是与依库珠单抗或雷夫利珠单抗结合至相同表位的抗体。在一些实施方案中,C5抑制剂是与依库珠单抗或雷夫利珠单抗竞争结合至C5的抗体。在一些实施方案中,C5抑制剂包含与依库珠单抗或雷夫利珠单抗或其抗原结合部分相同或基本相同的氨基酸序列。

[0209] 在一些实施方案中,本公开提供了例如根据本文所述的给药方案将受试者从用C5抑制剂(例如,抗C5单克隆抗体,例如依库珠单抗或雷夫利珠单抗)治疗转换为用培可他普兰治疗的方法。

[0210] V. 药物组合物

[0211] 本文所述的康普他汀类似物(例如,培可他普兰)可掺入药物组合物中。此类药物组合物尤其可用于体内或离体施用和递送至受试者。在一些实施方案中,药物组合物还含有药学上可接受的载体或赋形剂。此类赋形剂包括任何药物剂,例如本身不诱导对接受所述组合物的个体有害的免疫应答并且可在没有过度毒性的情况下施用的药物剂。如本文所用,术语“药学上可接受的”和“生理学上可接受的”是指生物学上可接受的制剂(气态、液态或固态)或其混合物,其适用于一种或多种施用途径、体内递送或接触。药学上可接受的赋形剂包括但不限于诸如水、盐水、甘油、糖以及乙醇的液体。其中还可包括药学上可接受的盐,例如,诸如盐酸盐、氢溴酸盐、磷酸盐、硫酸盐等的无机酸盐;以及诸如乙酸盐、丙酸盐、苯甲酸盐等的有机酸盐。另外,辅助物质,如湿润剂或乳化剂、pH缓冲物质等可存在于此类媒介物中。

[0212] 药物组合物可以盐的形式提供并且可与许多酸形成,所述酸包括但不限于盐酸、硫酸、乙酸、乳酸、酒石酸、苹果酸、琥珀酸等。盐往往比相应的游离碱形式更易溶于水或其他质子溶剂。在一些实施方案中,药物组合物可以是冻干粉末。

[0213] 药物组合物可包含与药物施用或体内接触或递送相容的溶剂(水性或非水性)、溶液(水性或非水性)、乳液(例如,水包油或油包水)、悬浮液、糖浆剂、酞剂、分散和悬浮介质、包衣、等渗剂和吸收促进剂或延迟剂。水性和非水性溶剂、溶液和悬浮液可包括悬浮剂和增稠剂。此类药学上可接受的载体包括片剂(包衣或未包衣)、胶囊(硬或软)、微珠、粉末、颗粒和晶体。补充活性化合物(例如防腐剂、抗菌剂、抗病毒剂和抗真菌剂)也可掺入组合物中。

[0214] 如本文所述或本领域技术人员已知的,可将药物组合物配制成与特定施用或递送途径相容。因此,药物组合物包含适合通过各种途径施用的载体、稀释剂或赋形剂。

[0215] 适用于肠胃外施用的组合物可包含活性化合物的水性和非水性溶液、悬浮液或乳液,所述制剂通常是无菌的并且可与预期接受者的血液等渗。非限制性说明性实例包括水、缓冲盐水、汉克斯氏溶液、林格氏溶液、右旋糖、果糖、乙醇、动物油、植物油或合成油。水性注射悬浮液可含有增加悬浮液粘度的物质,如羧甲基纤维素钠、山梨糖醇或葡聚糖。此外,

活性化合物的悬浮液可被制备为适当的油性注射悬浮液。合适的亲脂性溶剂或媒介物包括脂肪油(如芝麻油)或合成脂肪酸酯(如油酸乙酯或甘油三酸酯)或脂质体。任选地,悬浮液也可含有合适的稳定剂或增加溶解度以允许制备高浓度溶液的剂。

[0216] 可将助溶剂和佐剂添加到制剂中。助溶剂的非限制性实例含有羟基或其它极性基团,例如醇类,如异丙醇;二醇类,如丙二醇、聚乙二醇、聚丙二醇、乙二醇醚;甘油;聚氧乙烯醇和聚氧乙烯脂肪酸酯。佐剂包括例如表面活性剂,如大豆卵磷脂和油酸;脱水山梨糖醇酯,如脱水山梨醇三油酸酯;和聚乙烯吡咯烷酮。

[0217] 在制备药物组合物后,可将它们置于合适的容器中并针对治疗进行标记。这种标记可包括施用量、频率和方法。

[0218] 适用于本公开的组合物、方法和用途的药物组合物和递送系统是本领域已知的(参见,例如,Remington: The Science and Practice of Pharmacy, 第21版, Philadelphia, PA, Lippincott Williams & Wilkins, 2005)。

[0219] 本文所述的康普他汀类似物(例如,培可他普兰)可通过任何合适的途径施用。施用途径和/或模式可根据所需结果而变化。本公开的方法和用途包括全身性、区域性或局部性或通过任何途径(例如通过注射或输注)递送和施用。施用模式由从业者自行决定。药物组合物的体内递送通常可通过使用常规注射器注射来完成,尽管也可使用其它递送方法,如对流增强递送(参见例如,美国专利号5,720,720)。例如,组合物可皮下、表皮、硬膜外、脑内、皮内、鼻内、鞘内、眶内、粘膜内、腹膜内、静脉内、胸膜内、视网膜下、动脉内、舌下、肝内、通过门静脉和肌内递送。在一些实施方案中,施用是通过静脉内输注,例如中心或外周静脉内输注进行。其它施用模式包括口服和肺部施用、栓剂和透皮施加。临床医生可确定最佳施用途径。

[0220] 在一些实施方案中,如本文所述的组合物和例如包含本文所述的康普他汀类似物(例如,培可他普兰)的组合物是使用在一些实施方案中,在激活后以至少部分自动化的方式通过注射递送一定剂量的药物组合物的装置施用的。这种装置在本领域中被称为“笔”或“自动注射器”,并且这些术语在本文中可互换使用。一般而言,笔或自动注射器允许通过自动或手动插入的皮下针头或通过高速射流来注射包含在药筒、储库或注射器中的一定剂量的药物组合物。它可被设计用于单剂量或多剂量施用。

[0221] 在一些实施方案中,这种笔或自动注射器用于肌内和/或皮下注射。根据本公开,笔或其它自动注射器对于利用皮下注射的实施方案可能特别有用。笔通常是在自备式药筒或储库中含有(或可负载有)药物并且可连接针头的装置。

[0222] 在一些实施方案中,这种注射是通过使用笔(例如,可能已经预先负载了适当的剂量或体积的笔)来实现的。笔可以是耐用的(和可重复使用的)或一次性的。耐用的笔通常使用可更换的药筒,所述药筒当空的时候会被丢弃,并在笔中插入一个新的药筒。一次性笔通常在药筒或储库中预先填充有药物。当药筒或储库空时,可丢弃笔。药筒或储库可含有单剂量或多剂量。要使用笔,可将针头连接至笔上并插入皮肤中。通常,可按下按钮来施用剂量,尽管在一些实施方案中可使用其它激活方法。在一些实施方案中,自动注射器可包括弹簧负载的注射器,尽管本领域普通技术人员将理解多种技术可用于提供自动施用。在一些实施方案中,通过按下按钮或以其它方式激活装置,可自动插入针头,并且可递送药物。在一些实施方案中,自动注射器可被设计成自动地和/或准确地将针头插入皮下组织中的所需

深度。笔或自动注射器可包括诸如允许用户选择或调整剂量或注射深度的刻度盘的装置。

[0223] 在一些实施方案中,如本文所述的组合物,例如本文所述的康普他汀类似物(例如,培可他普兰)是使用包括双腔注射器的装置施用的。干燥药物(例如,冻干)包括在一个腔室中。第二腔室含有合适的药学上可接受的载体。为了使用所述装置,首先通过混合腔室的内容物来重构药物。这可以本领域已知的各种方式来实现。在一些实施方案中,推动柱塞导致腔室的内容物混合,例如,通过将载体转移到含有冻干药物的腔室中。

[0224] 因此,可提供包括如本文所述的组合物(例如本文所述的康普他汀类似物,例如培可他普兰)的多种药物递送装置,例如预填充注射器、双腔室注射器、耐用和/或一次性笔,以及适合于与笔一起使用的药筒。此类装置可含有一个或多个剂量(例如,本文所述的任何剂量中的一个或多个)。

[0225] 在某些实施方案中,可使用药物递送装置(有时简称为“递送装置”),例如皮下施用康普他汀类似物,所述药物递送装置包括将包含康普他汀类似物的液体组合物引入受试者体内的泵。如将理解的,泵可以通过机械作用移动流体的任何装置,这与常规手动致动的注射器(其特征在于施用药物的个体(例如,医疗保健提供者或自我施用药物的受试者)必须将柱塞直接压入装有药物的桶中才能进行注射)形成对比。应当理解,泵可以是电动的或机械的,例如,如本文所述。在一些方面,包括泵的递送装置可允许根据本文所述的给药方案方便地施用剂量。

[0226] 在某些实施方案中,递送装置是便携式的。便携式装置(也称为“移动式”装置)的重量可足够轻并且具有适当的尺寸,从而允许受试者在装置使用时自由地四处移动。在某些实施方案中,这种装置不需要连接至杆或电源插座。在一些实施方案中,便携式递送装置可连接至腰带或肩带上,或者佩戴在可连接至腰带或肩带上的外壳中,或者可放置在衣服的口袋中。

[0227] 本领域普通技术人员理解泵可以多种方式中的任一种操作并且可利用多种能源,例如一次性或可充电电池、交流电源(例如,通过建筑物中的墙壁插座)、压缩气体或储存在压缩弹簧或拉伸的可膨胀弹性腔室中的能量。其中流体被保持在可拉伸的球囊储库中并且来自球囊储库的弹性壁的压力驱动流体递送的装置可被称为“弹性体输注泵”。

[0228] 在一些实施方案中,递送装置包括泵和注射器,注射器含有待施用的液体并且与所述装置可移除地关联,以及驱动单元,所述驱动单元可由控制器电子控制,布置成使注射器的柱塞滑动,从而引起液体直接或通过柔性管通过刺穿构件如针或套管的输注,所述刺穿构件在皮肤下被引入受试者的身体中。例如,在一些实施方案中,泵可包括转动螺钉的马达,所述螺钉推动含有液体的注射器上的柱塞。柱塞的推动导致液体从注射器中排出并通过连接的刺穿构件引入受试者体内。示例性泵在例如美国专利号6,447,487;6,592,551;6,645,177;8,187,228;美国专利申请公布号20020123740、20030229311、20060184123、20070100281、20090123309、20150038906中进行了描述。Crono PID(NDC编号:8423.2000.02)、Crono S-PID30和Crono S-PID 50(NDC编号:8423.2000.04)(Canè s.r.l. Medical Technology (Rivoli, Italy)),以及T34™移动注射泵和T60™移动注射泵(CME Medical, Blackpool, UK)是可用于某些实施方案的示例性便携式注射器输注泵。

[0229] 在一些实施方案中,泵可以是电子可编程的或受控的。在一些实施方案中,泵不是电子可编程的或受控的。

[0230] 在一些实施方案中,泵使用电力作为动力源。在一些实施方案中,泵不使用电力作为动力源。例如,这种泵可使用压缩弹簧或压缩气体作为能量源。

[0231] 在一些实施方案中,泵是恒压泵,其施加恒压以压下含有待施用液体的注射器的筒。恒压泵的一个实例是Freedom60®输注系统(RMS Medical Products,Chester,NY)。在一些实施方案中,FreedomEdge®输注系统(RMS Medical Products)可与例如能够容纳多达20ml的注射器或能够容纳多达30ml的注射器一起使用。恒压装置的另一个实例是SCIg60注射泵(EMED Technologies,El Dorado Hills,CA)。在一些实施方案中,阀可控制液体的流速。在一些实施方案中,连接至注射器的管可控制液体的流速,例如,如美国专利申请号20150374911和/或20160256625中所描述。在一些实施方案中,可使用介于0.5ml/分钟与1ml/分钟之间的递送速率。

[0232] 在一些实施方案中,待施用的液体在施用之前容纳在加压室中。在一些实施方案中,液体在递送之前容纳在弹性、可膨胀的容器部分,如囊或球囊中。可膨胀容器部分可由相容的医用级丁基橡胶、硅酮或适合容纳液体的其它材料制成或包括相容的医用级丁基橡胶、硅酮或适合容纳液体的其它材料的内衬。容器部分在充满液体时膨胀(例如,用待施用的单位剂量的化合物),从而对液体施加压力。本领域的普通技术人员将认识到,容器部分可以各种方式填充。在一些实施方案中,可膨胀容器部分的填充可例如使用手动致动的注射器手动完成,或者可使用填充设备来执行。在装置连接至受试者的皮肤后,可以是弹簧负载的诸如针或套管的刺穿构件可自动地或在另外的激活之后(如通过按下按钮)从装置的外壳中出现并刺穿皮肤。随后,无论是自动地还是在额外的激活(如通过按下按钮)之后,压力迫使液体流出腔室或容器并通过针头或套管进入受试者的身体。示例性装置在美国专利申请公布号20130018326和/或20150217058中进行了描述。

[0233] 在一些实施方案中,递送装置是“身体上递送装置”,所述术语是指包括腔室或其它容器部分用于容纳待施用于受试者的液体的递送装置,其中所述装置可在连接时将液体直接递送至受试者的皮肤而无需单独的支撑或外部储库,并且通常允许受试者在递送过程中移动。用于容纳液体的腔室可包含在外壳中。通常,使用粘合剂将身体上递送装置固定至受试者的皮肤。装置被足够牢固地固定以使所述装置是自支撑的。装置可例如在外壳的外表面上设置有粘合剂层,以用于将装置直接固定至皮肤。粘合剂层可围绕装置的一部分,诸如针或套管的刺穿构件从所述部分突出,以便在被刺穿的皮肤周围提供密封。在一些实施方案中,可从Sensile Medical AG(Hagendorf,Switzerland)获得身体上递送装置。例如,可使用称为SenseInfuse、SensePatch或Senseflex的装置。在一些实施方案中,可从Enable Injections,Inc.(Cincinnati,OH)获得身体上递送装置。在一些实施方案中,包括用于排出液体的弹性、可膨胀容器部分如囊或球囊的装置是身体上递送装置。在一些实施方案中,装置(例如,身体上递送装置)被配置为使得刺穿构件(例如,针)在装置使用之前或期间对于用户是不可见的。在一些实施方案中,当液体递送完成或当装置从皮肤上移除时,刺穿构件(例如针)可缩回。应当理解,与本文所述的递送装置一起使用的刺穿构件(例如针)可具有任何合适的规格或内径,例如,如本文别处所述的这种规格或内径。

[0234] 在一些实施方案中,递送装置包括外壳,含有液体(例如,包含康普他汀类似物的液体)的小瓶、药筒或注射器可插入所述外壳中。液体在装置激活时施用。在一些实施方案中,液体在施用之前被转移至装置的腔室中。在一些实施方案中,递送装置是可重复使用

的,例如,在施用内容物后,它可被重新填充或供应有新的小瓶、药筒或注射器。

[0235] 在一些实施方案中,递送装置是单次使用装置,即,装置被设计为用于施用单剂量或用于单次施用期。例如,装置可被设计为固定至受试者的皮肤,激活以施用剂量,移除,然后再循环或丢弃,而不是用于施用一个或多个额外的剂量。

[0236] 在一些实施方案中,可使用允许将液体递送至两个或更多个部位的递送装置。在一些实施方案中,部位的数量介于1与5之间。在一些实施方案中,部位的数量大于5,例如,介于6与10之间。向两个或更多个部位递送可同时或顺序进行。装置可包括一对注射器,每个注射器被布置成连接至部位中的一个并且耦合至容纳所述装置的驱动系统的主体。示例性装置在W02011154928和美国专利申请公布号20120143133中进行了描述。在一些实施方案中,可使用多针输液器(multi-needle infusion set)。在一些实施方案中,多针输液器包括柔性管,所述柔性管在一端与容纳液体的腔室(所述术语与“储库”可互换使用)(例如注射器)连通,并且另一端分叉成在末端各自具有针的多个管。neria™多针输液器(Unomedical A/S,Osted,Denmark)是示例性的多针输液器。

[0237] 在一些实施方案中,递送装置可收集关于装置使用的数据。这种数据可包括,例如,使用装置的日期和时间、递送参数如施用体积、施用持续时间、施用过程中是否出现任何问题等。数据可存储在与装置物理相关联的计算机可读介质上和/或可将其传输至远程位置,例如远程服务器,在远程服务器数据可存储、分析或进一步传输以进行存储或分析。装置可包括一个或多个处理器、传感器、软件程序以及允许在所述装置与其它产品和系统之间交换数据的适当连接性。数据可通过射频识别(RFID)、条形码/QR码扫描、蜂窝、低功耗蓝牙(BTLE)、物理线路或它们的组合进行传输。数据可在任何合适的网络,例如因特网上传输。数据可在云中进行分析 and/或存储。在一些实施方案中,装置包括有源或无源RFID标签或芯片,以下称为“RFID标签”。RFID标签可含有标识装置的数据。RFID标签可以是有源标签或芯片,其用信号发送使用相关的信息,如装置的激活和/或剂量施用的完成。在一些实施方案中,从特定装置获取的数据可提供给一个或多个实体或个体,如受试者的医疗保健提供者或护理人员。此类实体或个体可另外地或替代地被自动通知特定事件的发生或未发生。例如,如果未在根据给药计划进行这种施用的当天施用剂量,或者如果根据给药计划在不应该施用的日期部署装置,则可能通知受试者的一个或多个医疗保健提供者或护理人员。一旦得到通知,实体或个体可采取适当的行动,如联系受试者。在一些实施方案中,如果未按计划施用剂量,则监测系统自动尝试联系受试者,例如通过电话或短信。

[0238] 在一些实施方案中,递送系统可包括递送装置和遥控装置。例如,远程控制装置可允许对递送装置进行编程和/或可用于激活递送装置以开始递送流体或使递送装置停止递送流体。

[0239] 在一些实施方案中,本公开考虑向受试者提供(例如,通过邮件或安排取货或其它常规递送方式)如本文所述的一组装置,所述装置一起提供足以持续预定时间段(例如,一周、两周、三周、四周等)的活性剂(例如,康普他汀类似物)供应。在一些实施方案中,这样的一组被定期发送至患者的住所(例如,每周、两周、三周、四周等),并且选择时机使得患者不会用完。在一些实施方案中,组合物(例如,包含康普他汀类似物)可包含在容器(例如,小瓶)中或任何本文提及的药物递送装置或包装中。在一些实施方案中,供应足以持续4与12周之间、12与26周之间或更长时间。

[0240] 阅读本公开的本领域技术人员将理解,根据本领域的标准实践,如本文所述的含有特定体积的容器可包括足以允许指定的特定体积(例如,单位剂量)从容器中取出以用于施用的额外体积。

[0241] 在特定实施方案中,本文所述的康普他汀类似物(例如,培可他普兰)被配制为5%右旋糖中的溶液、乙酸盐缓冲甘露醇中的溶液或乙酸盐缓冲山梨糖醇中的溶液以用于皮下施用,例如用于皮下自我施用。在一些实施方案中,本文所述的康普他汀类似物(例如,培可他普兰)以在带塞玻璃小瓶中供应的54mg/mL培可他普兰于乙酸盐缓冲山梨糖醇中的无菌溶液的形式提供。在一些实施方案中,本文所述的康普他汀类似物(例如,培可他普兰)以无菌、等渗、pH约5.0、弱缓冲的具有介于250与350mOsm/kg之间的克分子渗透压重量浓度的溶液形式提供。在一些实施方案中,本文所述的康普他汀类似物(例如,培可他普兰)是使用适合于约20mL的皮下输注的市售泵(例如本文所述的泵)施用的。

[0242] 本文中提及的所有公布、专利申请、专利和其它参考文献(包括GenBank登录号)以引用的方式整体并入。此外,所述材料、方法和实施例仅是说明性的而非意图具有限制性。除非另外定义,否则本文所用的所有技术和科学术语均具有与本发明所属领域的普通技术人员通常所理解的相同的含义。虽然本文描述了合适的方法和材料,然而与本文所述的方法和材料类似或等同的方法和材料可用于本发明的实践或测试中。

[0243] VI. 示例性治疗方案和功效评估

[0244] 在一些实施方案中,患有PNH的受试者用APL-2(“培可他普兰”)进行治疗。在一些实施方案中,培可他普兰是54mg/mL的培可他普兰于乙酸盐缓冲山梨糖醇中的无菌溶液。在一些实施方案中,培可他普兰供应于带塞玻璃小瓶中。在一些实施方案中,培可他普兰以20mL的体积施用。在一些实施方案中,在接受第一剂量的培可他普兰之前,受试者至少18岁,具有PNH的初步诊断(例如,通过高灵敏度流式细胞术确认),具有<10.5g/dL的血红蛋白水平,具有>1.0x正常上限(ULN)的绝对网织红细胞计数,具有>50,000/mm³的血小板计数,和/或具有>500/mm³的嗜中性粒细胞绝对计数。在一些实施方案中,受试者在接受第一剂量的培可他普兰之前或之后两周内已针对A、C、W、Y和/或B型脑膜炎奈氏菌(*Neisseria meningitidis*);和/或针对肺炎链球菌(*Streptococcus pneumoniae*);和/或针对B型流感嗜血杆菌(Hib)进行了疫苗接种,或者如通过滴度证明受试者对疫苗接种是无应答者,或显示滴度水平在可接受的局部限值内。在一些实施方案中,受试者在用培可他普兰治疗之前或期间未怀孕。在一些实施方案中,受试者愿意并且能够自我施用培可他普兰。在一些实施方案中,培可他普兰由护理人员施用。在一些实施方案中,受试者具有<35.0kg/m²的体重指数(BMI)。在一些实施方案中,受试者具有>35.0kg/m²的体重指数(BMI)。

[0245] 在一些实施方案中,受试者在接受第一剂量的培可他普兰之前没有活动性、未消退的细菌感染。在一些实施方案中,受试者未接受铁、叶酸、维生素B12和/或EPO。在一些实施方案中,受试者在接受第一剂量的培可他普兰之前正在接受稳定剂量的铁、叶酸、维生素B12和/或EPO。在一些实施方案中,受试者不具有遗传性补体缺乏症、骨髓移植史和/或对与培可他普兰有关的化合物的超敏反应或特异质反应的病史或存在。在一些实施方案中,受试者在接受培可他普兰时未进行母乳喂养。

[0246] 在一些实施方案中,受试者没有长QT综合征或尖端扭转型室速、不明原因晕厥、因未纠正的心脏病因引起的晕厥病史或家族史和/或猝死家族史。在一些实施方案中,受试者

在3个月内没有心肌梗塞、CABG、冠状动脉或脑动脉支架置入术和/或血管成形术、中风、心脏手术和/或因充血性心力衰竭住院或>2级心绞痛或>2级NYHA心力衰竭。在一些实施方案中,受试者不具有QTcF>470ms或PR>280ms。在一些实施方案中,受试者不具有Mobitz II 2度AV传导阻滞、2:1AV传导阻滞、高级AV传导阻滞或完全心脏传导阻滞,除非受试者具有植入的起搏器或具有备用起搏能力的植入式心脏除颤器(ICD)。在一些实施方案中,受试者未接受1类或3类抗心律失常剂,或砷、美沙酮、昂丹司琼或喷他脞。在一些实施方案中,受试者在接受第一剂量的培可他普兰之前未正在接受稳定剂量的QTc-延长药物。在一些实施方案中,受试者在第一剂量的培可他普兰之前未正在接受预防性环丙沙星、红霉素和/或阿奇霉素。在一些实施方案中,受试者在预防性抗生素一周后具有ECG且QTcF<470ms。

[0247] 在一些实施方案中,受试者在用培可他普兰治疗之前的12个月内接受了<4次PRBC输血。在一些实施方案中,受试者在用培可他普兰治疗之前的12个月内接受了至少4次PRBC输血。

[0248] 在一些实施方案中,受试者在接受第一剂量的培可他普兰之前的血小板计数是<100,000/mm³。在一些实施方案中,受试者在接受第一剂量的培可他普兰之前的血小板计数是≥100,000/mm³。

[0249] 在一些实施方案中,受试者正在用依库珠单抗治疗。在一些实施方案中,受试者当前剂量的依库珠单抗在接受第一剂量的培可他普兰之前已经稳定至少3个月。

[0250] 在一些实施方案中,每周两次以1080mg剂量向受试者皮下施用培可他普兰。在一些实施方案中,每周两次剂量在给定治疗周的第1天和第4天施用。在一些实施方案中,每三天一次以1080mg剂量向受试者皮下施用培可他普兰。

[0251] 在一些实施方案中,每周两次以1080mg剂量向受试者皮下施用培可他普兰,并以当前剂量(例如,在用培可他普兰治疗之前施用的量和频率)施用依库珠单抗持续四周,并且在四周后停止用依库珠单抗治疗,并且继续每周两次以1080mg剂量向受试者皮下施用培可他普兰。在一些实施方案中,每三天一次以1080mg剂量向受试者皮下施用培可他普兰,并以当前剂量(例如,在用培可他普兰治疗之前施用的量和频率)施用依库珠单抗持续四周,并且在四周后停止用依库珠单抗治疗,并且继续每三天一次以1080mg剂量向受试者皮下施用培可他普兰。

[0252] 在一些实施方案中,以根据受试者的LDH水平确定的频率以1080mg剂量向受试者皮下施用培可他普兰,并以当前剂量(例如,在用培可他普兰治疗之前施用的剂量)施用依库珠单抗持续四周,并且在四周后停止用依库珠单抗治疗,并且继续以根据受试者的LDH水平确定的频率以1080mg剂量向受试者皮下施用培可他普兰。在一些实施方案中,如果受试者的LDH水平小于或等于正常上限的2倍,则每周两次以1080mg剂量向受试者皮下施用培可他普兰。在一些实施方案中,如果受试者的LDH水平大于正常上限的2倍,则每三天一次以1080mg剂量向受试者皮下施用培可他普兰。在一些实施方案中,基于受试者的LDH水平调整受试者的培可他普兰给药频率。在一些实施方案中,受试者中LDH水平的正常上限是约225U/L。

[0253] 在一些实施方案中,以根据受试者的LDH水平确定的频率以1080mg剂量向受试者皮下施用培可他普兰。在一些实施方案中,如果受试者的LDH水平小于或等于正常上限的2倍,则每周两次以1080mg剂量向受试者皮下施用培可他普兰。在一些实施方案中,如果受试

者的LDH水平大于正常上限的2倍,则每三天一次以1080mg剂量向受试者皮下施用培可他普兰。在一些实施方案中,基于受试者的LDH水平调整受试者的培可他普兰给药频率。在一些实施方案中,受试者中LDH水平的正常上限是约225U/L。

[0254] 在一些实施方案中,在培可他普兰剂量从每周两次增加至每三天一次的情况下,每两周监测一次LDH持续至少四周以评估剂量调整对LDH水平的影响。

[0255] 在一些实施方案中,对受试者治疗至少16周。在一些实施方案中,对受试者治疗至少48周。在一些实施方案中,对受试者治疗52周。

[0256] 在一些实施方案中,使用血液学评价受试者的基线健康和/或对培可他普兰的应答。在一些实施方案中,评价包括评估血红蛋白、血细胞比容、RBC计数、血小板计数、白细胞计数与分类和网织红细胞中的一者或多者。在一些实施方案中,使用血液学评价受试者的基线健康和/或对培可他普兰的应答。在一些实施方案中,评价包括评估凝血酶原时间(PT)、纤维蛋白原、激活部分促凝血酶原激酶时间(aPTT)和D-二聚体中的一者或多者。在一些实施方案中,使用血清化学评价受试者的基线健康和/或对培可他普兰的应答。在一些实施方案中,评价包括评估血尿素氮(BUN)、肌酐、估计的肌酐清除率(使用Cockcroft-Gault公式)、胆红素(总胆红素和直接胆红素)、白蛋白、碱性磷酸酶(ALP)、乳酸脱氢酶(LDH)、触珠蛋白、 γ -谷氨酰转肽酶(GGT)、乳酸脱氢酶同工酶、维生素B12、肌酸激酶(CK)、天冬氨酸氨基转移酶(AST)、丙氨酸氨基转移酶(ALT)、尿酸、葡萄糖、钠、钾、氯化物、铁蛋白、促红细胞生成素、叶酸、钙和磷酸盐中的一者或多者。在一些实施方案中,使用尿分析评价受试者的基线健康和/或对培可他普兰的应答。在一些实施方案中,评价包括评估pH、比重、蛋白质、葡萄糖、酮、胆红素、血液、亚硝酸盐、尿胆素原和白细胞酯酶中的一者或多者。

[0257] 在一些实施方案中,评价受试者的血红蛋白水平。在一些实施方案中,评价涉及评估血红蛋白水平从基线至接受第一剂量的培可他普兰后一段时间的变化。在一些实施方案中,在受试者的第一剂量的培可他普兰后16周评估血红蛋白水平。在一些实施方案中,在受试者的第一剂量的培可他普兰后20、24、28、32、36、40、44、48或52周评估血红蛋白水平。在一些实施方案中,受试者的血红蛋白水平与基线相比增加。在一些实施方案中,受试者的血红蛋白水平与基线相比增加至少1g/dL。在一些实施方案中,受试者的血红蛋白水平与基线相比增加至少2g/dL。在一些实施方案中,受试者的血红蛋白水平与基线相比增加至少3g/dL。在一些实施方案中,受试者的血红蛋白水平与基线相比增加至少4g/dL。在一些实施方案中,受试者的血红蛋白水平与基线相比增加约2.4g/dL。在一些实施方案中,受试者的血红蛋白水平增加至约11至12g/dL。在一些实施方案中,受试者的血红蛋白水平的增加在接受第一剂量的培可他普兰后持续至少16周。在一些实施方案中,受试者的血红蛋白水平的增加在接受第一剂量的培可他普兰后持续至少20、24、28、32、36、40、44、48或52周。

[0258] 在一些实施方案中,评价受试者的输血避免。在一些实施方案中,评价包括评估输血避免从基线至接受第一剂量的培可他普兰后一段时间的变化。在一些实施方案中,在受试者的第一剂量的培可他普兰后16周评估输血避免。在一些实施方案中,在受试者的第一剂量的培可他普兰后20、24、28、32、36、40、44、48或52周评估输血避免。在一些实施方案中,与基线相比,受试者的输血避免改善,例如,在一些实施方案中,与在接受培可他普兰之前相比,受试者在接受培可他普兰时需要的输血更少。在一些实施方案中,与基线相比,受试者需要少至少1、2、3、4、5或6次输血。在一些实施方案中,在受试者的第一剂量的培可他普

兰后至少4周、至少8周、至少12周、至少16周、至少20周或至少24周的时间段内,受试者需要少于3、2或1次输血。

[0259] 在一些实施方案中,评价受试者的网织红细胞水平(即,绝对网织红细胞计数)。在一些实施方案中,评价包括评估网织红细胞水平从基线至接受第一剂量的培可他普兰后一段时间的变化。在一些实施方案中,在受试者的第一剂量的培可他普兰后16周评估网织红细胞水平。在一些实施方案中,在受试者的第一剂量的培可他普兰后20、24、28、32、36、40、44、48或52周评估网织红细胞水平。在一些实施方案中,受试者的网织红细胞水平与基线相比降低。在一些实施方案中,受试者的网织红细胞水平与基线相比降低至少约 $135 \times 10^9/L$,例如在一些实施方案中降低约 $135 \times 10^9/L$ 。在一些实施方案中,受试者的网织红细胞水平降低至约 $60-85 \times 10^9/L$ 。在一些实施方案中,受试者的网织红细胞水平降低至约 $70-80 \times 10^9/L$ 。在一些实施方案中,受试者的网织红细胞水平降低至约 $77 \times 10^9/L$ 。在一些实施方案中,受试者的网织红细胞水平的降低在接受第一剂量的培可他普兰后持续至少16周。在一些实施方案中,受试者的网织红细胞水平的降低在接受第一剂量的培可他普兰后持续至少20、24、28、32、36、40、44、48或52周。

[0260] 在一些实施方案中,评价受试者的LDH水平。在一些实施方案中,评价包括评估LDH水平从基线至接受第一剂量的培可他普兰后一段时间的变化。在一些实施方案中,在受试者的第一剂量的培可他普兰后16周评估LDH水平。在一些实施方案中,在受试者的第一剂量的培可他普兰后20、24、28、32、36、40、44、48或52周评估LDH水平。在一些实施方案中,受试者的LDH水平与基线相比降低。在一些实施方案中,受试者的LDH水平与基线相比降低至少约15U/L,例如在一些实施方案中降低约15U/L。在一些实施方案中,受试者的网织红细胞水平降低至约160-230U/L。在一些实施方案中,受试者的网织红细胞水平降低至约180-195U/L,例如在一些实施方案中降低至约189U/L或约190U/L。在一些实施方案中,受试者的网织红细胞水平的降低在接受第一剂量的培可他普兰后持续至少16周。在一些实施方案中,受试者的网织红细胞水平的降低在接受第一剂量的培可他普兰后持续至少20、24、28、32、36、40、44、48或52周。

[0261] 在一些实施方案中,评价受试者的疲劳水平。在一些实施方案中,评价包括评估疲劳水平从基线至接受第一剂量的培可他普兰后一段时间的变化。在一些实施方案中,在受试者的第一剂量的培可他普兰后16周评估疲劳水平。在一些实施方案中,在受试者的第一剂量的培可他普兰后20、24、28、32、36、40、44、48或52周评估疲劳水平。在一些实施方案中,受试者的疲劳量与基线相比降低。在一些实施方案中,疲劳水平根据

[0262] 慢性疾病疗法的功能性评估(FACIT)-疲劳量表得分进行评估,例如,在一些实施方案中,疲劳水平根据FACIT-疲劳量表得分版本4进行评估。在一些实施方案中,受试者的FACIT-疲劳量表得分与基线相比提高(增加)。在一些实施方案中,受试者的FACIT-疲劳量表得分与基线相比增加至少3分。在一些实施方案中,受试者的FACIT-疲劳量表得分与基线相比增加至少约5-20分。在一些实施方案中,受试者的FACIT-疲劳量表得分与基线相比增加约7.5-11分,例如,在一些实施方案中,受试者的得分与基线相比增加约9分。在一些实施方案中,受试者的FACIT-疲劳量表得分增加至约32、34、36、38、40、42、44、46或48。在一些实施方案中,受试者的FACIT-疲劳量表得分增加至约40至44。在一些实施方案中,受试者的FACIT-疲劳量表得分的增加在接受第一剂量的培可他普兰后持续至少16周。在一些实施方

案中,受试者的FACIT-疲劳量表得分的增加在接受第一剂量的培可他普兰后持续至少20、24、28、32、36、40、44、48或52周。

[0263] 在一些实施方案中,在没有输血的情况下评价受试者的血红蛋白反应(血红蛋白增加至少 $\geq 1\text{g/dL}$)。在一些实施方案中,在没有输血的情况下评价受试者的网织红细胞正常化(网织红细胞计数低于正常范围的上限)。在一些实施方案中,在没有输血的情况下评价受试者的血红蛋白正常化(血红蛋白水平高于正常范围的下限)。

[0264] 在一些实施方案中,评价受试者与胆红素、触珠蛋白、线性模拟量表评估(LASA)得分、欧洲癌症研究和治疗组织(EORTC) QLQ-C30得分和/或输注的PRBC单位数量与基线水平相比的变化。在一些实施方案中,在受试者的第一剂量的培可他普兰后16周评估相对于基线的变化。在一些实施方案中,在受试者的第一剂量的培可他普兰后20、24、28、32、36、40、44、48或52周评估相对于基线的变化。在一些实施方案中,受试者的相对于基线的变化在接受第一剂量的培可他普兰后持续至少16周。在一些实施方案中,受试者的相对于基线的变化在接受第一剂量的培可他普兰后持续至少20、24、28、32、36、40、44、48或52周。

[0265] 在一些实施方案中,评估药代动力学和药效学。在一些实施方案中,评价包括评估受试者的PNH II+III型RBC百分比相对于基线的变化和/或受试者的用C3调理的PNH II+III型RBC百分比相对于基线的变化。在一些实施方案中,在受试者的第一剂量的培可他普兰后16周评估相对于基线的变化。在一些实施方案中,在受试者的第一剂量的培可他普兰后20、24、28、32、36、40、44、48或52周评估相对于基线的变化。在一些实施方案中,受试者的相对于基线的变化在接受第一剂量的培可他普兰后持续至少16周。在一些实施方案中,受试者的相对于基线的变化在接受第一剂量的培可他普兰后持续至少20、24、28、32、36、40、44、48或52周。

[0266] 在一些实施方案中,评估治疗突发不良事件(TEAE)的发生率和严重性、血栓栓塞事件的发生率、实验室参数相对于基线的变化和/或心电图(ECG)参数相对于基线的变化。在一些实施方案中,在受试者的第一剂量的培可他普兰后16周评估这些发生率、严重性和/或变化。在一些实施方案中,在受试者的第一剂量的培可他普兰后20、24、28、32、36、40、44、48或52周评估这些发生率、严重性和/或变化。

[0267] 实施例1-PEGASUS (16周研究结果)

[0268] 此实施例描述来自一项3期随机化、多中心、开放标签、活性比较剂对照研究的16周结果,以评价APL-2(培可他普兰,在此实施例中也称为“研究药物”)在PNH患者中的功效和安全性。

[0269] 方法

[0270] 患者的选择

[0271] PEGASUS试验方案包括8周筛选期、52周治疗期和12周随访期。所进行的PEGASUS试验的示意图示于图1B中。

[0272] 在筛选时,男性和女性受试者必须满足所有以下纳入标准才有资格参与研究:

[0273] ●至少18岁

[0274] ●通过高灵敏度流式细胞术确认PNH的初步诊断。

[0275] ●正在用依库珠单抗治疗。在筛选访视之前,依库珠单抗的剂量必须已经稳定至少3个月。

- [0276] ●筛选访视时血红蛋白水平 $<10.5\text{g/dL}$ 。
- [0277] ●筛选访视时绝对网织红细胞计数 $>1.0\times$ 正常上限 (ULN)。
- [0278] ●筛选访视时血小板计数 $>50,000/\text{mm}^3$ 。
- [0279] ●筛选访视时绝对嗜中性粒细胞计数 $>500/\text{mm}^3$ 。
- [0280] ●在第1天给药前2年内或开始用研究药物治疗后14天内针对A、C、W、Y和B型脑膜炎奈瑟氏菌、肺炎链球菌和B型流感嗜血杆菌 (Hib) 进行疫苗接种 (除非存在书面证据通过滴度证明受试者对疫苗接种是无应答者或显示滴度水平在可接受的局部限值内)。
- [0281] ●有生育能力的女性 (WOCBP) 在筛选和第-28天访视 (导入期) 时妊娠试验呈阴性, 并同意在研究持续时间和最后一个剂量的研究药物后90天内使用方案规定的避孕方法。
- [0282] ●男性同意使用方案规定的避孕方法, 并同意在研究的持续时间和他们的最后一个剂量的研究药物后90天内不捐献精子。
- [0283] ●批准的避孕方法包括: 口服避孕药、宫内节育器、医学上可接受的屏障避孕法 (隔膜或避孕套)、可植入或可注射避孕药 (如Depo Provera) 或可拆卸节育装置 (如NuvaRing或Ortho Evra贴片); 和/或手术绝育 (给药前至少6个月)。
- [0284] ●愿意并且能够给予知情同意。
- [0285] ●愿意并且能够自我施用研究药物 (允许由护理人员施用)。
- [0286] ●体重指数 (BMI) $<35.0\text{kg/m}^2$ 。
- [0287] 如果在筛选时有任何以下标准的证据并在第-28天访问时得到证实 (视情况而定), 则受试者被排除在研究之外:
- [0288] ●在第-28天 (第一剂量的研究药物) 的1周内未消退的活动性细菌感染。
- [0289] ●在筛选前4周内接受铁、叶酸、维生素B12和EPO, 除非剂量稳定。
- [0290] ●遗传性补体缺乏症。
- [0291] ●骨髓移植史。
- [0292] ●对与皮下施用的研究产品有关的化合物的超敏反应或特异质反应的病史或存在。
- [0293] ●在30天或5个半衰期 (以较长者为准) 内参与任何其它研究药物试验或暴露于其它研究剂。
- [0294] ●目前正在哺乳的女性。
- [0295] ●无法合作或在研究者看来可能增加受试者参与研究的风险或混淆研究结果的任何情况。
- [0296] ●长QT综合征或尖端扭转型室速、不明原因晕厥、因未纠正的心脏病因引起的晕厥病史或家族史和/或猝死家族史。
- [0297] ●心肌梗塞、CABG、冠状动脉或脑动脉支架置入术和/或血管成形术、中风、心脏手术或在3个月内因充血性心力衰竭住院或 >2 级心绞痛或 >2 级NYHA心力衰竭。
- [0298] ●QTcF $>470\text{ms}$, PR $>280\text{ms}$ 。
- [0299] ●Mobitz II 2度AV传导阻滞、2:1AV传导阻滞、高级AV传导阻滞或完全心脏传导阻滞, 除非患者具有植入的起搏器或具有备用起搏能力的植入式心脏除颤器 (ICD)。
- [0300] ●在筛选时接受1类或3类抗心律失常药物, 或砷、美沙酮、昂丹司琼或喷他脞。
- [0301] ●在给药前接受稳定剂量的QTc延长药物不到3周。

[0302] ●在第一剂量的研究药物之前接受预防性环丙沙星、红霉素或阿奇霉素不到一周(必须在预防性抗生素一周后重复筛查ECG且QTcF<470ms)。

[0303] 疫苗接种

[0304] 需要脑膜炎奈瑟氏菌、B型流感嗜血杆菌(Hib)和肺炎链球菌的疫苗接种或疫苗接种的证据。如果受试者的第一次记录的脑膜炎奈瑟氏菌疫苗是在导入期(第-14天)施用的,则应在2个月后施用加强剂(对于两次疫苗接种)。如果以前没有记录,受试者也将针对B型流感嗜血杆菌(Hib)进行疫苗接种。疫苗接种是强制性的,除非存在书面证据证明(如通过滴度证明)受试者对疫苗接种是无应答者,或显示滴度水平在可接受的局部限值内。

[0305] 肺炎链球菌疫苗接种要求情景如下(除非有书面证据证明(如通过滴度证明)受试者对疫苗接种是无反应者,或显示滴度水平在可接受的局部限值内):

[0306] ●如果在开始用培可他普兰治疗前2年内,受试者具有记录的使用PCV13疫苗和PPSV23疫苗两者的肺炎链球菌疫苗接种,则进入研究不需要额外的肺炎链球菌疫苗接种。

[0307] ●如果在开始用培可他普兰治疗之前2年内,受试者没有记录的使用PCV13疫苗或PPSV23疫苗的肺炎链球菌疫苗接种,则受试者必须在第1天的2周内接受PCV13疫苗,然后至少8周后接受PPSV23疫苗,如方案中所指示。

[0308] ●如果在开始用培可他普兰治疗之前2年内,受试者仅具有记录的使用PCV13疫苗的肺炎链球菌疫苗接种,则受试者必须在第1天之前的2周内接受PPSV23疫苗,然后在至少8周后接受PPSV23加强疫苗。

[0309] ●如果在开始用培可他普兰治疗之前2年内,受试者仅具有记录的使用PPSV23疫苗的肺炎链球菌疫苗接种,则受试者必须在第1天之前的2周内接受PPSV23加强疫苗。

[0310] 研究设计

[0311] 受试者被随机分配至接受研究药物或依库珠单抗。治疗期由三部分组成:4周的导入期、16周的随机化对照期和32周的开放标签仅研究药物期。

[0312] 在4周导入期(第-4周至第-1天)期间,所有受试者除了接受受试者当前剂量的依库珠单抗治疗外还每周两次自我施用皮下剂量的研究药物(1,080mg),无论研究访视安排或研究药物施用时间表如何,当前剂量的依库珠单抗治疗都按规定继续(即,不要求依库珠单抗给药与研究药物给药或研究访视保持一致)。在第1天,受试者接受了他们的研究药物剂量,并且可能已经接受了依库珠单抗,这取决于他们的给药方案。然后将受试者随机分配至第1组(单一疗法研究药物)或第2组(单一疗法依库珠单抗)。第1组的受试者接受了研究药物,并且第2组的受试者在16周随机化对照期的剩余时间内接受了依库珠单抗。在随机化对照期期间,受试者在第1、2、4、6、8、12和16周返回临床地点进行功效和安全性评估。

[0313] 随机化按以下值进行分层:

[0314] ●在第-28天前12个月内的PRBC输血次数(<4; ≥4)(即,输血事件的数量,与输注的PRBC单位无关)

[0315] ●筛选时的血小板计数(<100,000; ≥100,000)

[0316] 样本量包括每个分层中大约50%的受试者(PRBC输血<4, PRBC输血≥4)。<4次输血的受试者的招募限制至≤50%。

[0317] 第1天至第16周被定义为随机化对照期,在此期间评估终点。完成随机化对照期(第16周结束)后,所有受试者继续进入32周的开放标签研究药物期,在此期间所有受试者

接受每周两次剂量的研究药物(1,080mg)。在此期间,受试者在第17、18、20、22和24周以及此后每4周返回临床地点,直到第48周以进行功效和安全性评估。在随机化对照期接受依库珠单抗的那些受试者除了依库珠单抗持续4周(第17-20周)外还接受研究药物。

[0318] 在完成52周的治疗期(第48周)后,向受试者提供进入开放标签扩展研究。未进入开放标签扩展研究的受试者退出研究并返回现场进行2次额外的安全性访视,间隔6周。试验结束被定义为最后一名受试者完成第48周访视并参加长期安全性扩展(LTSE)研究时,或者,对于选择不参加LTSE研究的受试者,最后一名受试者完成他们在第60周的退出访视时。

[0319] 在第48周访视之前退出治疗的受试者继续参与研究并返回研究地点进行预定的研究程序,研究药物施用除外。在第48周之前退出研究并仅用研究药物治疗的受试者在停止研究药物之前接受至少一个剂量的依库珠单抗。

[0320] 每个受试者参与研究的长度是约72周,包括8周的筛选期、52周的治疗期和12周的随访期。进入开放标签扩展研究的那些不需要12周的随访期。

[0321] 临床实验室检验

[0322] 临床实验室检验包括(但不限于)以下:

[0323] 血液学:Hb、血细胞比容、RBC计数、血小板计数、WBC计数与分类、网织红细胞。

[0324] 凝血:凝血酶原时间(PT)、纤维蛋白原、激活部分凝血酶原激酶时间(aPTT)、D-二聚体。

[0325] 血清化学:血尿素氮(BUN)、肌酐、估计的肌酐清除率(使用Cockcroft-Gault公式)-仅筛选、胆红素(总胆红素和直接胆红素)、白蛋白、碱性磷酸酶(ALP)、乳酸脱氢酶(LDH)、触珠蛋白、 γ -谷氨酰转肽酶(GGT)、乳酸脱氢酶同工酶、维生素B12、肌酸激酶(CK)、天冬氨酸氨基转移酶(AST)、丙氨酸氨基转移酶(ALT)、尿酸、葡萄糖、钠、钾、氯化物、铁蛋白、促红细胞生成素、叶酸、钙和磷酸盐。

[0326] 尿液分析:pH、比重、蛋白质、葡萄糖、酮类、胆红素、血液、亚硝酸盐、尿胆素原、白细胞酯酶。

[0327] 研究治疗

[0328] 研究药物是培可他普兰(也称为“APL-2”)(参见图1A),其以在带塞玻璃小瓶中供应的54mg/mL的培可他普兰于乙酸盐缓冲山梨糖醇中的无菌溶液形式提供。

[0329] 从第-28天(访视2)开始,除了当前剂量的依库珠单抗外,受试者还接受了自我施用的每周两次皮下(SC)剂量的1,080mg培可他普兰直到第1天。受试者根据规定维持他们的依库珠单抗剂量和施用时间表。在第1天,受试者接受了他们的研究药物剂量,并且可能已经接受了依库珠单抗,这取决于他们的给药时间表。然后将受试者随机分配至第1组(单一疗法培可他普兰)或第2组(单一疗法依库珠单抗)。

[0330] 第1组中的受试者停止他们的依库珠单抗治疗,并在每个治疗周的第1天和第4天继续接受培可他普兰(1,080mg每周两次),直到第48周结束。

[0331] 第2组中的受试者继续接受其筛选前稳定剂量的依库珠单抗,直到第20周结束。在第16周访视后,受试者在治疗周的第1天和第4天接受培可他普兰(1,080mg每周两次),直到第48周结束。

[0332] 在开始使用培可他普兰的单一疗法后,在第1天(随机化),监测乳酸脱氢酶(LDH)作为计划门诊访视的预定评估的一部分。对于接受培可他普兰单一疗法的受试者,如果LDH

是 $>2x$ ULN,则开始将培可他普兰剂量增加至每三天一次1,080mg。在剂量增加的情况下,每两周一次监测LDH(如果适用,进行计划外评估)持续至少4周,以评估剂量调整对LDH水平的影响。在开始使用培可他普兰的单一疗法后,在第21周,监测乳酸脱氢酶(LDH)作为计划门诊访视的预定评估的一部分。对于接受培可他普兰单一疗法的受试者,如果LDH是 $>2x$ ULN,则开始将培可他普兰剂量增加至每三天一次1,080mg。在剂量增加的情况下,每两周一次监测LDH(如果适用,进行计划外评估)持续至少4周,以评估剂量调整对LDH水平的影响。

[0333] 临床功效的测量

[0334] 所述研究中的主要终点是血红蛋白水平从基线至第16周的增加(不包括随机化对照期之前的数据)。关键次要终点包括输血避免、网织红细胞计数减少、LDH水平降低以及慢性疾病疗法的功能性评估(FACIT)-疲劳量表得分的变化,第4版。另外的次要终点包括在不存在输血情况下的血红蛋白反应(血红蛋白反应被定义为第16周时血红蛋白相对于基线增加至少 $\geq 1g/dL$,不包括随机化对照期之前的数据);在没有输血情况下的网织红细胞正常化(网织红细胞正常化被定义为第16周时网织红细胞计数低于正常范围的上限);在没有输血情况下的血红蛋白正常化(血红蛋白正常化被定义为第16周时血红蛋白水平高于正常范围的下限);间接胆红素水平从基线至第16周的变化,不包括随机化对照期之前的数据;触珠蛋白水平从基线至第16周的变化,不包括随机化对照期之前的数据;线性模拟量表评估(LASA)得分从基线至第16周的变化,不包括随机化对照期之前的数据;欧洲癌症研究和治疗组织(EORTC)QLQ-C30得分从基线至第16周的变化,不包括随机化对照期之前的数据;在随机化对照期期间[第1天至第16周和第4周至第16周]输注的PRBC单位数量;血红蛋白水平相对于基线的变化和从第17周至第48周的变化;网织红细胞计数相对于基线的变化和从第17周至第48周的变化;乳酸脱氢酶(LDH)水平相对于基线的变化和从第17周至第48周的变化;FACIT-疲劳量表得分相对于基线的变化和从第17周至第48周的变化;LASA得分相对于基线的变化和从第17周至第48周的变化;QLQ-C30得分相对于基线的变化和从第17周至第48周的变化;以及在开放标签研究药物期间输注的PRBC单位数量。次要功效终点的分层显著性测试根据主要功效终点的成功进行门控。事后分析包括在没有输血情况下的血红蛋白稳定(定义为避免从基线下降 $>1g/dL$)和对治疗的血液学应答。

[0335] 还评估了药代动力学和药效学,包括第16周时PNH II+III型RBC百分比相对于基线的变化,以及第16周时用C3调理的PNH II+III型RBC百分比相对于基线的变化。还评估了治疗突发不良事件(TEAE)的发生率和严重性、血栓栓塞事件的发生率、实验室参数相对于基线的变化和心电图(ECG)参数相对于基线的变化。

[0336] 统计分析

[0337] 主要终点是在ITT组(包括所有随机分配的受试者)上评估的,并测量了Hb水平从基线至第16周的变化。在主要终点达到统计显著性后,以分层方式对关键次要终点进行测试,并在ITT组上进行。如果一个假设被测试为不显著,则不评估所有后续检验。计算关键次要终点的估计值,无论假设是否被测试为不显著阻止进一步检验的评估。安全性分析在安全性组中进行(包括所有随机分配并接受至少1个剂量的单一疗法研究药物的受试者)。

[0338] 主要功效终点的治疗组间比较使用重复测量的混合效应模型(MMRM)(Mallinckrodt, DID 42:30(2008))进行。所述模型包括治疗组、研究访视、分层变量(基于输血史和血小板计数)和研究访视与治疗组相互作用的固定分类效应,以及基线Hb水平的

连续、固定协变量。计算第16周时APL-2和依库珠单抗相对于基线的平均Hb变化之间的差异,以及来自MMRM模型的2侧95%CI和相关p值。

[0339] 关键次要功效终点的分析是基于非劣效性检验。如果95%2侧置信区间的适当限制表明APL-2对于每个关键次要功效终点的定义非劣效性界值上不劣于依库珠单抗,则得出非劣效性结论,如下文所论述。

[0340] 对于输血避免,以下类别中受试者的数量和百分比按治疗组呈现:

[0341] ●在随机化对照期间(第1天至第16周)没有输血

[0342] ●在随机化对照期间接受了输血

[0343] ●在随机化对照期间没有输血的情况下退出研究

[0344] 在输血避免分析中,未输血但在第16周之前退出的受试者被视为进行了输血。输血避免的受试者的数量和百分比按治疗组制成表格,并使用分层Cochran-Mantel Haenszel (CMH) 卡方检验在治疗组之间进行比较。使用分层方法 (Miettinen, *Statistics in Medicine* 4:213-226 (1985)) 呈现治疗差异(百分比)和差异的95%置信区间。如果APL-2与依库珠单抗治疗组之间差异的95%CI的下界大于-20%的非劣效性界值,则认为APL-2不劣于依库珠单抗。

[0345] 第16周时网织红细胞计数、LDH水平和FACIT疲劳量表得分相对于基线的变化使用针对主要功效终点的主要分析所描述的相同方法进行分析,除了使用它们自己的基线作为协变量,使用ITT和mITT组。对于网织红细胞计数,如果治疗差异的95%CI的上界小于10的非劣效性界值,则认为APL-2不劣于依库珠单抗。对于LDH,如果治疗差异的95%CI的上界小于20的非劣效性界值,则认为APL-2不劣于依库珠单抗。对于FACIT-疲劳得分,如果治疗差异的95%CI的下界大于-3的非劣效性界值,则认为APL-2不劣于依库珠单抗。

[0346] 在随机化对照期间接受输血或退出研究的任何受试者都被认为经历了并发事件,并且以下参数(血红蛋白值、绝对网织红细胞计数、LDH水平、胆红素水平、触珠蛋白水平、FACIT-疲劳量表得分、LASA得分、QLQ-C30得分)的所有后续值都设置为缺失(虽然治疗中策略)。对于停止研究治疗的任何受试者,停止后收集的任何值继续用于分析(治疗政策)。

[0347] 受试者被分成不同的组。导入组包括接受了至少一个剂量的APL-2的所有受试者。意向治疗(ITT)组包括所有随机分配的受试者。使用此组的分析是基于所分配的随机分配治疗组。安全性组包括所有随机分配并接受了至少1个剂量的单一疗法研究药物的受试者。此组用于安全性分析。使用此组的分析是基于所接受的实际治疗。修改的ITT(mITT)组包括ITT组中的所有受试者,所述受试者在随机化对照期随机分配后第4周后接受了至少一个剂量的单一疗法。使用此组的分析是基于所分配的随机分配治疗组。符合方案(PP)组包括ITT组中未违反任何纳入或排除标准和/或以可能影响其功效评估的方式偏离方案的所有受试者。受试者被要求接受他们的随机分配的治疗以包含在所述组中,并且因此使用此组的分析默认基于所分配的实际治疗组。完成者组由ITT组中完成研究的第16周功效评估的所有受试者组成。使用此组的分析是基于所分配的随机分配治疗组。下表提供了不同组中的受试者数量:

[0348] 表2:分析组

分析群体	统计数据	APL-2 组 (N=41)	依库珠单抗组 (N=39)	总计 (N=80)
[0349] 意向治疗组	n (%)	41 (100)	39 (100)	80 (100)
安全性组	n (%)	41 (100)	39 (100)	80 (100)
修改的 IT 组 (mIT)	n (%)	41 (100)	39 (100)	80 (100)
符合方案组 (PP)	n (%)	36 (87.8)	35 (89.7)	71 (88.8)
完成者组	n (%)	37 (90.2)	38 (97.4)	75 (93.8)

[0350] 此外,基于在第-28天之前的12个月内压积红血细胞输血的次数 (<4对比≥4) 和筛选时的血小板计数 (<100,000/mm³对比≥100,000/mm³) 按亚组分析血红蛋白相对于基线(在第一剂量的培可他普兰之前)至第16周的变化的主要终点和次要终点(输血避免、第16周时绝对网织红细胞计数和乳酸脱氢酶相对于基线的变化)。

[0351] 结果

[0352] 受试者分布

[0353] 总计80名PNH患者参与了研究,如下表中所总结:

[0354] 表3:受试者分布

	APL-2 组 (N=41)	依库珠单抗组 (N=39)	总计 (N=80)
	n (%)	n (%)	n (%)
[0355] 接受至少一个剂量的研究药物	41 (100)	39 (100)	80 (100)
完成第16周治疗	38 (92.7)	39 (100)	77 (96.3)
退出研究治疗	3 (7.3)	0	3 (3.8)
退出研究治疗的主要原因 不良事件*	3 (7.3)	0	3 (3.8)

[0356] • 导致退出的不良事件都报告为溶血

[0357] 表4:受试者人口统计数据

特征	培可他普兰组 (n=41)	依库珠单抗组 (n=39)
[0358] 年龄 - 岁 平均值(范围)	50.2 (19, 81)	47.3 (23, 78)

特征	培可他普兰组 (n=41)	依库珠单抗组 (n=39)
>65 岁 — 数量(%)	10 (24.4)	7 (17.9)
女性 — 数量(%)	27 (65.9)	22 (56.4)
[0359] 种族 — 数量(%)		
亚洲人	5 (12.2)	7 (17.9)
黑人/非裔美国人	2 (4.9)	0
白人	24 (58.5)	25 (64.1)
其他	0	1 (2.6)
未报道	10 (24.4)	6 (15.4)
体重指数 — 平均值(SD) kg/m ²	26.7 (4.3)	25.9 (4.3)

[0360] 表5:基线特征

特征	培可他普兰组 (n=41)	依库珠单抗组 (n=39)
自PNH诊断后的时间 - 中值(范围)年	6.0 (1, 31)	9.7 (1, 38)
先前用依库珠单抗治疗的持续时间 — 中值(范围)天数	1618 (155, 6231)	1254 (118, 5047)
筛选时的依库珠单抗剂量 - 数量(%)		
每2周一次 900 mg	26 (63.4)	30 (76.9)
每2周一次 1200 mg ^a	13 (31.7)	9 (23.1)
每2周一次 1500 mg	2 (4.9)	0
血小板 — 平均值(SD) ×10 ⁹ /l	166.6 (98.3)	146.9 (68.8)
[0361] 前12个月内≥4次输血 — 数量(%)	21 (51.2)	23 (59.0)
血红蛋白 — 平均值(SD) g/dl	8.69 (1.08)	8.68 (0.89)
[NRR: 女性 12-16, 男性 13.6-18]		
网织红细胞计数 - 平均值(SD) ×10 ⁹ /l	217.5 (75.0)	216.2 (69.1)
[NRR: 30-120]		
乳酸脱氢酶 - 平均值(SD) U/l	257.5 (97.6)	308.6 (284.8)
[NRR: 113-226]		
总胆红素 — 平均值(SD) μmol/l	42.5 (31.5)	40.5 (26.6)
[NRR: 1.7-18.8]		
间接胆红素 — 平均值(SD) μmol/l	34.7 (28.5)	32.9 (23.0)
FACIT-F 得分 — 平均值(SD)	32.2 (11.4)	31.6 (12.5)

[0362] FACIT-F, 慢性疾病疗法-疲劳的功能性评估; NRR, 正常参考范围; PNH, 阵发性睡眠性血红蛋白尿症。

[0363] ^a培可他普兰组中的一名患者每11天接受900mg依库珠单抗

[0364] 此外, APL-2组中的21名(51.2%)受试者在前12个月内具有≥4次输血, 而依库珠单抗组中的23名(59.0%)受试者在前12个月内具有≥4次输血。培可他普兰组的无输血患者的比例无论输血分层如何均相似(对于<4次输血对比≥4次输血, 分别为85.0%和85.7%), 并且无论输血分层如何均高于依库珠单抗(ECU)组(对于<4次输血对比≥4次输血, 31.3%对比4.3%)。此外, 无论血小板分层如何, 培可他普兰组中无输血患者的比例均相似(对于<100,000/mm³对比≥100,000/mm³, 分别83.3%和86.2%)。在ECU组中, <100,000/mm³组中没有患者(0%)且≥100,000/mm³组中20.0%的患者无输血。

[0365] APL-2组中的受试者的平均间接胆红素水平为34.7μmol/L (28.5SD), 并且依库珠单抗组中的受试者的平均间接胆红素水平为32.9μmol/L (23.0SD)。

[0366] 表6:选择病史

	APL-2 (N=41)	依库珠单抗 (N=39)	总计 (N=80)
	n (%)	n (%)	n (%)
[0367] 再生障碍性贫血	11 (26.8)	9 (23.1)	20 (25)
任何血栓形成*	13 (31.7)	10 (25.6)	23 (28.8)
血小板减少症	1 (2.4)	5 (12.8)	6 (7.5)
全血细胞减少症	3 (7.3)	1 (2.6)	4 (5)
粒细胞缺乏症	1 (2.4)	0	1 (1.3)

[0368] *患者可能发生了多于1种类型的血栓栓塞事件

[0369] 血红蛋白

[0370] 顶线 (Top-line) 数据表明, 培可他普兰达到了研究的主要功效终点, 展现优于依库珠单抗的优势, 在第16周血红蛋白的经调整平均值 (3.8g/dL) 具有统计学上显著的提高 ($p < 0.0001$)。在第16周, 与具有相对于基线8.7g/dL的-1.5g/dL变化的依库珠单抗治疗的受试者 ($n=39$) 相比, 培可他普兰治疗的受试者 ($n=41$) 具有相对于基线8.7g/dL的2.4g/dL的经调整平均血红蛋白增加 (参见图2A)。培可他普兰增加了血红蛋白, 与输血史无关。如图2C所示, 在第-28天之前的12个月内输血少于4次的患者中, 与具有相对于8.9g/dL基线的-0.01g/dL变化的依库珠单抗治疗的患者 ($n=16$) 相比, 培可他普兰治疗的患者 ($n=20$) 具有2.97g/dL的经调整平均血红蛋白增加。在第-28天之前的12个月内输血4次或更多次的患者中, 与具有相对于8.5g/dL基线的-4.02g/dL的平均变化的依库珠单抗治疗的患者 ($n=23$) 相比, 培可他普兰治疗的患者 ($n=21$) 具有2.11g/dL的经调整平均血红蛋白增加 (基于预先指定的分析, 输血后的血红蛋白水平被排除在外, 以将治疗的影响与输血的影响隔离开来, 否则可能人为地增加血红蛋白水平)。另外, 如图2C所示, 在第16周时, 无论基线血小板计数分层如何, 培可他普兰组的平均血红蛋白从基线显著增加, 而依库珠单抗组则下降。

[0371] 用培可他普兰在16周维持血红蛋白增加, 包括输血后数据 (参见图2D, 显示所有患者的所有可用数据, 无论输血事件如何)。(“包括输血后数据”和“所有可用数据”在本文中可互换使用。) 在第16周, 与依库珠单抗相比, 针对输血删失, 更大比例的接受培可他普兰的患者实现了血红蛋白的 ≥ 2 g/dL改善 (61%对比0%)、血红蛋白正常化 (34%对比0%) 和血红蛋白稳定化 (85%对比15%)。

[0372] 输血避免和绝对网织红细胞计数

[0373] 在输血避免和绝对网织红细胞计数的关键次要终点方面达到了非劣效性。如图3A所示, 培可他普兰组中35/41 (85.4%) 的受试者显示输血避免, 相比之下依库珠单抗组中6/39 (15.4%) 受试者显示输血避免。依库珠单抗组中39名受试者中有33名受试者需要在随机分配后输血, 相比之下培可他普兰组中41名受试者中只有6名需要在随机分配后输血。图3B示出培可他普兰对输血避免 (总体和输血分层) 的影响。对于所有患者, 经调整风险差异是62.5% (95%CI, 48.3%-76.8%), 从而证明非劣效性。经调整风险差异 (95%CI) 对于 < 4 组是53.8% (26.2%-81.3%), 并且对于 ≥ 4 组是81.4% (64.2%-98.5%)。如图3B所示, 培可他普兰在整个研究群体中持续减少了输血需求。总体而言, 85%的培可他普兰治疗的患者在16周内无输血, 相比之下15%的依库珠单抗治疗的患者在16周内无输血。在第-28天之前的12个月内输血少于4次的患者中, 85%的培可他普兰治疗的患者无输血, 相比之下31%的依库珠单抗治疗的患者无输血。在第-28天之前的12个月内具有4次或更多次输血的患者

中,86%的培可他普兰治疗的患者无输血,相比之下4%的依库珠单抗治疗的患者无输血。

[0374] 如图4A所示,与相对于基线 $216 \times 10^9/L$ 平均增加 $28 \times 10^9/L$ 的依库珠单抗组相比,培可他普兰组中绝对网织红细胞计数从基线至第16周的变化相对于基线 $217 \times 10^9/L$ 具有 $135 \times 10^9/L$ 的经调整的平均减少。不希望受理论束缚,培可他普兰组的减少可能是对溶血的更完全控制结果,这可减轻骨髓的负担。此外,与依库珠单抗相比,培可他普兰治疗与第16周绝对网织红细胞计数相对于基线的显著较低变化相关,无论输血分层如何(在第16周相对于基线的绝对网织红细胞计数LS平均变化:对于 <4 次输血, -152.59 对比 22.06×10^9 个细胞/L, $P < 0.0001$;对于 ≥ 4 次输血, -124.75 对比 39.26×10^9 个细胞/L; $P < 0.0001$)。在 $<100,000/mm^3$ 血小板分层中,相对于基线的绝对网织红细胞计数LS平均变化是 -147.17×10^9 个细胞/L;在第16周时,依库珠单抗组的这一分层中没有具有未删失数据的无输血患者。在 $\geq 100,000/mm^3$ 血小板分层中,相对于基线的绝对网织红细胞计数LS平均变化在培可他普兰情况下是 -137.28×10^9 个细胞/L,并且在依库珠单抗情况下是 18.73×10^9 个细胞/L。

[0375] 乳酸脱氢酶(LDH)

[0376] 培可他普兰在第16周LDH相对于基线的变化方面未展现不劣于依库珠单抗的效果。如图5A所示,与依库珠单抗组中相对于基线 $309U/L$ 的 $-10U/L$ 变化相比,培可他普兰组中相对于基线的经调整平均变化相对于基线 $258U/L$ 是 $-15U/L$ 。由于先前的依库珠单抗治疗和基线处组之间的轻微不平衡以及输血后数据的审查,证明非劣效性的能力可能受到相对受控的LDH的限制。此外,对于培可他普兰和依库珠单抗在第16周相对于基线的LDH LS平均变化在 <4 次输血分层中分别是 -52.31 和 $-29.38U/L$,并且在 ≥ 4 次输血分层中分别是 -54.99 和 $69.02U/L$ 。在第16周,在培可他普兰情况下, $<100,000/mm^3$ 血小板分层中相对于基线的LDH LS平均变化是 $-73.14U/L$;在依库珠单抗组中的这一分层中,没有未删失的数据。 $\geq 100,000/mm^3$ 血小板分层中相对于基线的LDH LS平均变化在培可他普兰情况下是 $-41.96U/L$,并且在依库珠单抗组中是 $28.47U/L$ 。

[0377] LDH主要是血管内容血(IVH)的标志物。不意欲限制,据信在依库珠单抗存在下IVH在很大程度上受到控制,而据信APL-2相对于依库珠单抗主要通过抑制血管外溶血(EVH)(除了IVH)而增加了血红蛋白。此外,从第6周开始,对输血后数据的审查减少了MMRM模型中使用的数据量。此外,LDH水平方面存在大量的受试者间和受试者内变化(参见例如根据研究访视和误差条的标准偏差和变化,特别是在图5A和图5B中的依库珠单抗组中)。最后,第2周和第4周中的统计学显著差异可能是由于紧接组合导入期的时期中增加的IVH,以及在第1-4周内依库珠单抗组中的相关输血。

[0378] 间接胆红素

[0379] 如图5C所示,培可他普兰受试者第16周的间接胆红素水平是 $13.8\mu mol/L$,并且依库珠单抗受试者第16周的间接胆红素水平是 $32.9\mu mol/L$ 。

[0380] FACIT-疲劳得分

[0381] 如图6A所示,从基线至第16周FACIT-疲劳得分的经调整平均变化在培可他普兰组中是 9.2 并且在依库珠单抗组中是 -2.7 。FACIT疲劳得分的3分变化被认为具有临床意义。如图6B所示,培可他普兰组中的平均基线FACIT疲劳得分是 32.2 (SD 11.38),其第16周增加至 41.8 (SD 9.61)。如图6B所示,依库珠单抗组中的平均基线FACIT疲劳得分是 31.6 (SD 12.51),并且在第16周时是 30.6 (SD 11.77)。

[0382] 进行事后分析以探索效应调节因子,包括疲劳和血红蛋白、网织红细胞计数、间接胆红素和身体功能之间的关系。此外,本研究进一步详细评估了培可他普兰对患者疲劳的治疗效果。收敛效度使用Spearman相关性进行评估,并且已知组效度使用协方差分析(ANCOVA)进行评估,如FDA关于患者报告结果的指南(Fed Regist.2009;74(235):65132-65133)所建议。基于血红蛋白水平($<10\text{g/dL}$ 、 $10\text{至}\leq 12\text{g/dL}$ 、 $>12\text{g/dL}$)和血红蛋白改善程度对受试者进行分组: $<1\text{g/dL}$ 、 $\geq 1\text{至}<2\text{g/dL}$ 和 $\geq 2\text{g/dL}$ 。在第16周,在整个样本($n=80$;意向治疗)中,FACIT-F总分与血红蛋白($r=0.48, p<0.0001$;参见图6C)、网织红细胞计数($r=-0.37, p<0.01$)、间接胆红素($r=-0.25, p<0.05$)并且与多个EORTC域,包括疲劳和身体功能(分别 $r=-0.87, p<0.0001$ 和 $r=0.78, p<0.0001$)相关。疲劳减轻(FACIT-F总分降低)与16周内血红蛋白的改善相关($F=11.0, p<0.0001$),在血红蛋白增加 $\geq 2\text{g/dL}$ 的组中疲劳减轻最大(FACIT-F总分提高10.7分)。相比之下,血红蛋白几乎没有改善($<1\text{g/dL}$)的个体报告稍微更高的疲劳(FACIT-F总分恶化-2.5)。FACIT-F还区分了第16周时具有不同血红蛋白水平($<10\text{g/dL}$ 、 $10\text{至}\leq 12\text{g/dL}$ 、 $>12\text{g/dL}$)的组($F=5.39, p=0.0008$)。对变化得分的相关性的分析表明培可他普兰与依库珠单抗之间的明显分离,从而表明培可他普兰对血红蛋白变化和疲劳改善的更大影响(参见图6D)。在PNH中,血红蛋白水平和血红蛋白的正向变化与疲劳减轻显著相关。与依库珠单抗相比,培可他普兰在第16周使得疲劳和血红蛋白得分显著降低。

[0383] II+III型PNH红细胞

[0384] 图9A示出单个培可他普兰受试者和单个依库珠单抗受试者的红细胞上的C3d负载。如图9B所示,在第16周,培可他普兰受试者中III型红细胞上的C3负载降低。如图9C所示,在第16周,培可他普兰受试者中PNH克隆大小(II+III型)增加。图9B和9C包括仅基于具有基线和第16周数据的那些受试者的观察值的描述性分析。

[0385] 生活质量

[0386] QoL评估是线性模拟量表评估(LASA)和欧洲癌症研究与治疗组织生活质量问卷-核心30量表(EORTC QLQ-C30)得分。使用重复测量的混合模型分析从基线(CFB)至第16周的变化。LASA由3个部分组成,要求受访者对他们感知到的功能水平进行评定,并包括活动性水平、开展日常活动的能力和总体QoL的特定域。LASA的每个部分都从低0分到高100分评分,并要求患者对他们前一周生活的不同方面进行评定;第1部分要求患者评定他们的能量水平,第2部分要求评定他们进行日常活动的的能力,第3部分要求评定他们的总体生活质量。量表的3个单独组成部分的得分和组合得分被包括在分析中。EORTC包括30个问题,包括5个功能量表得分和单独项目;它要求患者按1(“一点也不”)到4(“非常”)的量表回答28个问题,所述问题通常集中在他们的前一周生活。对于前一周的总体健康和生活方式,另外2个问题按1(“非常差”)到7(“优秀”)的量表进行评定。

[0387] 分析中包括80名患者(培可他普兰, $n=41$;ECU, $n=39$;意向治疗[ITT]组)。两个治疗组的3个LASA得分总计的平均值(SD)在基线时具有可比性(培可他普兰,161.0[67.99];ECU,156.7[61.27])。在第16周比较培可他普兰与ECU时,使用ITT组中针对输血删失的数据的LASA得分中最小二乘(LS)均值CFB的差异是59.10(95%CI:16.88,101.32)。结果提供于表7中:

[0388] 表7:

	培可他普兰 (n=41) Ln 均值(SE)	依库珠单抗 (n=39) Ln 均值(SE)	LS 均值的差异 (95% CI)
[0389] LASA 得分	49.4 (10.2)	-9.7 (19.0)	59.1 (16.9, 101.3)
EORTC QLQ-C30			
总体健康状况/QoL	15.9 (3.6)	-2.7 (8.5)	18.6 (0.1, 37.1)
功能量表			
身体功能	16.9 (2.1)	4.1 (3.6)	12.9 (4.9, 20.9)
角色功能	15.4 (3.9)	-9.0 (7.0)	24.4 (8.8, 40.0)
情绪功能	8.0 (3.4)	3.9 (7.2)	4.1 (-11.6, 19.8)
认知功能	5.8 (3.3)	-3.8 (6.4)	9.6 (-4.5, 23.6)
社会功能	15.1 (2.9)	3.8 (6.3)	11.3 (-2.4, 24.9)
症状量表			
疲劳	-22.9 (3.3)	-2.2 (6.6)	-20.7 (-35.3, -6.2)
[0390] 恶心和呕吐	-0.3 (1.6)	-0.3 (3.9)	-0.0 (-8.4, 8.4)
疼痛	-0.7 (4.3)	2.0 (7.8)	-2.8 (-20.4, 14.9)
呼吸困难	-20.1 (3.5)	-5.6 (7.0)	-14.6 (-29.9, 0.8)
失眠	-9.2 (4.0)	-9.5 (7.1)	0.3 (-15.7, 16.3)
食欲减退	-3.8 (3.4)	4.2 (7.0)	-8.0 (-23.2, 7.3)
便秘	3.0 (3.2)	1.2 (8.1)	1.8 (-15.7, 19.3)
腹泻	0.3 (3.7)	1.7 (8.2)	-1.4 (-19.3, 16.5)
财政困难	-6.8 (3.9)	0.6 (6.3)	-7.4 (-21.8, 7.0)

[0391] *基线是第一剂量的培可他普兰之前的最后一次可用观察结果。模型包括治疗+基线值+分析访视+分层+分析访视x治疗,其中分层是分层因素的组合:输注次数和筛选时的血小板计数。

[0392] EORTC QLQ-C30, 欧洲癌症研究和治疗组织生活质量问卷-核心30量表; ITT, 意向治疗; LASA, 线性模拟量表评估; LS, 最小二乘; SE, 标准误差。

[0393] EORTC QLQ-C30的整体健康状况/QoL和所有功能量表在第16周显示培可他普兰组中的得分提高, 而ECU组显示整体健康状况/QoL和角色功能量表得分相对于基线的平均下降。与依库珠单抗相比, 对于培可他普兰观察到疲劳和呼吸困难量表的显著改善 (LS均值 [95%CI] CFB: 疲劳, -20.7 [-35.3, -6.2]; 呼吸困难, -14.6 [-29.9, 0.8])。与ECU组相比, 在第16周在培可他普兰组中大多数症状参数得到改善 (负值表示改善)。尽管没有对这些QoL终点进行非劣效性的统计测试, 但在第16周, 在LASA和EORTC QLQ-C30得分中, 与ECU相比, 在培可他普兰情况下一致地观察到QoL的显著和临床相关的改善。

[0394] 对治疗的血液学应答

[0395] 使用所需压积红细胞输血次数、血红蛋白 (Hb) 水平、乳酸脱氢酶 (LDH) 水平和绝对网织红细胞计数 (ARC), 对治疗的血液学应答分类 (根据Risitano AM, 等人 Front Immunol. 2019; 10:1157) 为完全、主要、良好、部分、次要或无应答。完全应答: 无需输血, Hb 稳定在正常范围内, 并且无溶血迹象 (即, $LDH \leq 1.5 \times$ 正常上限 [ULN], $ARC \leq 150,000/\mu L$)。主要应答: 没有输血, 正常Hb, 但有溶血迹象 ($LDH > 1.5 \times$ ULN和/或 $ARC > 150,000/\mu L$)。良好应

答:不输血,但有慢性轻度贫血或溶血迹象。部分应答:慢性中度贫血和/或偶尔输血(<3个单位/6个月)。微小应答:需要定期输血(3-6个单位/6个月)。无应答:需要定期和频繁输血(>6个单位/6个月)。

[0396] 意向治疗(ITT)群体包括41名随机分配至培可他普兰的患者和39名随机分配至依库珠单抗的患者。由于第16周的数据不完整,所以培可他普兰组中的4名患者和依库珠单抗组中的1名患者无法评估用于分析。

[0397] 如图10所示,在16周时,应答类别分布如下:完全应答在培可他普兰组中是39%并且在依库珠单抗组中是0%,良好应答31.7%和5.1%(分别培可他普兰和依库珠单抗),部分应答14.6%和41.0%(分别培可他普兰和依库珠单抗),最小应答4.9%和23.1%(分别培可他普兰和依库珠单抗),无应答0%和28.2%(分别培可他普兰和依库珠单抗)。总共,培可他普兰组中29/41名患者(70.7%)至少实现了良好血液学应答,相比之下依库珠单抗组2/39(5.1%)。可导致对治疗的血液学应答的异质性的因素包括骨髓功能受损、残余血管内溶血和残余C3介导的血管外溶血。排除了骨髓衰竭,并且没有观察到LDH的差异,从而表明导致两组之间差异的主要因素是预防C3介导的EVH(如通过PNH RBC的C3调理作用的减少所证实)。这项事后分析证明,与依库珠单抗相比,培可他普兰导致PNH患者中朝向更好血液学应答的显著转变。这些结果进一步支持了以下概念,即通过在控制IVH的同时预防EVH进行近端补体抑制带来PNH治疗的有意义的改善。

[0398] 安全性

[0399] 培可他普兰通常良好耐受。没有死亡。3名随机分配至培可他普兰组的受试者由于溶血TEAE(一名是SAE)而停止研究治疗。事件发生在随机化对照期的第4周与第8周之间。在这些事件之前或同时没有报告补体扩增条件。LDH增加至3-11X ULN。3名受试者中的2名在溶血事件前的培可他普兰血清浓度低于预期。两名患者在停止治疗前将培可他普兰的给药增加至每3天一次1080mg。在随机化16周期间,各组之间不良事件的频率相似,如下表8所描绘。

[0400] 表8:

	培可他普兰 n (%)	依库珠单抗 n (%)
概述		
任何TEAE	26 (97.8)	34 (87.2)
严重AE	7 (17.1)	6 (15.4)
由于AE而中止	3 (7.3)	0
目标不良事件		
所有感染	12 (29.3)	9 (23.1)
败血症	0	0
脑膜炎	0	0
溶血	4 (9.8)	9 (23.1)
注射部位反应	15 (36.6)	1 (2.6)
其它常见不良事件 (≥3)		
腹泻	9 (22.0)	1 (2.6)
头痛	3 (7.3)	9 (23.1)
疲劳	2 (4.9)	6 (15.4)
腹痛	5 (12.2)	4 (10.3)
背疼	3 (7.3)	4 (10.3)
头晕	1 (2.4)	4 (10.3)

[0401] 结论

[0403] 顶线数据表明,培可他普兰达到了试验的主要功效终点,展现优于依库珠单抗的优势,在第16周血红蛋白的经调整平均值 (3.8g/dL) 具有统计学上显著的提高 ($p < 0.0001$), 53% 高于依库珠单抗组。在第16周,与具有相对于基线8.7g/dL的-1.5g/dL变化的依库珠单抗治疗的患者 ($n = 39$) 相比,培可他普兰治疗的受试者 ($n = 41$) 具有相对于基线8.7g/dL的2.4g/dL的经调整平均血红蛋白增加。无论基线输血分层如何,都注意到血红蛋白的提高。

[0404] 此外,培可他普兰在关键次要终点方面显示出有希望的结果。培可他普兰在输血避免和绝对网织红细胞计数方面满足非劣效性。培可他普兰在平均乳酸脱氢酶或LDH和疲劳方面显示出积极趋势,如通过慢性疾病疗法的功能性评估或FACIT疲劳得分来测量。总结来自关键次要终点的结果的表描绘在图7A和7B (包括输血后数据) 中。在16周时血液学标志物的正常化和FACIT-疲劳得分的临床上有意义的改善在图8中进行了描绘。如图8所示,78%的培可他普兰治疗的患者实现了网织红细胞正常化,对比3%的依库珠单抗治疗的患者;71%的培可他普兰治疗的患者实现了LDH正常化,对比15%的依库珠单抗治疗的患者;并且73%的培可他普兰治疗的患者实现了FACIT-疲劳得分的至少3分提高,对比0%的依库珠单抗治疗的患者 (FACIT-疲劳得分的3分提高通常被认为具有临床意义,参见例如,Cella等人, *J Pain Symptom Manage.* 2002; 24 (6) : 547-561; Nordin等人, *BMC Med Res Methodol.* 2016; 16: 62)。

[0405] PEGASUS试验的统计分析计划提供了混合模型-重复测量 (MMRM) 方法的使用。为避免在试验的16周随机化期间输血对血红蛋白水平的影响,如果患者在16周随机化期间接受了输血,则第一次输血后的任何测量值均从MMRM分析中使用的数据中删失。使用来自试验的观察数据 (其包括所有输血后测量值) 的治疗效果与来自MMRM分析的报告结果一致并支持所述报告结果。

[0406] 在试验中,培可他普兰的安全性特征与依库珠单抗相当。培可他普兰组中41名患

者中有7名(17.1%)经历严重不良事件或SAE,并且依库珠单抗组中39名患者中有6名(15.4%)经历SAE。两个治疗组均未报告脑膜炎病例和死亡病例。在16周随机化对照治疗期间,培可他普兰和依库珠单抗组中报告的最常见不良事件分别是注射部位反应(36.6%对比2.6%)、腹泻(22.0%对比2.6%)、头痛(7.3%对比23.1%)和疲劳(4.9%对比15.4%)。另一个常见的不良事件是溶血,其据报告在培可他普兰组有4名患者(9.8%)且在依库珠单抗组中有9名患者(23.1%)。这导致培可他普兰组中的三次中止。

[0407] 两组中所有完成随机化期的患者(77/80)均进入32周的开放标签培可他普兰治疗期。

[0408] 实施例2-在先前用依库珠单抗治疗的阵发性睡眠性血红蛋白尿症患者中培可他普兰对比雷夫利珠单抗的比较有效性:匹配调整的间接比较

[0409] 旨在通过比较3期研究结果、使用匹配调整的间接比较(MAIC)方法、锚定研究中的常见比较组依库珠单抗来评估培可他普兰与雷夫利珠单抗的比较有效性。

[0410] 方法

[0411] 实施例1中描述的来自PEGASUS的个体患者数据(在先前用依库珠单抗治疗的PNH患者中比较培可他普兰和依库珠单抗的正在进行的、随机化3期研究)用于调整与来自随机化“302”研究的汇总公布的结果相比的基线差异”(Kulasekararaj等人,2019,Blood133:540-549,PMID:30510079),其在先前用依库珠单抗治疗的PNH患者中比较了雷夫利珠单抗和依库珠单抗。两项研究具有相似的资格标准。然而,PEGASUS还要求患者的血红蛋白<10.5g/dL且绝对网织红细胞计数>1.0x正常上限;这些标准不适用于302研究。为了调整基线特征的交叉研究差异,使用倾向评分加权来平衡基线人口统计学和临床特征。评估的结果包括:输血避免、输注的压积红细胞(PRBC)单位总数、血红蛋白稳定化以及慢性疾病疗法的功能性评估(FACIT)-疲劳得分的变化。结果在第16周从PEGASUS和第26周从302研究中评估。分别比较了PEGASUS和302研究的FACIT-疲劳得分的未经调整均值和最小二乘均值变化。计算加权Wald检验和95%置信区间(CI)以比较分类和连续结果(即分别卡方检验和z检验)。

[0412] 结论

[0413] MAIC方法允许在没有头对头试验的情况下检查培可他普兰对比雷夫利珠单抗的比较有效性。如图11所示,结果表明在PEGASUS中接受C3抑制剂培可他普兰的患者对比在302研究中接受C5抑制剂雷夫利珠单抗的患者,输血避免、血红蛋白稳定化和疲劳的改善以及输注的PRBC单位总数的减少。

[0414] 实施例3-PEGASUS(48周研究结果)

[0415] 本实施例描述来自实施例1中描述的3期研究的48周结果。

[0416] 方法

[0417] 遵循实施例1的方法。所进行的PEGASUS试验的示意图示于图1B中。

[0418] 完成PEGASUS研究(其与依库珠单抗相比评估了研究药物培可他普兰)的16周随机化对照期的所有患者(n=77)进入了开放标签期(OLP)并从第17周至第48周接受了研究药物。

[0419] 结果

[0420] 血红蛋白

[0421] 在第48周,在培可他普兰治疗的患者中血红蛋白增加持续,相对于基线的平均改善为2.7g/dL,这与第16周在培可他普兰治疗的患者情况下观察到的2.7g/dL平均增加相当。此外,在开放标签期间转换为培可他普兰的依库珠单抗治疗的患者经历血红蛋白和其它血液学和临床测量值的持续改善,类似于在随机化对照期期间用培可他普兰单一疗法治疗的患者。图12示出APL-2组和依库珠单抗组的从基线至第48周的平均血红蛋白(g/dL)水平(随时间推移的观察数据)。

[0422] 其它关键次要终点

[0423] 除了血红蛋白的持续改善外,用培可他普兰治疗的患者在关键次要终点中也保持改善。在48周的研究中,73%的用培可他普兰治疗的患者保持不输血。为了比较,25%的患者在进入PEGASUS研究之前的一年内在用依库珠单抗治疗的同时没有输血。另外疾病标志物如网织红细胞计数、乳酸脱氢酶(LDH)水平和慢性疾病疗法的功能性评估(FACIT)-疲劳得分的改善得以维持(参见实施例1)。

[0424] 安全性

[0425] 总体而言,培可他普兰在整个48周研究中的安全性特征与实施例1中描述的数据一致。80名培可他普兰单一疗法治疗的患者中有24名(30%)经历了严重不良事件(SAE);所述SAE中的5例(6%)被评估为可能与研究治疗有关。没有报告脑膜炎病例。据报告,1例死亡是由于COVID-19所致并且与研究治疗无关。整个研究中报告的最常见不良事件(AE)是注射部位反应(36%)、溶血(24%)和腹泻(21%)。80名患者中有12名(15%)因不良事件中止,其中5名因溶血中止。完成开放标签期的67名患者中有64名(96%)选择进入扩展研究。

[0426] 结论

[0427] 用培可他普兰治疗导致血红蛋白的持续改善,在第48周时相对于基线平均增加2.7g/dL,这与第16周在培可他普兰治疗的患者情况下观察到的2.7g/dL增加相当。在用培可他普兰治疗的患者中观察到输血避免、网织红细胞计数、乳酸脱氢酶(LDH)水平和慢性疾病疗法的功能性评估(FACIT)-疲劳得分的持续改善。培可他普兰的安全性特征与先前报告的数据一致。

[0428] 等效方案

[0429] 本领域的技术人员仅仅使用常规实验将认识到或者能够确定本文所述的发明的具体实施方案的许多等效方案。本发明的范围不意图限于以上说明书,而是如在以下权利要求中所陈述的。

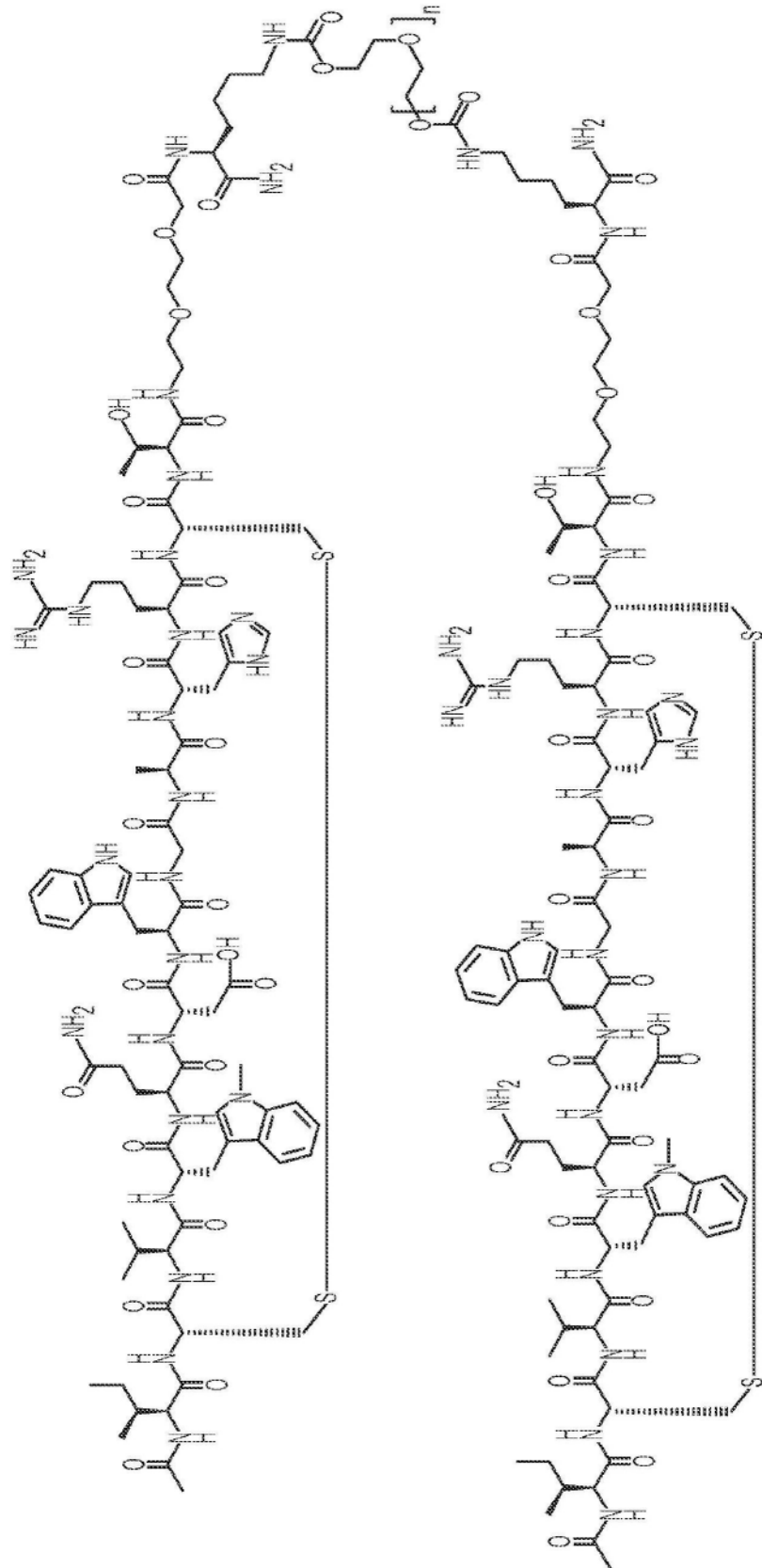


图1A

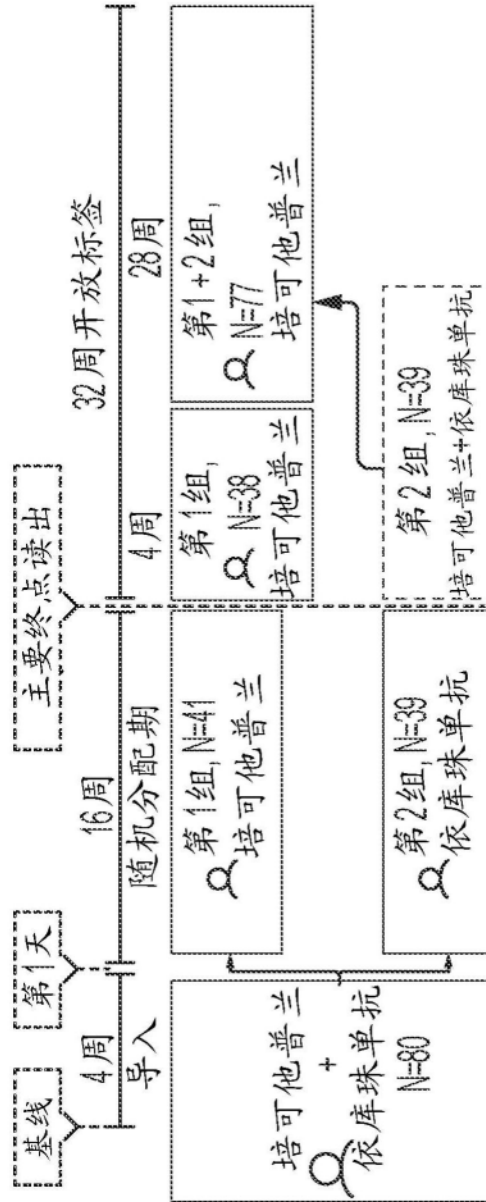


图1B

访视	考虑并发事件		所有可用数据	
	APL-2 N=41 LS均值(SE)	ECU N=39 LS均值(SE)	APL-2 N=41 LS均值(SE)	ECU N=39 LS均值(SE)
第2周	3.1 (0.29)	0.8 (0.31)	3.2 (0.29)	0.8 (0.30)
第4周	2.8 (0.25)	-1.5 (0.30)	2.9 (0.23)	-0.5 (0.24)
第6周	2.7 (0.28)	-1.5 (0.41)	2.9 (0.21)	0.0 (0.23)
第8周	2.4 (0.30)	-1.7 (0.45)	2.6 (0.23)	-0.1 (0.24)
第12周	2.8 (0.28)	-1.6 (0.42)	2.9 (0.22)	-0.3 (0.23)
第16*周	2.4 (0.36)	-1.5 (0.67)	2.7 (0.25)	0.0 (0.26)

*P= 值: <0.0001

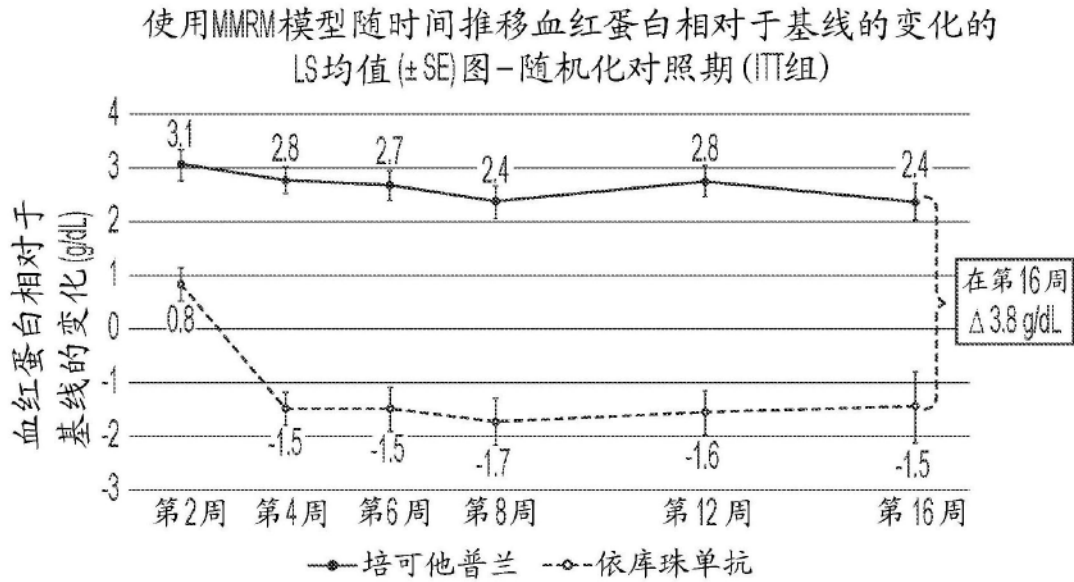


图2A

访视	考虑并发事件				所有可用数据				
	APL-2 N=41		ECU N=39		APL-2 N=41		ECU N=39		
	n	平均值 (SD)	相对于 基线的变化	n	平均值 (SD)	相对于 基线的变化	n	平均值 (SD)	相对于 基线的变化
基线	41	8.7 (1.07)	N/A	39	8.7 (0.89)	N/A	39	8.7 (0.89)	N/A
第2周	40	11.9 (1.63)	3.2 (1.43)	38	9.5 (2.27)	0.8 (2.08)	38	9.5 (2.32)	0.7 (2.12)
第4周	40	11.6 (1.62)	2.8 (1.36)	26	8.0 (1.26)	-0.8 (1.34)	39	8.1 (1.32)	-0.6 (1.46)
第6周	38	11.5 (2.01)	2.7 (1.64)	12	8.6 (1.39)	-0.3 (1.31)	36	8.6 (1.18)	-0.0 (1.05)
第8周	36	11.5 (1.86)	2.7 (1.69)	12	8.7 (0.76)	-0.4 (0.63)	39	8.5 (1.05)	-0.2 (1.00)
第12周	36	11.9 (1.54)	3.1 (1.51)	9	8.8 (1.23)	-0.4 (1.13)	39	8.3 (1.20)	-0.4 (1.12)
第16周	36	11.7 (1.89)	2.8 (2.02)	6	9.3 (0.84)	0.0 (0.44)	38	8.6 (0.96)	-0.2 (0.92)

图2B

血红蛋白随时间推移的平均值(±SE)图-随机化对照期-
使用所有可用数据(III组)

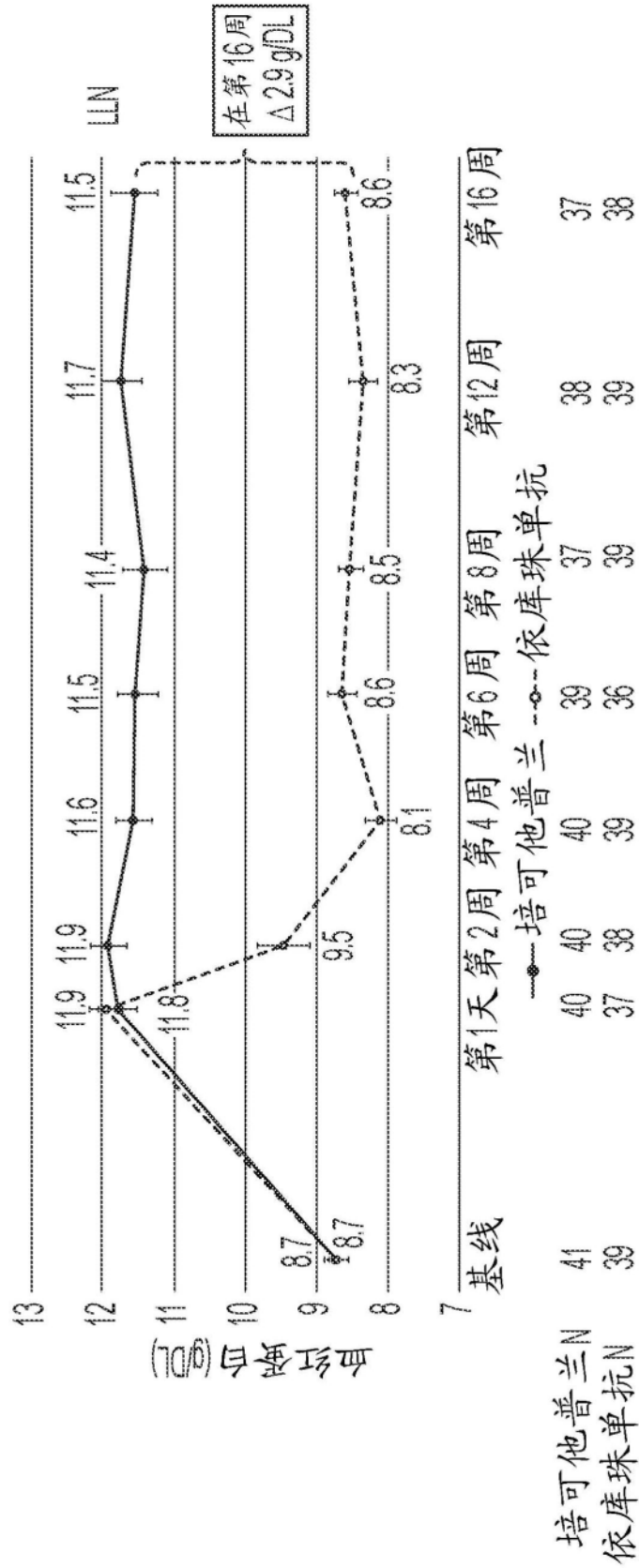


图2B续

□	培可他普兰 LS均值(SE)□	依库珠单抗 LS均值(SE)□	差异 (95%CI)□	P值□
<4输血, n□	20□	16□	□	□
相对于基线的Hb变化, g/dL□	2.97(0.36)□	-0.01(0.49)□	2.98*(1.73-4.23)□	<0.0001□
≥4输血, n□	21□	23□	□	□
相对于基线的Hb变化, g/dL□	2.11(0.60)□	-4.02(2.40)□	6.13*(0.79-11.48)□	0.0278□
<100,000/mm ³ 血小板, n□	12□	9□	□	□
相对于基线的Hb变化, g/dL□	3.23(0.67)□	-1.84(1.09)□	5.08*(2.39-7.77)□	0.0007□
≥100,000/mm ³ 血小板, n□	29□	30□	□	□
相对于基线的Hb变化, g/dL□	2.18(0.40)□	-0.92(0.74)□	3.10*(1.37-4.82)□	0.0009□

图2C

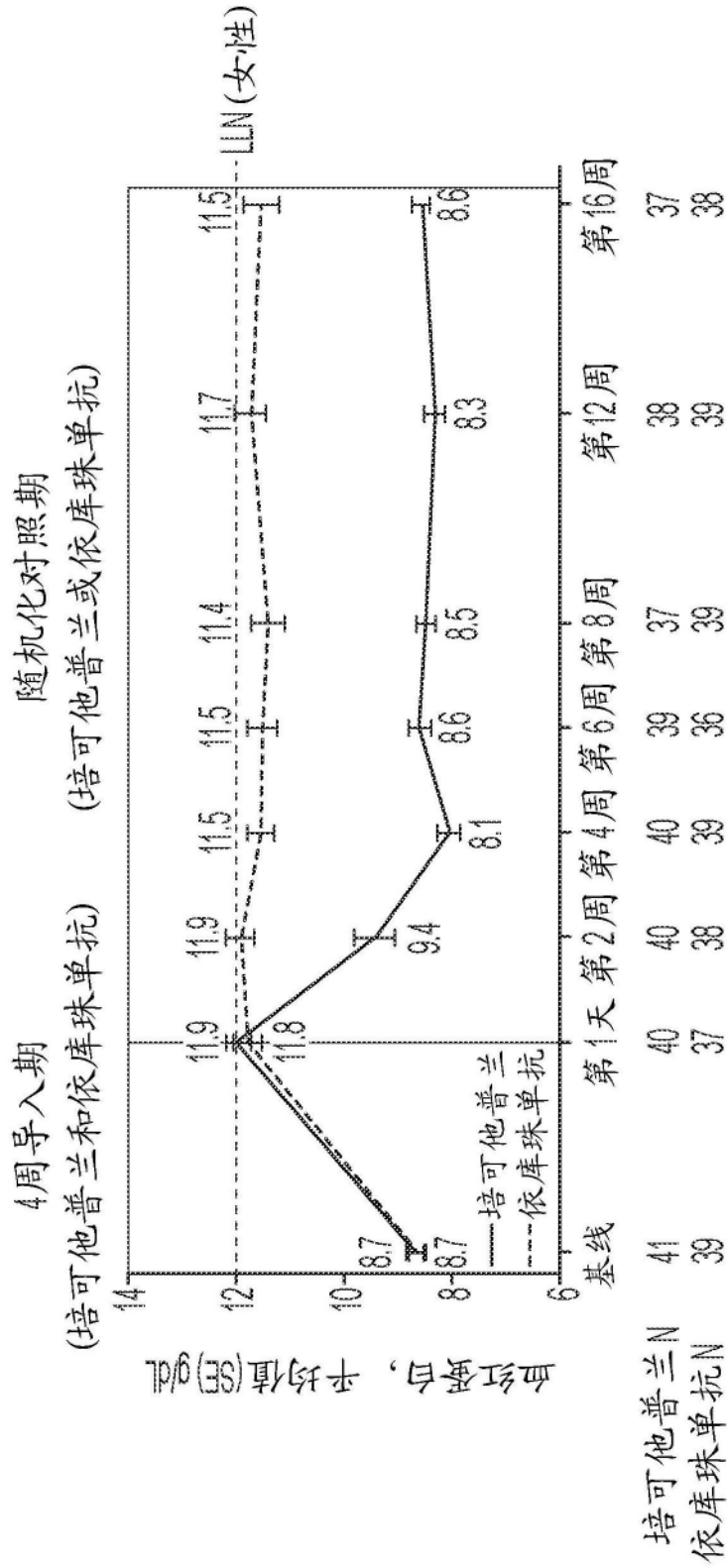


图2D

	统计数据	APL-2组 (N=41)	依库珠单抗组 (N=39)
是(无输血)	n (%)	35 (85.4)	6 (15.4)
否	n (%)	6 (14.6)	33 (84.6)
接受至少1次输血	n (%)	5 (83.3)	33 (100)
在没有输血的情况下退出研究	n (%)	1 (16.7)	0

百分比差异 (APL-2-依库珠单抗) 风险差异 (%) 62.5
 95% CI (48.3, 76.8)

图3A

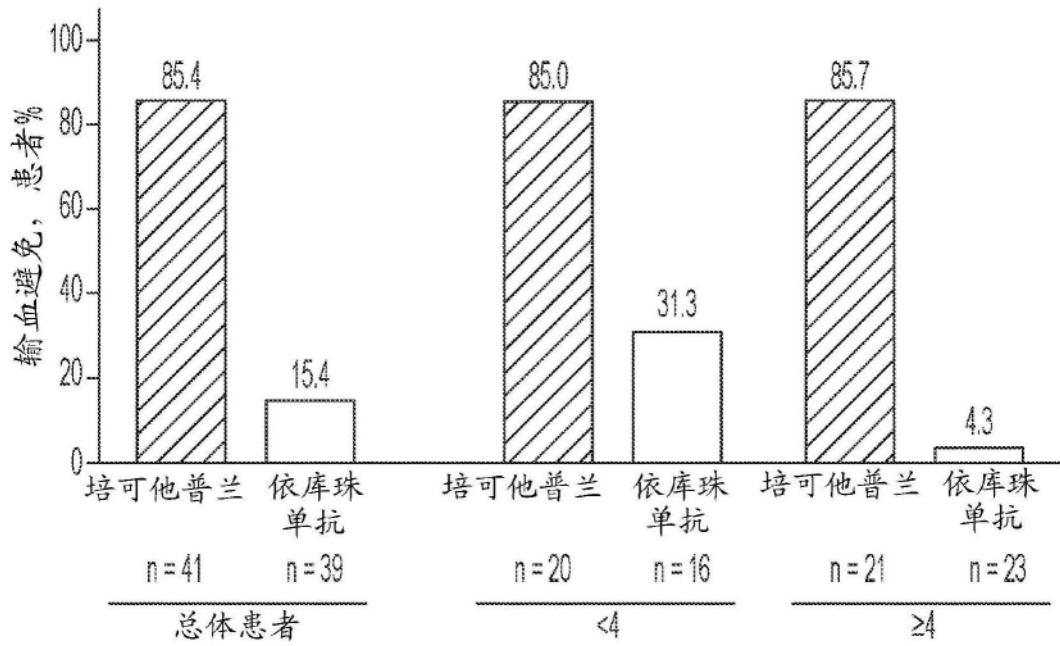


图3B

PRBC单位数量(所有受试者)		
	APL-2 N=41	ECU N=39
输血的PRBC 单位总数	26.0	201.0
n	41	39
平均值(SD)	0.6(2.10)	5.2(5.71)
中值	0.0	3.0
最小值, 最大值	0, 11	0, 27

Wilcoxon 秩和检验 p-值	<0.0001 (标称 p-值)
95% CI	(2.0, 4.0)

图3C

访视	考虑并发事件		所有可用数据	
	APL-2 N=41	ECU N=38	APL-2 N=41	ECU N=39
	LS 均值(SE)	LS 均值(SE)	LS 均值(SE)	LS 均值(SE)
第2周	-149 (5.9)	-126 (6.3)	-147 (6.0)	-122 (6.3)
第4周	-138 (7.8)	54 (10.1)	-136 (10.4)	29 (10.8)
第6周	-132 (7.0)	42 (10.7)	-131 (8.4)	1 (8.7)
第8周	-130 (7.1)	42 (11.0)	-128 (9.4)	-1 (9.6)
第12周	-131 (7.7)	-29 (15.8)	-129 (8.5)	-11 (8.5)
第16周	-135 (6.6)	28 (11.9)	-132 (9.0)	4 (9.2)

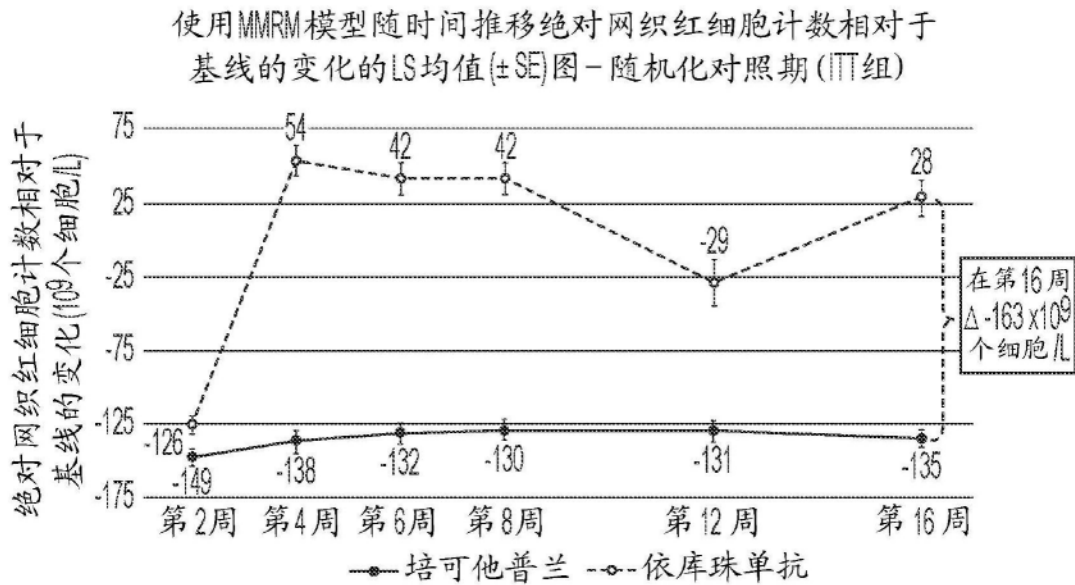


图4A

访视	考虑并发事件				所有可用数据				
	APL-2 N=41		ECU N=39		APL-2 N=41		ECU N=39		
	n	平均值 (SD)	相对于 基线的变化	n	平均值 (SD)	相对于 基线的变化	n	平均值 (SD)	相对于 基线的变化
基线	41	217 (75.2)	N/A	39	216 (69.1)	N/A	39	216 (69.1)	N/A
第2周	40	69 (36.6)	-152 (73.0)	37	92 (44.6)	-125 (48.4)	37	92 (44.6)	-125 (48.4)
第4周	40	78 (37.8)	-140 (69.1)	20	276 (89.9)	36 (45.7)	38	243 (98.0)	28 (72.4)
第6周	36	83 (35.4)	-127 (62.5)	12	243 (74.9)	29 (53.6)	36	213 (78.3)	0 (57.5)
第8周	36	83 (30.8)	-132 (69.7)	11	259 (77.8)	28 (50.0)	39	214 (87.0)	-3 (61.7)
第12周	35	82 (34.5)	-137 (65.6)	7	187 (65.0)	-21 (104.3)	39	203 (72.2)	-13 (60.8)
第16周	34	78 (26.9)	-142 (64.6)	6	220 (92.3)	12 (43.3)	37	219 (89.4)	3 (51.5)

图4B

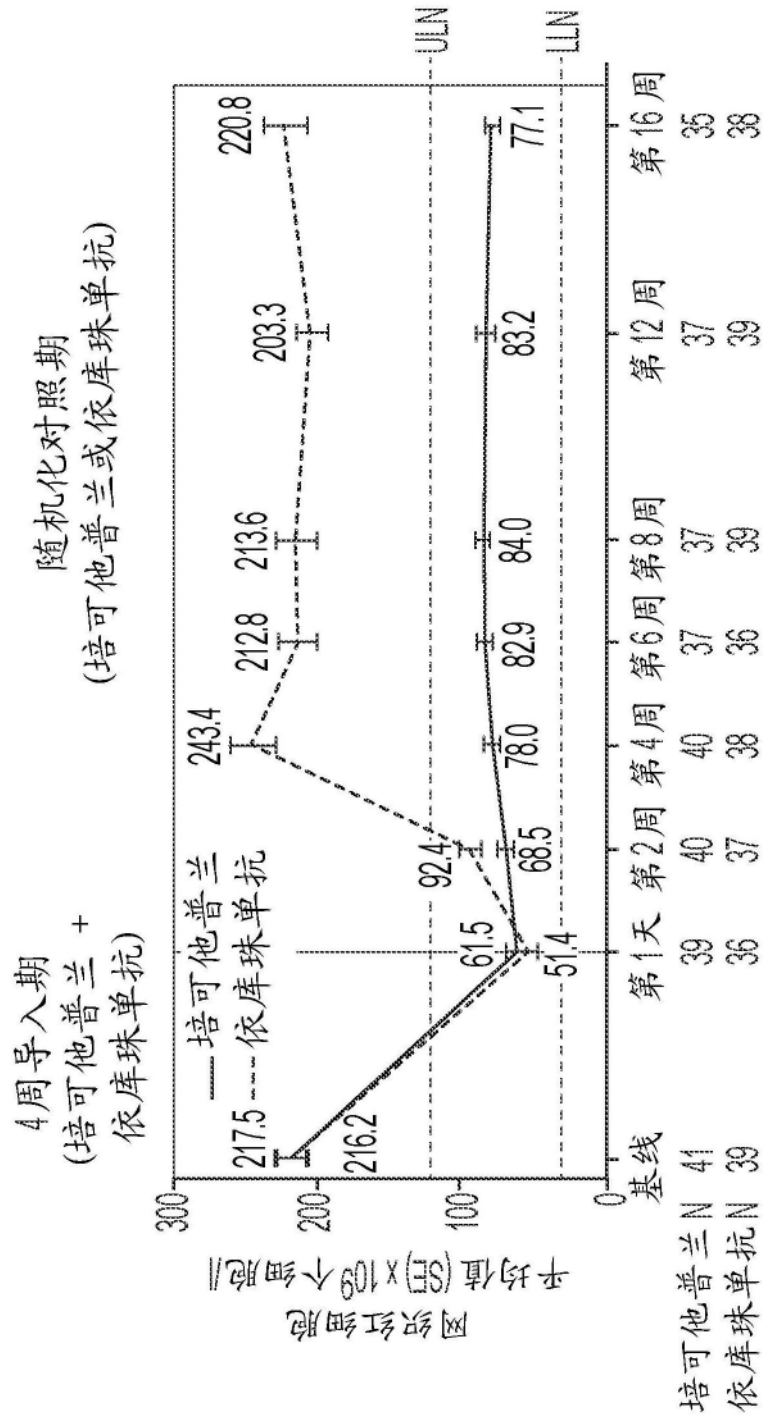


图4B续

考虑并发事件		
	APL-2 N=41	ECU N=39
访视	LS均值(SE)	LS均值(SE)
基线	258 (96.9)	309 (284.8)
第2周	-91 (27.7)	90 (29.5)
第4周	-58 (20.2)	27 (26.9)
第6周	-25 (41.9)	30 (66.3)
第8周	26 (75.9)	19 (121.3)
第12周	-12 (51.3)	-25 (83.8)
第16周	-15 (42.7)	-10 (71.1)

LDH正常范围: 113-226 U/L

使用MMRM模型随时间推移LDH相对于基线的变化的LS均值(±SE)图—
随机化对照期 (ITT组)

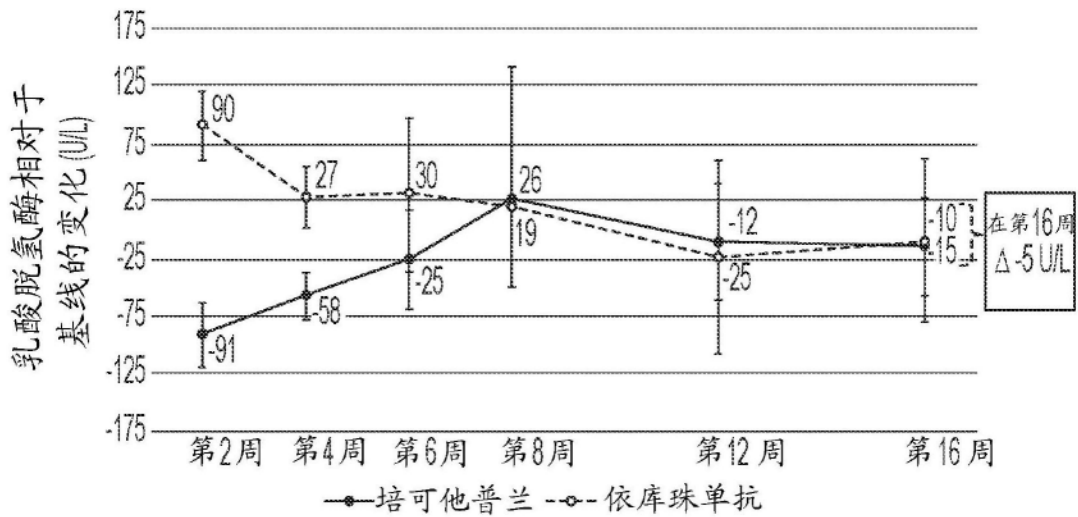


图5A

访视	考虑并发事件				所有可用数据				
	APL-2 N=41		ECU N=39		APL-2 N=41		ECU N=39		
基线	n	平均值 (SD)	相对于 基线的变化	n	平均值 (SD)	相对于 基线的变化	n	平均值 (SD)	相对于 基线的变化
第2周	41	258 (96.9)	N/A	39	309 (284.8)	N/A	39	309 (284.8)	N/A
第4周	41	163 (62.7)	-95 (91.9)	39	377 (330.7)	69 (230.1)	39	397 (359.3)	88 (237.7)
第6周	40	189 (86.7)	-69 (99.9)	21	287 (132.2)	-9 (175.5)	39	346 (286.5)	37 (159.7)
第8周	38	227 (230.4)	-21 (238.2)	14	372 (459.7)	33 (282.0)	39	335 (358.4)	26 (209.5)
第12周	36	216 (149.2)	-38 (171.8)	10	209 (43.1)	-34 (144.4)	36	306 (286.6)	17 (182.2)
第16周	36	188 (76.1)	-69 (103.8)	7	175 (54.4)	-86 (143.1)	39	289 (297.5)	-19 (157.5)
	35	189 (79.2)	-68 (104.5)	6	183 (28.8)	-89 (195.7)	36	357 (483.78)	51 (305.3)

图5B

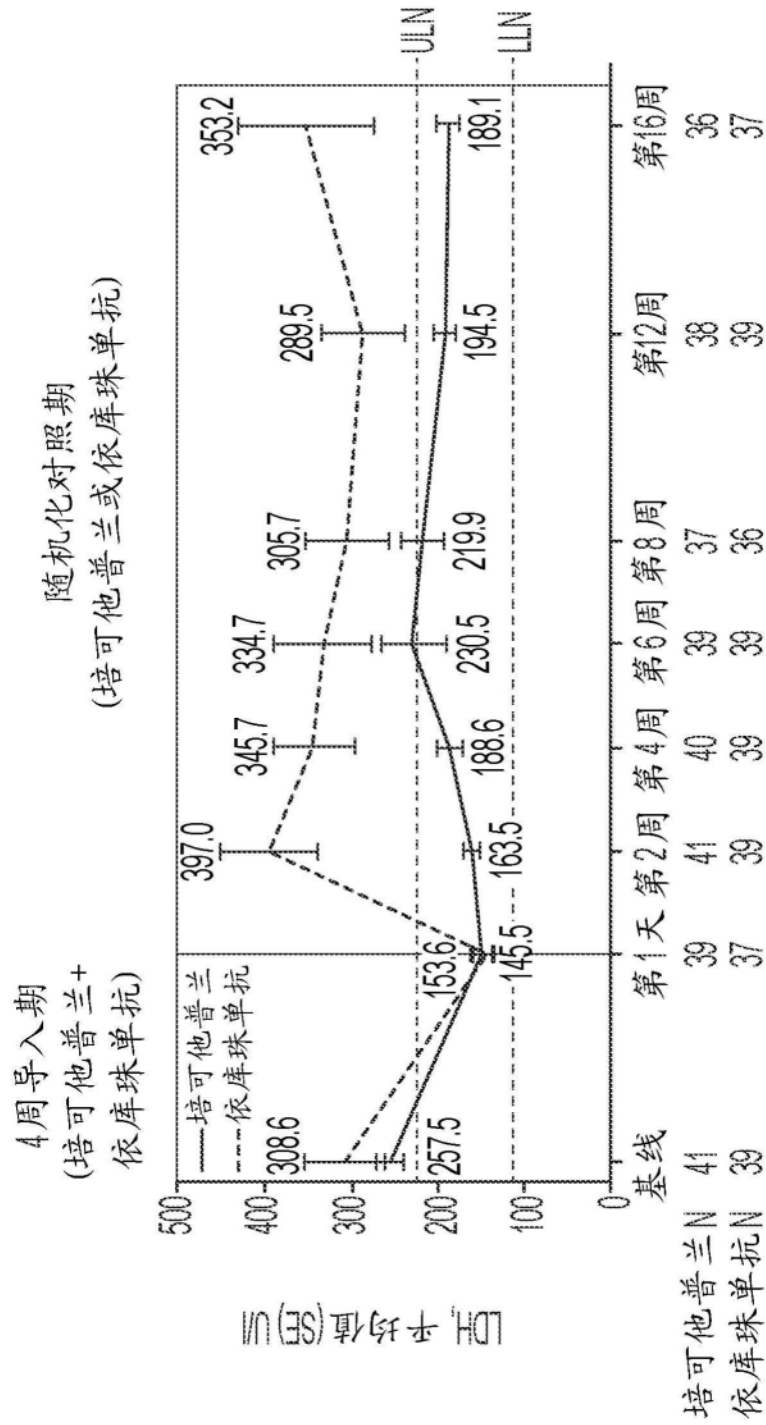


图5B续

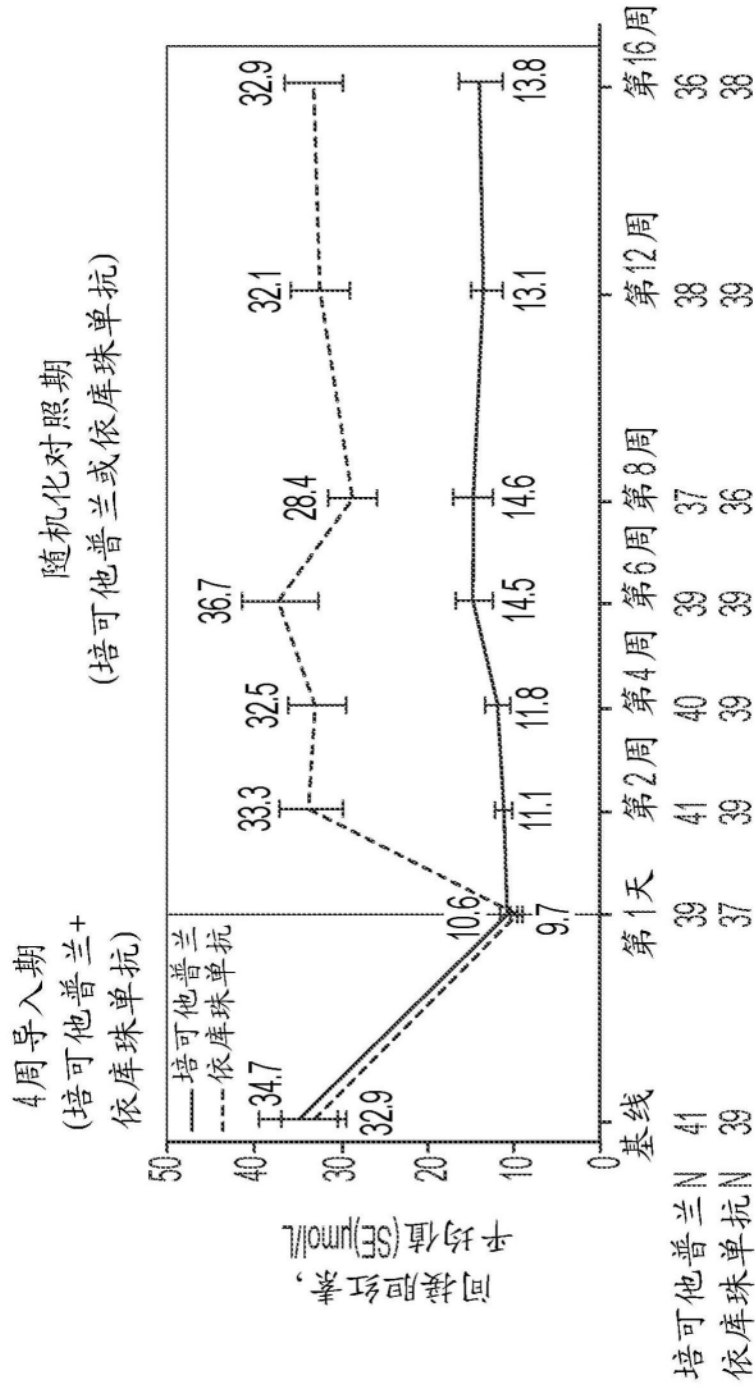


图5C

访视	考虑并发事件	
	APL-2 N=41	ECU N=37
基线	LS均值(SE)	LS均值(SE)
第2周	32.2 (11.38)	31.6 (12.51)
第4周	10.8 (1.26)	0.5 (1.36)
第6周	8.7 (1.53)	-4.4 (1.95)
第8周	7.6 (1.60)	-5.4 (2.26)
第12周	10.0 (1.44)	-3.5 (2.07)
第16周	10.0 (1.33)	-3.7 (2.26)

FACIT-疲劳得分范围:0-52分

使用MMRM模型随时间推移FACIT疲劳量表得分相对于基线的变化的LS均值(±SE)图-随机化对照期(ITT组)

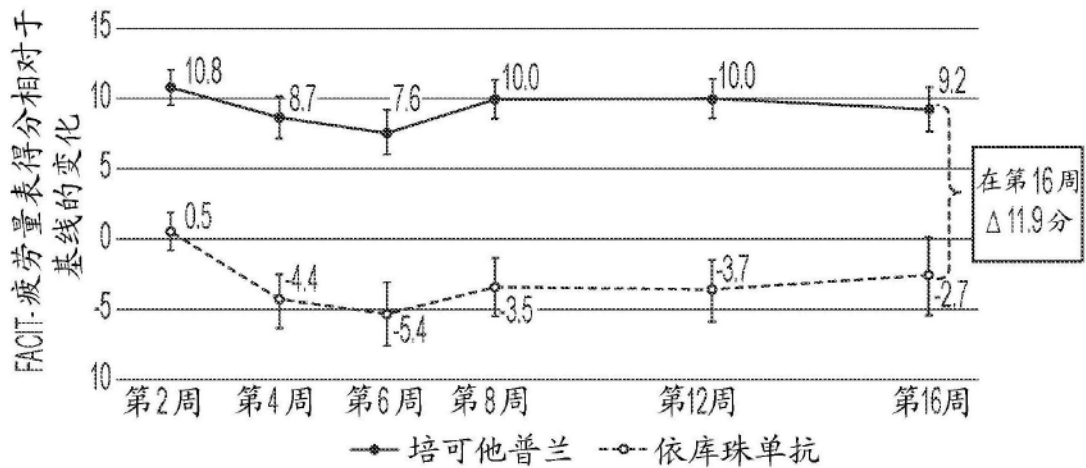


图6A

访视	考虑并发事件				所有可用数据				
	APL-2 N=41		ECU N=39		APL-2 N=41		ECU N=39		
基线	n	平均值 (SD)	相对于 基线的变化	n	平均值 (SD)	相对于 基线的变化	n	平均值 (SD)	相对于 基线的变化
第2周	41	32.2 (11.38)	N/A	38	31.6 (12.51)	N/A	38	31.6 (12.51)	N/A
第4周	40	43.4 (6.89)	10.9 (8.66)	38	32.8 (11.05)	1.5 (11.17)	38	32.7 (11.11)	1.4 (10.97)
第6周	39	41.0 (10.50)	9.0 (10.71)	20	29.7 (12.54)	-2.5 (9.37)	37	28.1 (12.23)	-3.5 (8.96)
第8周	38	40.5 (10.05)	8.2 (11.8)	14	29.1 (16.07)	-5.2 (7.24)	38	30.8 (12.28)	-0.7 (8.71)
第12周	37	42.8 (8.53)	10.9 (10.71)	10	30.2 (16.61)	-6.0 (3.54)	38	32.3 (11.75)	0.2 (7.97)
第16周	36	43.1 (6.97)	12.0 (8.61)	7	31.7 (15.98)	-5.9 (3.89)	39	30.7 (11.61)	-0.2 (9.68)
	35	42.5 (8.83)	11.4 (9.11)	6	34.7 (16.35)	-5.8 (3.25)	38	30.8 (11.77)	-1.4 (8.73)

图6B

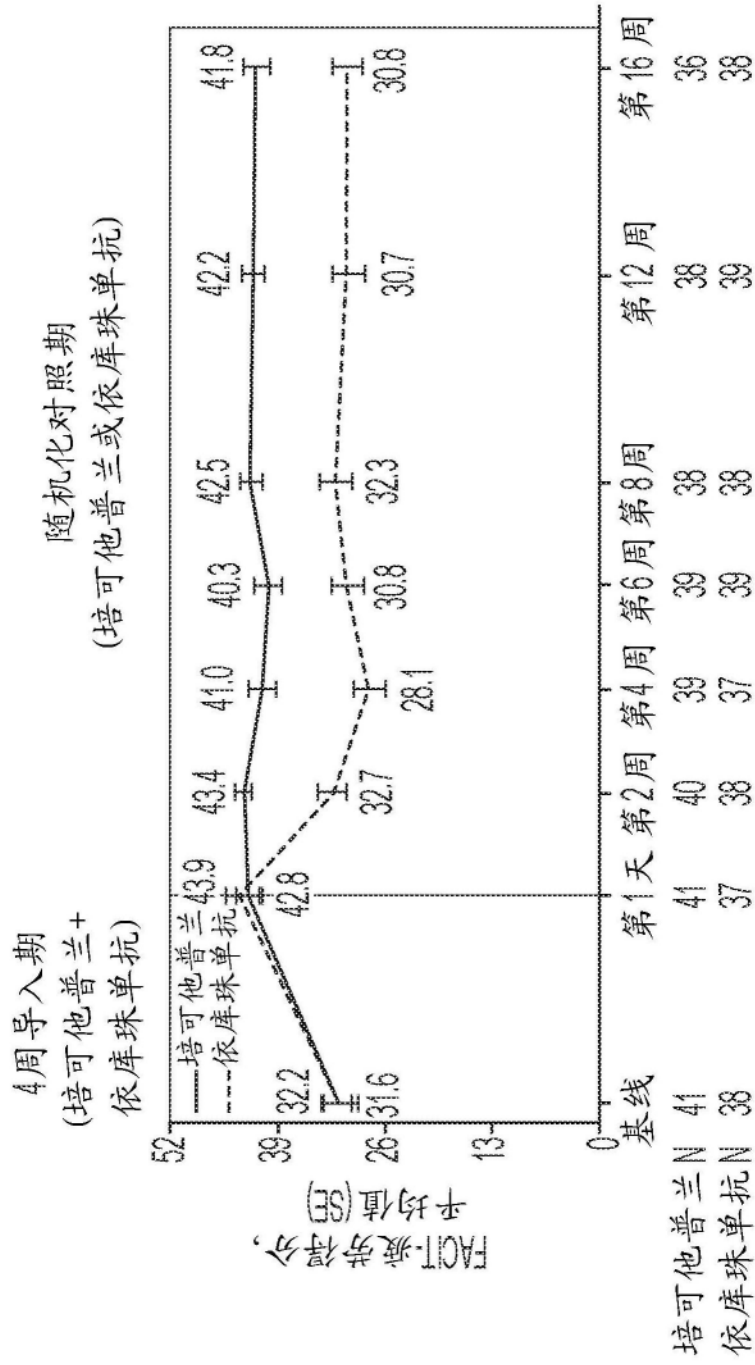


图6B续

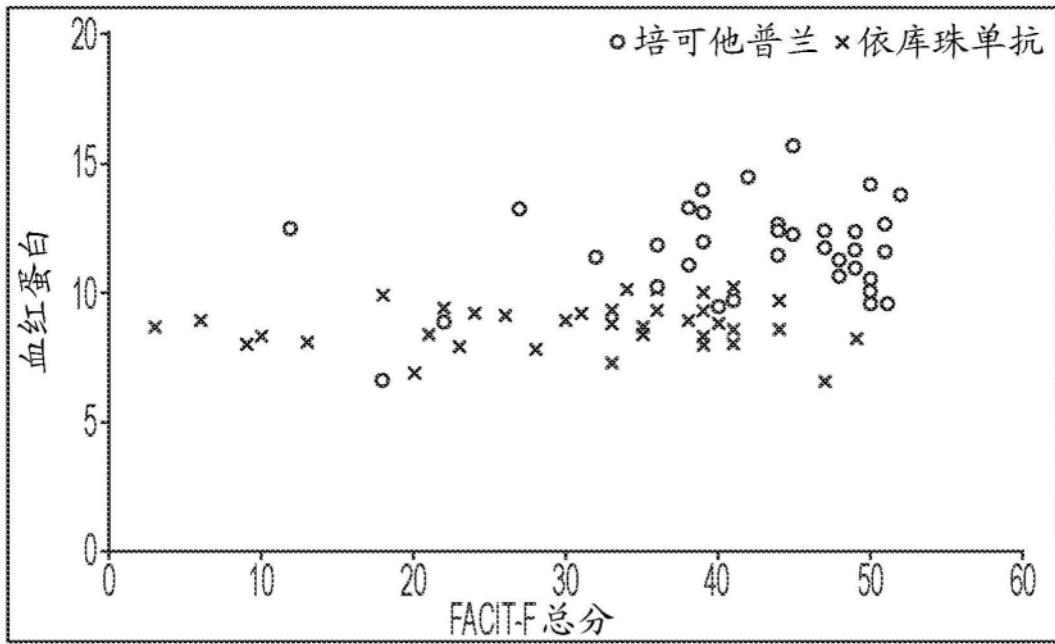


图6C

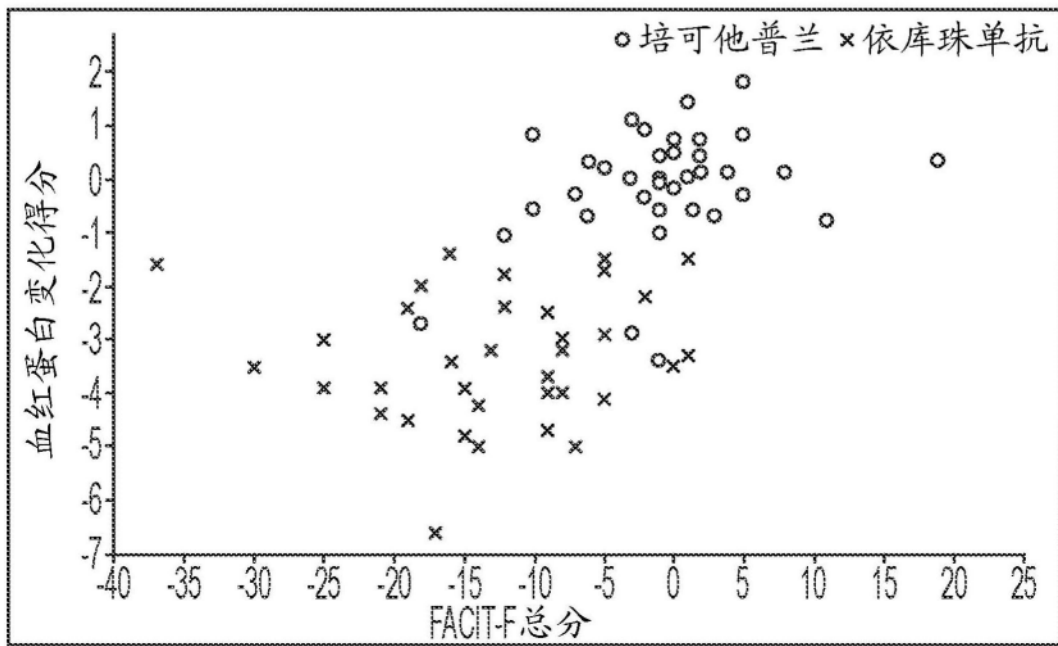


图6D

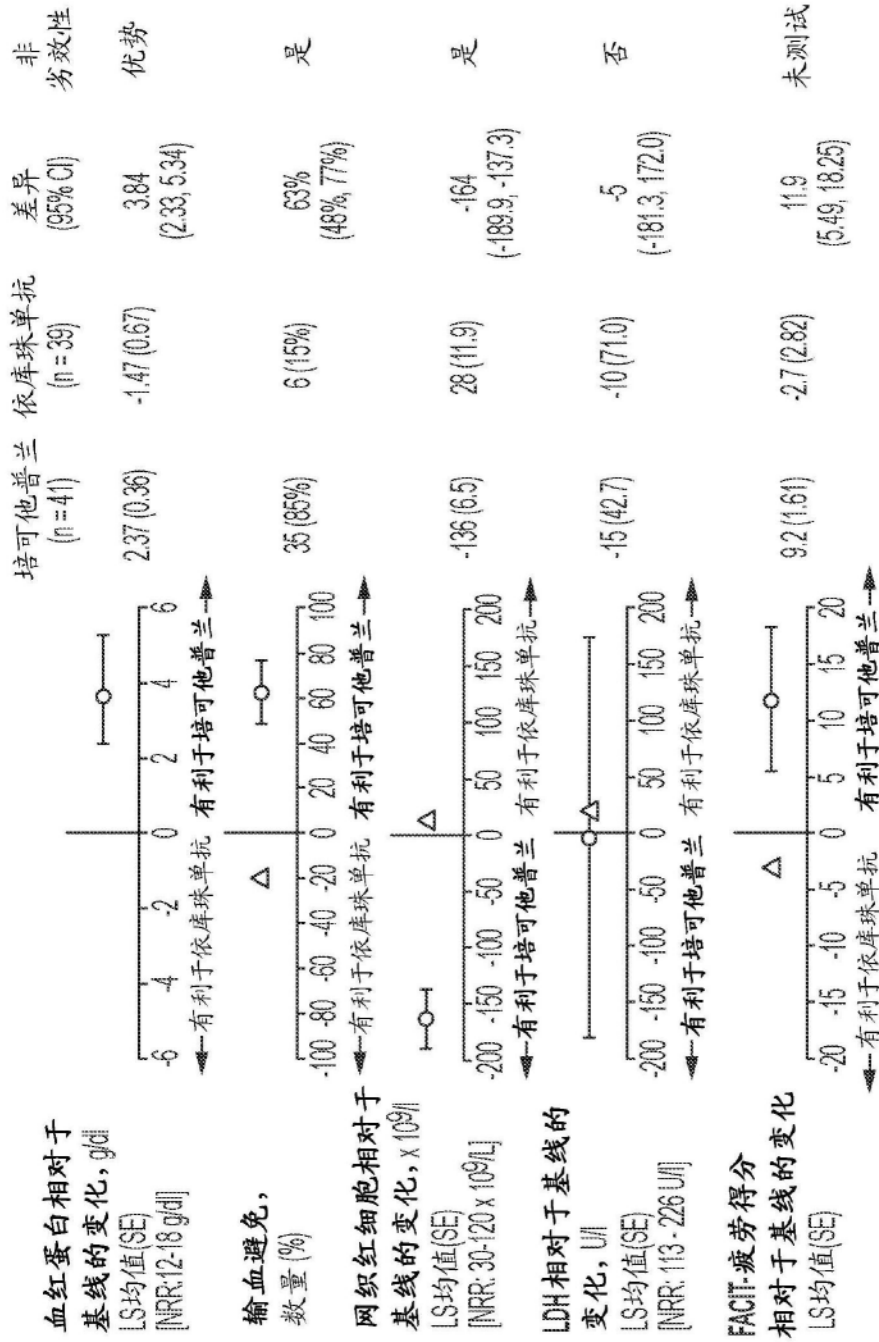


图7A

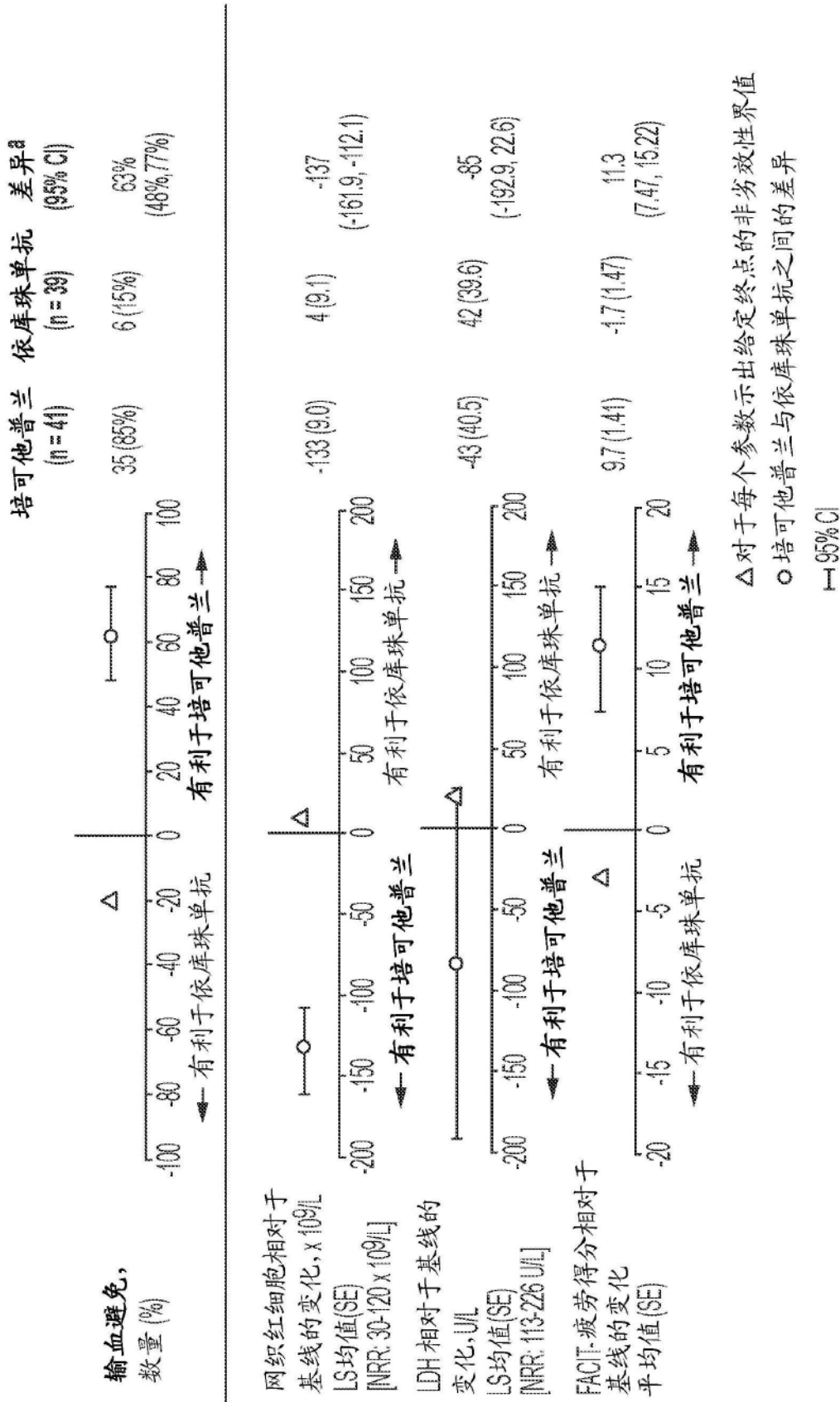


图7B

	培可他普兰	依库珠单抗	经调整的 风险差异	95% CI
血红蛋白				
正常化, n (%) ^a	14 (34)	0 (0)	30.4	14.9, 45.9
网织红细胞				
正常化, n (%) ^b	32 (78)	1 (2.6)	66.4	53.1, 79.7
LDH				
正常化, n (%) ^c	29 (70.7)	6 (15.4)	48.8	32.2, 65.3
FACIT-疲劳得分				
相对于基线改善 ≥3 分, n (%)		30 (73.2)		0 (0)

图8

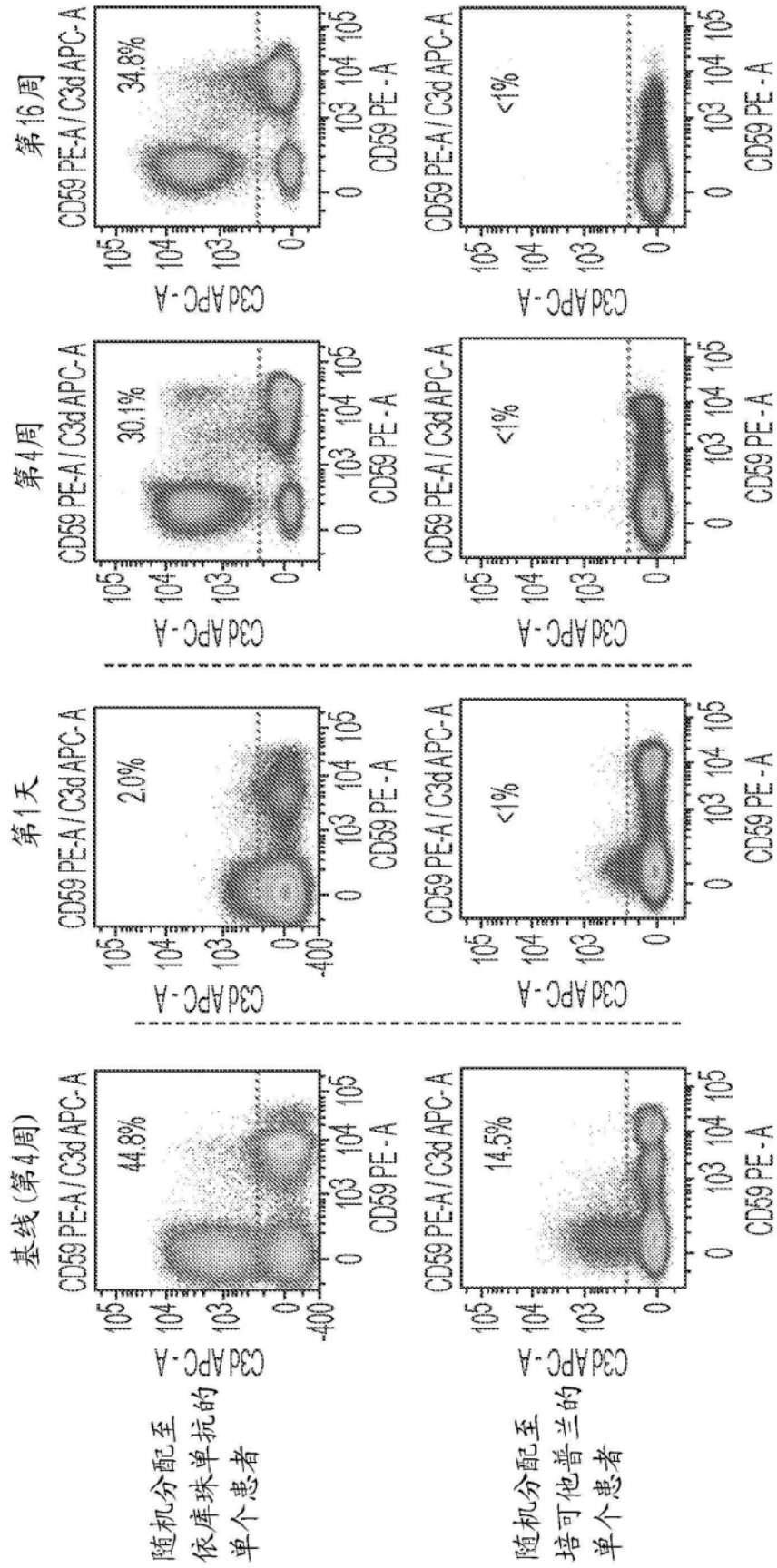


图9A

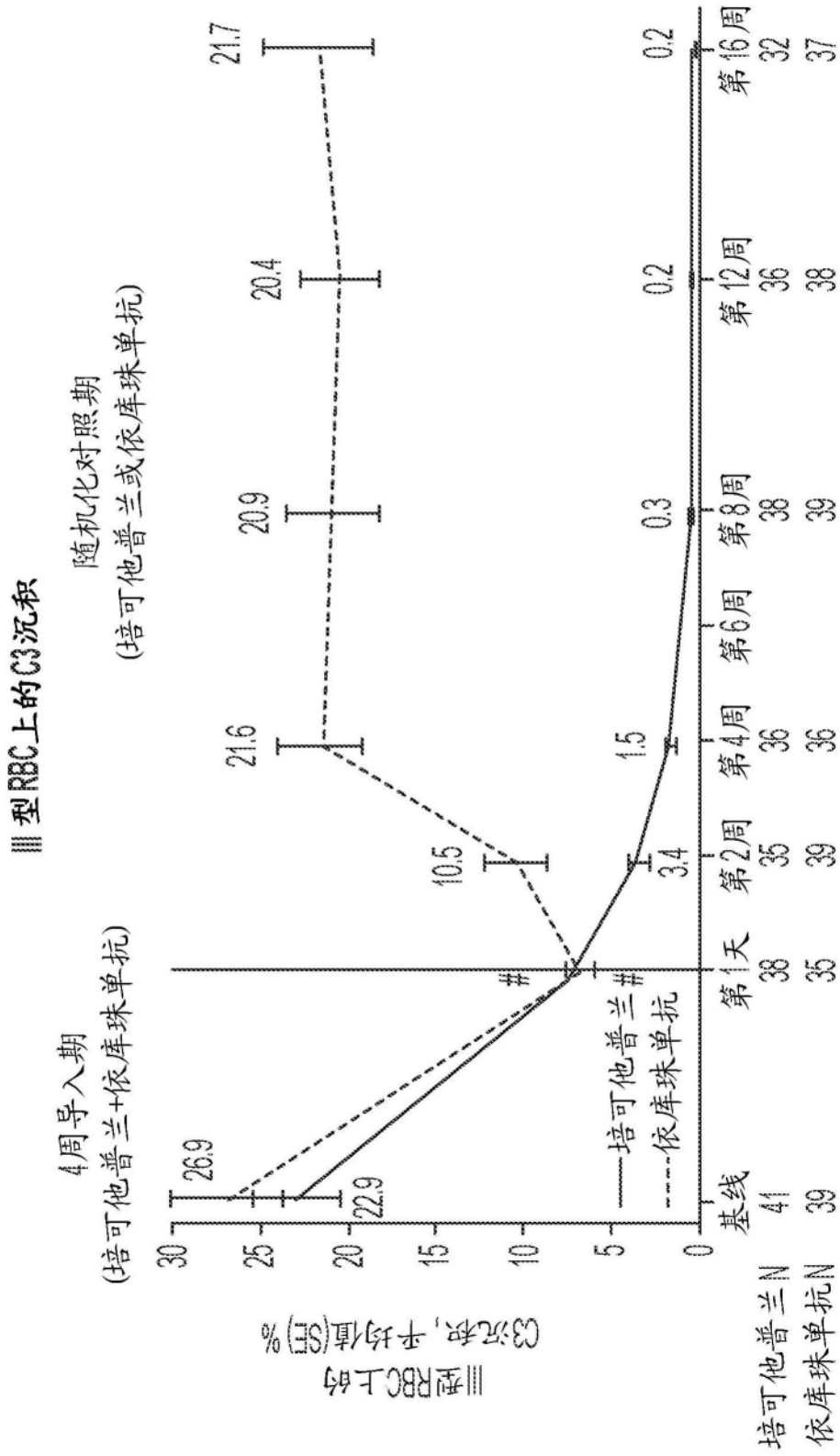


图9B

	克隆大小: II+III型PNH RBC%, 平均值(SD)	C3负载: C3d-阳性 II+III型PNH RBC%, 平均值(SD)
培可他普兰		
基线(n=41)	66.8 (26.5)	17.7 (13.5)
第16周(n=32)	93.9 (6.4)	0.2 (0.3)
相对于基线的 变化	27.7 (24.5)	-17.9 (12.8)
依库珠单抗		
基线(n=39)	72.9 (25.8)	19.8 (15.0)
第16周(n=37)	62.6 (26.0)	16.9 (15.5)
相对于基线的 变化	-9.7 (14.6)	-3.2 (10.5)

图9C

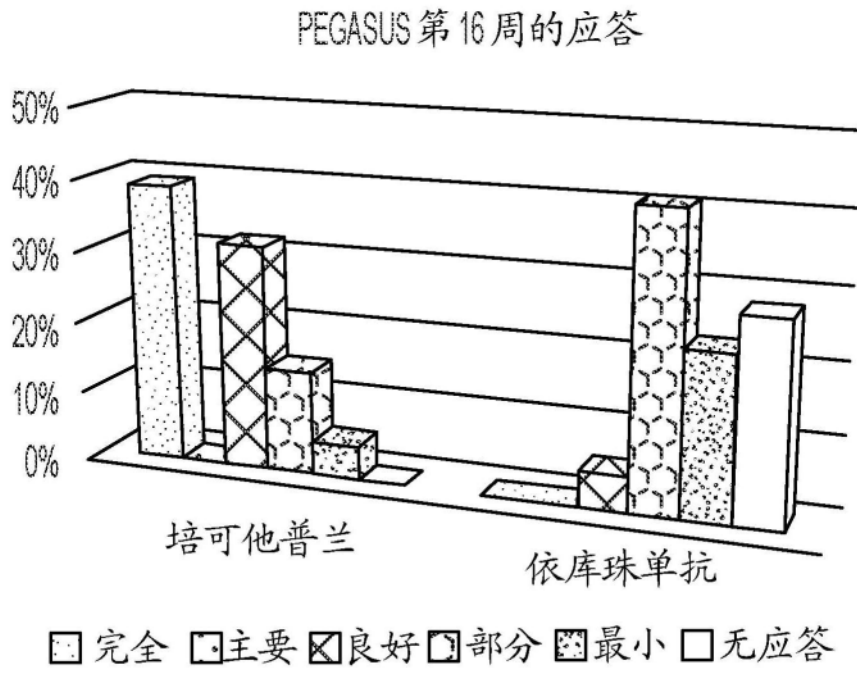


图10

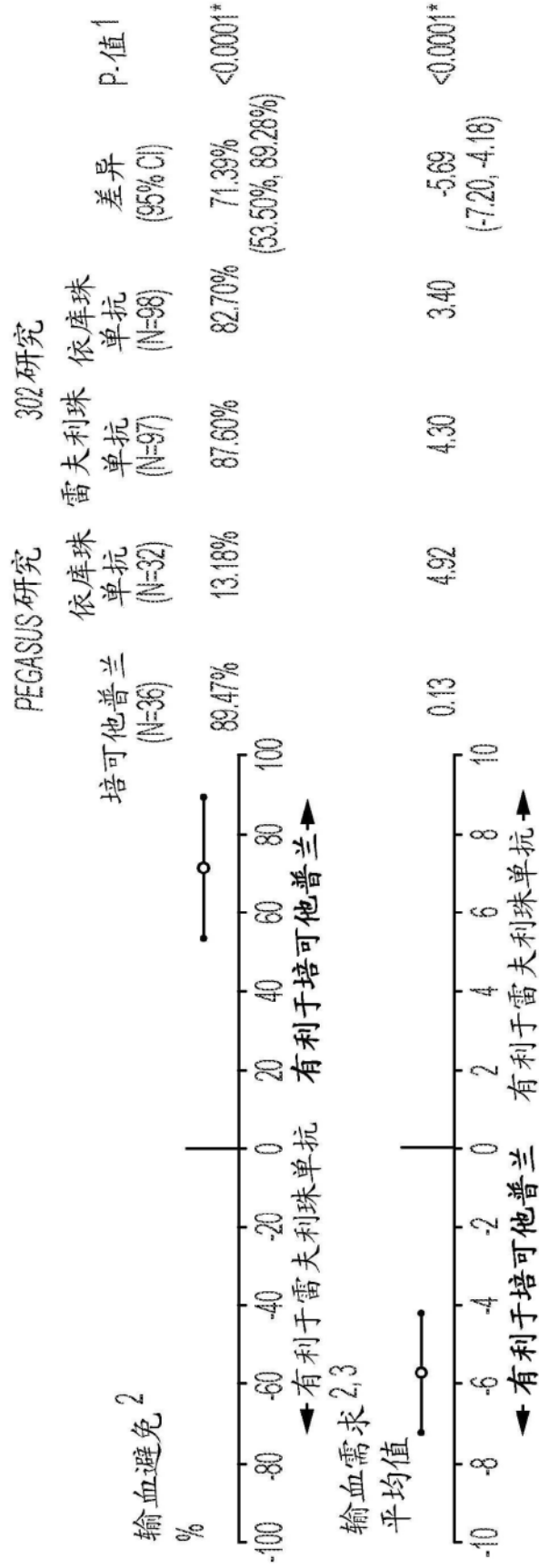


图11

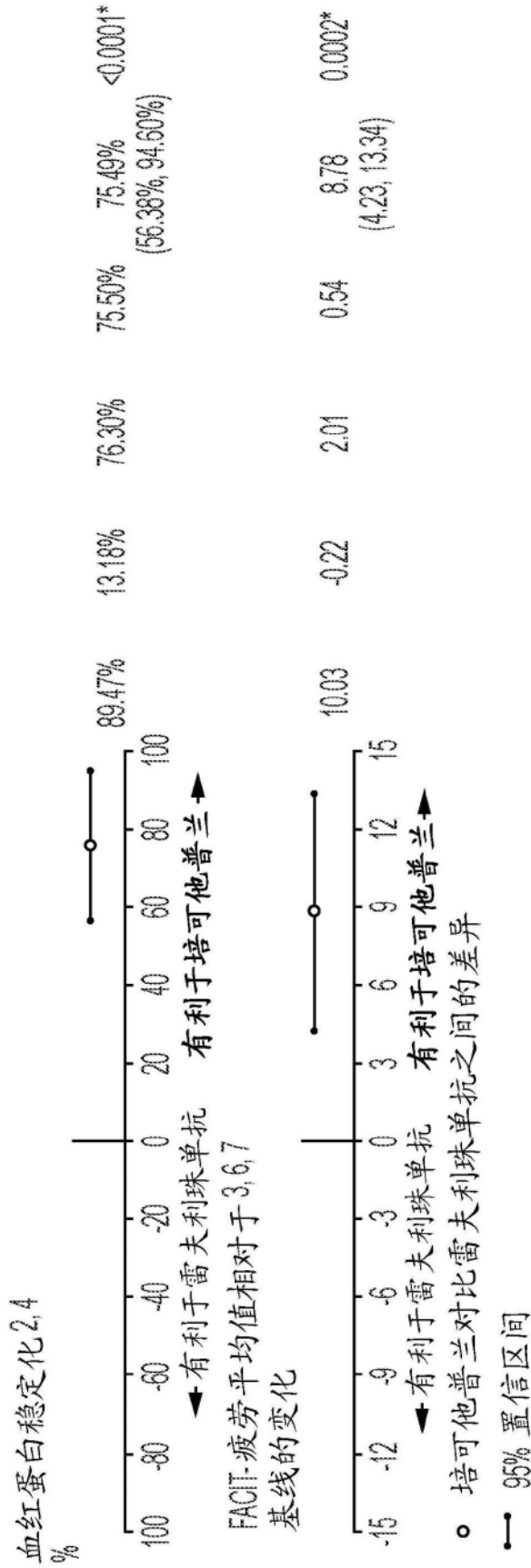


图11续

注释:

1. 使用加权Mantel-Haenszel检验(即, 分类终点的卡方检验, z检验连续终点)计算匹配后锚定比较的p值。
2. 对于与血红蛋白有关的终点, 以下基线特征匹配: 首次输注研究药物的年龄; 女性, 白人; 亚洲人; 再生障碍性贫血病史; 和乳酸脱氢酶。
3. 输血需求被定义为随访期间输注的压积红细胞的单位总数。
4. 血红蛋白稳定化被定义为在没有输血的情况下, 从基线到随访期结束, 血红蛋白水平避免 ≥ 2 g/dL 下降。
5. 对于与疲劳有关的终点, 以下基线特征匹配: 首次输注研究药物的年龄; 体重; 再生障碍性贫血病史和乳酸脱氢酶。
6. 针对 302 研究提取了FACIT-疲劳中相对于基线的最小二乘均值变化。相应的标准误差被转换为标准偏差。
7. 在PEGASUS 研究中, 68 名患者中有 67 名可获得FACIT-疲劳数据。

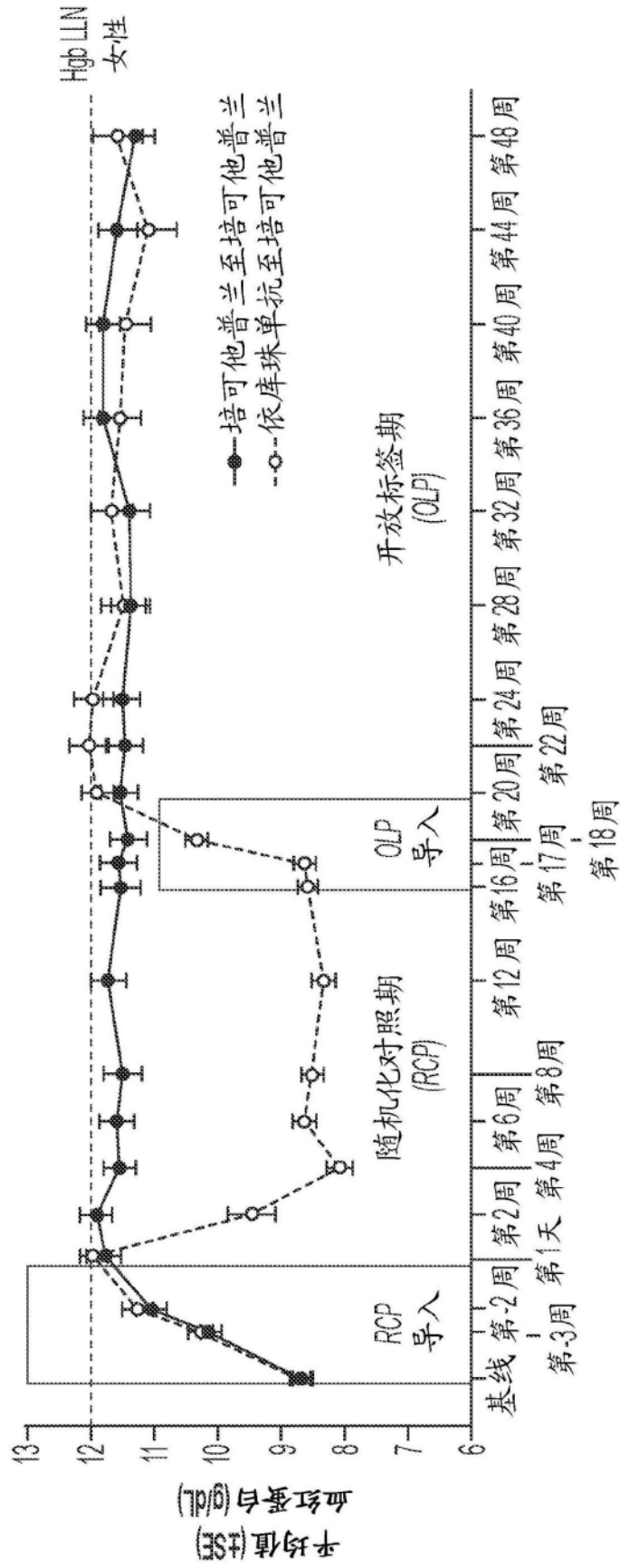


图12