(19)国家知识产权局

(12)发明专利申请

(10)申请公布号 CN 118512588 A
(43)申请公布日 2024.08.20

(21)申请号 202410504566.1

(22)申请日 2018.10.26

(30)优先权数据
62/577,244 2017.10.26 US
62/643,056 2018.03.14 US
62/643,608 2018.03.15 US
62/662,503 2018.04.25 US
62/685,425 2018.06.15 US
62/685,505 2018.06.15 US

(62)分案原申请数据
201880083750.6 2018.10.26

(71)申请人 亚力兄制药公司
地址 美国马萨诸塞州

(72)发明人 L·沙夫纳 S·T·罗廷豪斯 R·普拉丹 A·达莫科什 X·高

(74)专利代理机构 广州文冠倪律知识产权代理事务所(普通合伙) 44348
专利代理师 何锦标 张玉颖

(51)Int.Cl.
A61K 39/395(2006.01)
C07K 16/18(2006.01)
C07K 16/28(2006.01)
C07K 16/40(2006.01)
C07K 16/46(2006.01)
A61P 7/00(2006.01)

权利要求书5页 说明书133页
序列表（电子公布） 附图46页

(54)发明名称

用于治疗阵发性夜间性血红蛋白尿(PNH)和非典型溶血性尿毒症综合征(AHUS)的抗C5抗体的剂量和施用

(57)摘要

本申请提供了用于使用抗C5抗体或其抗原结合片段的阵发性夜间性血红蛋白尿(PNH)和非典型溶血性尿毒症综合征(aHUS)的临床治疗的方法。

CN 118512588 A

1.抗C5抗体或其抗原结合片段在制备在治疗患有阵发性夜间性血红蛋白尿(PNH)或非典型溶血性尿毒症综合征(aHUS)的人类患者的方法中使用的药物中的用途,该方法包括在施用周期中向所述患者施用有效量的所述抗C5抗体或其抗原结合片段,所述抗C5抗体或其抗原结合片段包含分别如SEQ ID NO:19、18和3所示的CDR1,CDR2和CDR3重链序列,以及分别如SEQ ID NO:4、5和6所示的CDR1,CDR2和CDR3轻链序列,其中所述抗C5抗体或其抗原结合片段如下施用:

(a)在施用周期的第1天施用一次,剂量为:对于体重≥40至<60kg的患者为2400mg,对于体重≥60至<100kg的患者为2700mg,对于体重≥100kg的患者为3000mg;和

(b)在施用周期的第15天,以及此后每8周施用,剂量为:对于体重≥40至<60kg的患者为3000mg,对于体重≥60至<100kg的患者为3300mg,对于体重≥100kg的患者为3600mg。

2.抗C5抗体或其抗原结合片段在制备在治疗患有阵发性夜间性血红蛋白尿(PNH)或非典型溶血性尿毒症综合征(aHUS)的人类患者的方法中使用的药物中的用途,该方法包括在施用周期中向所述患者施用有效量的所述抗C5抗体或其抗原结合片段,所述抗C5抗体或其抗原结合片段包含分别如SEQ ID NO:19、18和3所示的CDR1,CDR2和CDR3重链序列,以及分别如SEQ ID NO:4、5和6所示的CDR1,CDR2和CDR3轻链序列,以及与人类新生儿Fc受体(FcRn)结合的变体人Fc恒定区,其中所述变体人Fc CH3恒定区在对应于各自以EU编号的天然人IgG Fc恒定区的甲硫氨酸428和天冬酰胺434的残基处包含Met-429-Leu和Asn-435-Ser取代,其中所述抗C5抗体或其抗原结合片段如下施用:

(a)在施用周期的第1天施用一次,剂量为:对于体重≥40至<60kg的患者为2400mg,对于体重≥60至<100kg的患者为2700mg,对于体重≥100kg的患者为3000mg;和

(b)在施用周期的第15天,以及此后每8周施用,剂量为:对于体重≥40至<60kg的患者为3000mg,对于体重≥60至<100kg的患者为3300mg,对于体重≥100kg的患者为3600mg。

3.权利要求1或2所述的用途,其中所述患者先前已经使用依库珠单抗治疗。

4.根据前述权利要求中任一项所述的用途,其中所述施用周期在所述患者的最后一剂依库珠单抗后至少两周开始。

5.根据前述权利要求中任一项所述的用途,其中所述患者在施用周期第1天之前已经使用依库珠单抗治疗至少6个月。

6.根据前述权利要求中任一项所述的用途,其中所述患者先前已经以每2周900mg的剂量使用依库珠单抗治疗。

7.根据前述权利要求中任一项所述的用途,其中所述抗C5抗体或其抗原结合片段包含SEQ ID NO:12中所示的重链可变区和SEQ ID NO:8中所示的轻链可变区。

8.根据前述权利要求中任一项所述的用途,其中所述抗C5抗体或其抗原结合片段还包含SEQ ID NO:13中所示的重链恒定区。

9.根据前述权利要求中任一项所述的用途,其中所述抗体或其抗原结合片段包含含有SEQ ID NO:14中所示的氨基酸序列的重链多肽以及含有SEQ ID NO:11所示的氨基酸序列的轻链多肽。

10.根据前述权利要求中任一项所述的用途,其中所述抗C5抗体或其抗原结合片段在pH 7.4和25℃以0.1nM≤K_D≤1nM范围内的亲和解离常数(K_D)结合人C5。

11.根据前述权利要求中任一项所述的用途,其中所述抗C5抗体或其抗原结合片段在

pH 6.0和25℃以K_D≥10nM结合人C5。

12.根据前述权利要求中任一项所述的用途,其中将所述抗C5抗体或其抗原结合片段施用于体重≥40至<60kg的患者:

(a)在施用周期的第1天以2400mg的剂量施用一次;和

(b)在施用周期的第15天,以及此后每8周施用,剂量为3000mg。

13.根据权利要求1-11中任一项所述的用途,其中将所述抗C5抗体或其抗原结合片段施用于体重≥60至<100kg的患者:

(a)在施用周期的第1天以2700mg的剂量施用一次;和

(b)在施用周期的第15天,以及此后每8周施用,剂量为3300mg。

14.根据权利要求1-11中任一项所述的用途,其中将所述抗C5抗体或其抗原结合片段施用于体重≥100kg的患者:

(a)在施用周期的第1天以3000mg的剂量施用一次;

(b)在施用周期的第15天,以及此后每8周施用,剂量为3600mg。

15.根据前述权利要求中任一项所述的用途,其中,在所述治疗周期中,所述治疗使所述抗C5抗体或其抗原结合片段的血清谷浓度维持在100μg/ml或更高。

16.根据前述权利要求中任一项所述的用途,其中,在所述治疗周期中,所述治疗使所述抗C5抗体或其抗原结合片段的血清谷浓度维持在200μg/ml或更高。

17.根据前述权利要求中任一项所述的用途,其中所述治疗使游离C5浓度维持在0.309至0.5μg/mL或更低。

18.根据前述权利要求中任一项所述的用途,其中所述治疗在整个治疗期间使游离C5浓度降低99%以上。

19.根据前述权利要求中任一项所述的用途,其中所述治疗在整个治疗期间使游离C5浓度降低99.5%以上。

20.根据前述权利要求中任一项所述的用途,其中所述抗C5抗体或其抗原结合片段在施用周期后每八周以3000mg,3300mg或3600mg的剂量施用多达两年。

21.根据前述权利要求中任一项所述的用途,其中配制所述抗C5抗体或其抗原结合片段用于静脉内施用。

22.根据前述权利要求中任一项所述的用途,其中所述施用周期为总共26周的治疗。

23.根据前述权利要求中任一项所述的用途,其中所述治疗导致终末补体抑制。

24.根据前述权利要求中任一项所述的用途,其中所述治疗导致通过乳酸脱氢酶(LDH)水平评估的溶血减少。

25.根据前述权利要求中任一项所述的用途,其中所述治疗导致LDH水平正常化。

26.根据前述权利要求中任一项所述的用途,其中所述治疗导致在治疗的至少第24天LDH水平正常化。

27.根据前述权利要求中任一项所述的用途,其中与使用依库珠单抗的治疗相比,所述治疗导致LDH水平的百分比变化(LDH-PCHG)小于15%。

28.根据前述权利要求中任一项所述的用途,其中相对于使用依库珠单抗的治疗,所述治疗导致突破性溶血(breakthrough hemolysis)的减少。

29.根据前述权利要求中任一项所述的用途,其中所述治疗导致在所述治疗期间突破

性溶血的消除。

30.根据前述权利要求中任一项所述的用途,其中与治疗前基线突破性溶血量相比,所述治疗导致突破性溶血的减少。

31.根据前述权利要求中任一项所述的用途,其中所述治疗产生至少一种选自下组的治疗效果:减轻或停止腹痛、呼吸困难、吞咽困难、胸痛、勃起功能障碍。

32.根据前述权利要求中任一项所述的用途,其中所述治疗产生朝向选自下组的溶血相关血液学生物标志物的正常水平的转变:游离血红蛋白、触珠蛋白、网织细胞计数、PNH红细胞(RBC)克隆和D-二聚体。

33.根据前述权利要求中任一项所述的用途,其中所述治疗产生选自下组的至少一种治疗效果:减轻或停止严重高血压、蛋白尿、尿毒症、嗜睡、疲倦、易怒、血小板减少、微血管病性溶血性贫血和肾功能损害。

34.根据前述权利要求中任一项所述的用途,其中所述治疗使因子Ba,可溶性肿瘤坏死因子受体1[sTNFR1]),可溶性血管黏附分子1[sVCAM1],血栓调节蛋白,D-二聚体和胱抑素C向正常水平转变。

35.根据前述权利要求中任一项所述的用途,其中所述治疗产生血红蛋白稳定度自治疗前基线的增加。

36.根据前述权利要求中任一项所述的用途,其中所述治疗产生需要输血的减少。

37.根据前述权利要求中任一项所述的用途,其中所述治疗产生输血避免的70%以上的增加。

38.根据前述权利要求中任一项所述的用途,其中所述治疗产生主要不良血管事件(MAVE)的减少。

39.根据前述权利要求中任一项所述的用途,其中所述治疗产生朝向选自下组的慢性疾病相关的生物标志物的正常水平的转换:估算的肾小球滤过率(eGFR)和点时间尿:白蛋白:肌酸酐,和血浆脑钠尿肽(BNP)。

40.根据前述权利要求中任一项所述的用途,其中所述治疗产生生活质量的自基线的变化,如经由慢性疾病治疗功能评估(FACIT)-疲劳量表,第4版,和欧洲癌症研究和治疗组织,生活质量问卷-核心30量表所评估的。

41.根据前述权利要求中任一项所述的用途,其中所述治疗产生生活质量的自基线的变化,如经由慢性疾病治疗功能评估(FACIT)-疲劳量表,第4版,和欧洲癌症研究和治疗组织,生活质量问卷-核心30量表所评估的,从患者的未治疗基线评分中获得至少7分。

42.一种用于治疗人类患者中PNH或aHUS的试剂盒,所述试剂盒包括:

(a)一剂抗C5抗体或其抗原结合片段,其包含具有SEQ ID NO:12所示序列的重链可变区的CDR1,CDR2和CDR3结构域,以及具有SEQ ID NO:8所示序列的轻链可变区的CDR1,CDR2和CDR3结构域;以及

(b)在根据前述权利要求中任一项所述的方法中使用抗C5抗体或其抗原结合片段的说明书。

43.根据权利要求42所述的试剂盒,其中所述患者先前已经使用依库珠单抗治疗。

44.根据权利要求43所述的试剂盒,其中所述患者先前已经使用依库珠单抗以每2周900mg的剂量治疗。

45.根据权利要求42-44中任一项所述的试剂盒,其中将抗C5抗体或其抗原结合片段施用于体重≥40至<60kg的患者:

(a)在施用周期的第1天以2400mg的剂量施用一次,以及;

(b)以及在施用的第15天。

46.根据权利要求42-44中任一项所述的试剂盒,其中将抗C5抗体或其抗原结合片段施用于体重≥60至<100kg的患者:

(a)在施用周期的第1天以2700mg的剂量施用一次,以及;

(b)在施用周期的第15天,以及此后每8周施用,剂量为3300mg。

47.根据权利要求42-44中任一项所述的试剂盒,其中将抗C5抗体或其抗原结合片段施用于体重≥100kg的患者:

(a)在施用周期的第1天以3000mg的剂量施用一次;以及

(b)在施用周期的第15天,以及此后每8周各施用,剂量为3600mg。

48.一种抗C5抗体或其抗原结合片段,其包含具有SEQ ID NO:12所示序列的重链可变区的CDR1,CDR2和CDR3结构域,以及具有SEQ ID NO:8所示序列的轻链可变区的CDR1,CDR2和CDR3结构域,用于施用周期,其中所述抗C5抗体或其抗原结合片段如下施用:

(a)在施用周期的第1天施用一次,剂量为:对于体重≥40至<60kg的患者为2400mg,对于体重≥60至<100kg的患者为2700mg,对于体重≥100kg的患者为3000mg;以及

(b)在施用周期的第15天,以及此后每8周施用,剂量为:对于体重≥40至<60kg的患者为3000mg,对于体重≥60至<100kg的患者为3300mg,对于体重≥100kg的患者为3600mg。

49.根据权利要求48所述的抗C5抗体或其抗原结合片段,其中所述患者先前已经使用依库珠单抗治疗。

50.根据权利要求48或49所述的抗体,其中确定所述抗体是安全的、可耐受的、有效的、且在多个IV剂量用于PNH患者后是充分非免疫原性的。

51.与依库珠单抗不同的补体抑制剂在制备在治疗正在使用依库珠单抗治疗的患有补体相关病症的人类患者的方法中使用的药物中的用途,所述方法包括中止使用依库珠单抗治疗,并将所述患者转换成使用所述不同的补体抑制剂治疗。

52.与ravulizumab不同的补体抑制剂在制备在治疗正在使用ravulizumab治疗的患有补体相关病症的人类患者的方法中使用的药物中的用途,所述方法包括中止使用ravulizumab治疗,并将该患者转换成使用所述不同的补体抑制剂治疗。

53.与依库珠单抗不同的抗C5抗体在制备在治疗正在使用依库珠单抗治疗的患有补体相关病症的人类患者的方法中使用的药物中的用途,所述方法包括中止使用依库珠单抗治疗,并将所述患者转换成使用所述不同的抗C5抗体治疗。

54.与ravulizumab不同的抗C5抗体在制备在治疗正在使用ravulizumab治疗的患有补体相关病症的人类患者的方法中使用的药物中的用途,所述方法包括中止使用ravulizumab治疗,并将该患者转换成使用所述不同的抗C5抗体治疗。

55.根据权利要求51或52所述的用途,其中所述不同的补体抑制剂选自下组:小分子、多肽、多肽类似物、拟肽、siRNA或适体。

56.根据权利要求51或52所述的用途,其中所述不同的补体抑制剂抑制以下一种或多种补体成分:C1,C2,C3,C4,C5,C6,C7,C8,C9,D因子,B因子,备解素,MBL,MASP-1,MASP-2或

它们的生物活性片段。

57.根据权利要求53所述的用途,其中所述不同的抗C5抗体是ALXN1210。

58.根据权利要求53或54所述的用途,其中所述不同的抗C5抗体选自下组:

(i)一种抗体或其抗原结合片段,其包含分别含有SEQ ID NO:21、22和23的重链CDR1,CDR2和CDR3结构域,以及分别含有SEQ ID NO:24、25和26的轻链CDR1,CDR2和CDR3结构域;

(ii)一种抗体或其抗原结合片段,其包含含有SEQ ID NO:27的重链可变区和含有SEQ ID NO:28的轻链可变区;

(iii)一种抗体或其抗原结合片段,其包含分别含有SEQ ID NO:29、30和31的重链CDR1,CDR2和CDR3结构域,以及包含分别含有SEQ ID NO:32、33和34的轻链CDR1,CDR2和CDR3结构域;

(iv)一种抗体或其抗原结合片段,其包含含有SEQ ID NO:35的重链可变区和包含SEQ ID NO:36的轻链可变区;

(v)一种抗体或其抗原结合片段,其包含分别含有SEQ ID NO:37、38和39的重链CDR1,CDR2和CDR3结构域,以及包含分别含有SEQ ID NO:40、41和42的轻链CDR1,CDR2和CDR3结构域;

(vi)一种抗体或其抗原结合片段,其包含含有SEQ ID NO:43的重链可变区和含有SEQ ID NO:44的轻链可变区;

(vii)一种抗体或其抗原结合片段,其包含含有SEQ ID NO:45的重链和含有SEQ ID NO:46的轻链;

(viii)一种抗体或其抗原结合片段,其包含含有SEQ ID NO:47的重链可变区和含有SEQ ID NO:48的轻链可变区;以及

(ix)一种抗体或其抗原结合片段,其包含含有SEQ ID NO:49的重链和含有SEQ ID NO:50的轻链。

59.根据权利要求51-58中任一项所述的用途,其中所述补体相关病症是阵发性夜间性血红蛋白尿症(PNH)。

用于治疗阵发性夜间性血红蛋白尿(PNH)和非典型溶血性尿毒症综合征(AHUS)的抗C5抗体的剂量和施用

[0001] 本申请为2020年06月24日进入中国国家阶段、申请号为201880083750.6、申请日为2018年10月26日、发明名称为“用于治疗阵发性夜间性血红蛋白尿(PNH)和非典型溶血性尿毒症综合征(AHUS)的抗C5抗体的剂量和施用”的发明专利申请的分案申请。

[0002] 对相关申请的交叉引用

[0003] 本申请要求2018年6月15日提交的美国临时申请号62/685,505、2018年6月15日提交的美国临时申请号62/685,425、2018年4月25日提交的美国临时申请号62/662,503、2018年3月15日提交的美国临时申请号62/643,608、2018年3月14日提交的美国临时申请号62/643,056和2017年10月26日提交的美国临时申请号62/577,244的优先权和权益。前述申请的全部内容通过引用并入本文。

[0004] 序列表

[0005] 本申请包含以ASCII格式电子提交的序列表,并在此通过引用以其整体并入。所述ASCII副本创建于2018年10月25日,名为AXJ-224PC_SL.txt,大小为59,066字节。

背景技术

[0006] 补体系统与身体的其他免疫系统共同发挥作用,以防御细胞和病毒病原体的入侵。有至少25种补体蛋白,它们作为血浆蛋白和膜辅因子的复杂集合被发现。血浆蛋白占脊椎动物血清中球蛋白的约10%。补体成分通过在一系列复杂但精确的酶促裂解和膜结合过程中相互作用来实现其免疫防御功能。所得补体级联反应导致产生具有调理素的,免疫调节的和裂解的功能的产物。与补体激活有关的生物学活性的简明概括,例如在《默克手册》(The Merck Manual,第16版)中提供。

[0007] 尽管正常运行的补体系统提供了强大的防御力抵抗传染性微生物,但补体途径的不当调节或激活涉及多种病症的发病机制,包括阵发性夜间性血红蛋白尿(PNH)和非典型溶血性尿毒症综合征(aHUS)。PNH和aHUS都是由慢性不受控制的补体激活驱动的超罕见病症。造成的炎症和细胞损伤导致这些疾病的毁灭性的临床表现。

[0008] PNH是一种病况,其中不受控制的补体活性主要通过血管内溶血和血小板活化,导致系统性并发症(参见SociéG等,French Society of Haematology.Lancet.1996;348(9027):573-577和Brodsky,R.,Blood.2014;124(18):2804-2811)。持续的血管内溶血可由多种应激因子例如感染或强体力活动触发,并且这导致平滑肌收缩(游离血红蛋白),慢性贫血和增加的严重血栓栓塞的风险。血栓栓塞是PNH患者的死亡率的最常见原因,而肺动脉高压和重要器官,例如肝、肾、脑和肠的终末器官损伤是此类事件的后遗症(Hillmen,P.,等,Am.J.Hematol.2010;85(8):553-559)。由于这些不良病理进程,PNH患者具有下降的生活质量(QoL),其可包括使人虚弱的疲劳,慢性疼痛,身体机能差,呼吸急促,腹痛,勃起功能障碍,需要抗凝、输血,以及在一些情况下需要透析(Weitz,IC.,等,Thromb Res.2012;130(3):361-368)。

[0009] 溶血性尿毒症综合征(HUS)通过血小板减少,微血管病性溶血性贫血和急性肾衰

竭表征的。HUS被分类为以下两种类型之一:腹泻相关的(D+HUS;也称为产生志贺氏毒素的大肠杆菌(STEC)-HUS或典型HUS)和非腹泻或非典型的HUS(aHUS)。D+HUS是最常见的形式,占病例的90％以上,是由先前患有产生志贺氏样毒素的细菌(例如大肠杆菌O157:H7)的疾病引起的。

[0010] aHUS可以是遗传性,获得性或特发性的。可遗传形式的aHUS可与许多人类补体成分的突变相关,包括例如补体因子H(CFH),膜辅因子蛋白(MCP),补体因子I(CFI),C4b结合蛋白(C4BP),补体因子B(CFB)和补体成分3(C3)。参见,例如,Caprioli等(2006)Blood 108:1267-1279。编码CD55的基因中的某些突变,尽管尚未在aHUS涉及,但与aHUS的严重程度有关。参见,例如,Esparza-Gordillo等(2005)Hum Mol Genet 14:703-712。

[0011] aHUS是罕见的,具有高达25％的死亡率。患有这种疾病的许多患者会遭受永久性神经或肾脏损害,例如,至少有50％的aHUS患者进展为终末期肾衰竭(ESRF)。参见,例如,Kavanagh等(2006)British Medical Bulletin 77和78:5-22。直到最近,aHUS患者的治疗选择仍然有限,并且经常涉及血浆输注或血浆置换。在一些情况下,aHUS患者经历单或双侧肾切除术或肾移植(参见Artz等,(2003)Transplantation 76:821-826)。然而,在治疗的患者中该疾病的复发是常见的。

[0012] 患有PNH或aHUS的患者处于很高发病率和死亡率的风险。因此,本发明的一个目的是提供用于治疗PNH或aHUS患者的改进方法。

发明概述

[0014] 本文提供了用于治疗人类患者中的PNH或aHUS的组合物和方法,其包括向患者施用抗C5抗体或其抗原结合片段,其中抗C5抗体或其抗原结合片段是根据特定的临床剂量方案(即,以特定的剂量和根据特定的给药时间表)施用(或用于施用)的。

[0015] 任何合适的抗C5抗体或其抗原结合片段均可用于本文所述的方法。示例性的抗C5抗体是ravulizumab单抗(也称为Ultomiris™,ALXN1210和抗体BNJ441),其包含分别具有SEQ ID NO:14和11所示序列的重链和轻链或其抗原结合片段和变体。在其他实施方案中,抗体包含ravulizumab的重链和轻链互补决定区(CDR)或可变区(VR)。因此,在一个实施方案中,所述抗体包含具有SEQ ID NO:12所示序列的ravulizumab的重链可变区(VH)的CDR1,CDR2和CDR3结构域,以及具有SEQ ID NO:8所示序列的ravulizumab的轻链可变区(VL)的CDR1,CDR2和CDR3结构域。在另一个实施方案中,该抗体包含分别如SEQ ID NO:19、18和3所示的CDR1,CDR2和CDR3重链序列,以及分别如SEQ ID NO:4,5和6所示的CDR1,CDR2和CDR3轻链序列。在另一个实施方案中,抗体包含分别具有SEQ ID NO:12和SEQ ID NO:8所示氨基酸序列的VH和VL区。在另一个实施方案中,该抗体包含如SEQ ID NO:13所示的重链恒定区。

[0016] 在另一个实施方案中,所述抗体包含与人新生儿Fc受体(FcRn)结合的变体人Fc恒定区,其中所述变体人Fc CH3恒定区在对应于各自以EU编号的天然人IgG Fc恒定区的甲硫氨酸428和天冬酰胺434的残基处包含Met-429-Leu和Asn-435-Ser取代。

[0017] 在另一个实施方案中,所述抗体包含在SEQ ID NO:19、18和3中分别列出的CDR1,CDR2和CDR3重链序列,以及SEQ ID NO:4、5和6中分别列出的CDR1,CDR2和CDR3轻链序列,以及结合人新生儿Fc受体(FcRn)的变体人Fc CH3恒定区,其中所述变体人Fc CH3恒定区在对应于各自以EU编号的天然人IgG Fc恒定区的甲硫氨酸428和天冬酰胺434残基处包含Met-

429-Leu和Asn-435-Ser取代。

[0018] 在另一个实施方案中,所述抗体在pH 7.4和25℃结合人C5,亲和解离常数(K_D)在0.1nM≤KD≤1nM的范围内。在另一个实施方案中,所述抗体在pH 6.0和25℃结合人C5,K_D≥10nM。在又一个实施方案中,所述抗体的[(在pH 6.0和25℃所述抗体或其抗原结合片段对于人C5的K_D)/(在pH 7.4和25℃所述抗体或其抗原结合片段对于人C5的K_D)大于25。

[0019] 另一示例性抗C5抗体是美国专利号8,241,628和8,883,158中描述的7086抗体。在一个实施方案中,在一个实施方案中,抗体包含7086抗体的重链和轻链CDR或可变区(参见美国专利号8,241,628和8,883,158)。在另一个实施方案中,所述抗体或其抗原结合片段包含具有分别如SEQ ID NO:21、22和23所示序列的重链CDR1,CDR2和CDR3结构域,以及分别如SEQ ID NO:24、25和26所示序列的轻链CDR1,CDR2和CDR3结构域。在另一个实施方案中,所述抗体或其抗原结合片段包含具有SEQ ID NO:27所示序列的7086抗体的VH区和具有SEQ ID NO:28所示序列的7086抗体的VL区。

[0020] 另一示例性的抗C5抗体是在美国专利号8,241,628和8,883,158中也描述了的8110抗体。在一个实施方案中,该抗体包含8110抗体的重链和轻链CDR或可变区。在另一个实施方案中,所述抗体或其抗原结合片段包含分别具有SEQ ID NO:29、30和31所示序列的重链CDR1,CDR2和CDR3结构域,以及分别具有SEQ ID NO:32、33和34所示序列的轻链CDR1,CDR2和CDR3域。在另一个实施方案中,所述抗体包含具有SEQ ID NO:35所示序列的8110抗体的VH区和具有SEQ ID NO:36所示序列的8110抗体的VL区。

[0021] 另一示例性抗C5抗体是US2016/0176954A1中描述的305LO5抗体。在一个实施方案中,抗体包含305LO5抗体的重链和轻链CDR或可变区。在另一个实施方案中,所述抗体或其抗原结合片段包含分别具有SEQ ID NO:37、38和39所示序列的重链CDR1,CDR2和CDR3结构域,以及分别具有SEQ ID NO:40、41和42所示序列的轻链CDR1,CDR2和CDR3结构域。在另一个实施方案中,所述抗体包含具有SEQ ID NO:43所示序列的305LO5抗体的VH区和具有SEQ ID NO:44所示序列的305LO5抗体的VL区。

[0022] 另一示例性抗C-5抗体是在Fukuzawa T.等,Rep.2017年4月24日;7(1):1080中描述的SKY59抗体。在一个实施方案中,该抗体包含SKY59抗体的重链和轻链CDR或可变区。在另一个实施方案中,所述抗体或其抗原结合片段包含包含SEQ ID NO:45的重链和包含SEQ ID NO:46的轻链。

[0023] 另一示例性抗C5抗体是US20170355757中描述的REGN3918抗体(也称为H4H12166PP)。在一个实施方案中,所述抗体包含含有SEQ ID NO:47的重链可变区和含有SEQ ID NO:48的轻链可变区。在另一个实施方案中,所述抗体包含含有SEQ ID NO:49的重链和含有SEQ ID NO:50的轻链。

[0024] 在另一个实施方案中,所述抗体与前述抗体(例如依库珠单抗(eculizumab),ravulizumab,7086抗体,8110抗体,305LO5抗体,SKY59抗体或REGN3918抗体)竞争结合和/或与C5上的相同表位结合。在另一个实施方案中,所述抗体具有与前述抗体至少约90%的可变区氨基酸序列同一性(例如,至少约90%,91%,92%,93%,94%,95%,96%,97%,98%或99%的可变区同一性)。

[0025] 在一个实施方案中,所述抗C5抗体或其抗原结合片段的剂量基于患者的体重。例如,在一个实施方案中,向体重≥40至<60kg的患者施用2400mg或3000mg的抗C5抗体或其

抗原结合片段。在另一个实施方案中,向体重≥60至<100kg的患者施用2700mg或3300mg的抗C5抗体或其抗原结合片段。在另一个实施方案中,将3000mg或3600mg的抗C5抗体或其抗原结合片段施用于体重≥100kg的患者。在某些实施方案中,调整剂量方案以提供最佳所希望的应答(例如有效应答)。

[0026] 在另一个实施方案中,抗C5抗体或其抗原结合片段施用一个或多个施用周期。在一个实施方案中,所述施用周期为26周。在一个实施方案中,所述抗C5抗体或其抗原结合片段在施用周期的第1天施用一次,施用周期的第15天施用一次和此后每八周施用。在一个实施方案中,所述抗C5抗体或其抗原结合片段在施用周期之后的每八周施用多达两年的延长期(例如,剂量为3000mg,3300mg或3600mg)。

[0027] 在另一个实施方案中,抗C5抗体或其抗原结合片段的施用一个或多个施用周期。在一个实施方案中,所述施用周期为26周。在另一个实施方案中,所述治疗包括至少1、2、3、4、5、6、7、8、9、10或11个周期。在另一个实施方案中,所述治疗持续人类患者的一生。

[0028] 在另一个实施方案中,提供了一种治疗患有PNH或aHUS的人类患者的方法,该方法包括在施用周期中向患者施用有效量的抗C5抗体或其抗原结合片段,其包含分别如SEQ ID NOs:19、18和3所示的CDR1,CDR2和CDR3重链序列,以及分别如SEQ ID NOs:4、5和6所示的CDR1,CDR2和CDR3轻链序列,其中所述抗C5抗体或其抗原结合片段如下施用:

[0029] (a)在施用周期的第1天施用一次,剂量为:对于体重≥40至<60kg的患者为2400mg,对于体重≥60至<100kg的患者为2700mg,对于体重≥100kg的患者为3000mg;和

[0030] (b)在施用周期的第15天,以及此后每8周施用,剂量为:对于体重≥40至<60kg的患者为3000mg,对于体重≥60至<100kg的患者为3300mg,对于体重≥100kg的患者为3600mg。

[0031] 在另一个实施方案中,提供了一种治疗患有PNH或aHUS的人类患者的方法,该方法包括在施用周期中向患者施用有效量的抗C5抗体或其抗原结合片段,其包含分别如SEQ ID NO:19、18和3所示的CDR1,CDR2和CDR3重链序列,以及分别如SEQ ID NO:4、5和6所示的CDR1,CDR2和CDR3轻链序列,以及与人新生儿Fc受体(FcRn)结合的变体人Fc恒定区,其中变体人Fc CH3恒定区在对应于各自以EU编号的天然人IgG Fc恒定区的甲硫氨酸428和天冬酰胺434的残基处包含Met-429-Leu和Asn-435-Ser取代,其中抗C5抗体或其抗原结合片段如下施用:

[0032] (a)在施用周期的第1天施用一次,剂量为:对于体重≥40至<60kg的患者为2400mg,对于体重≥60至<100kg的患者为2700mg,对于体重≥100kg的患者为3000mg;和

[0033] (b)在施用周期的第15天,以及此后每8周施用,剂量为:对于体重≥40至<60kg的患者为3000mg,对于体重≥60至<100kg的患者为3300mg,对于体重≥100kg的患者为3600mg。

[0034] 在另一个实施方案中,将抗C5抗体或其抗原结合片段施用于体重≥40至<60kg的患者:

[0035] (a)在施用周期的第1天施用一次,剂量为2400mg;和

[0036] (b)在施用周期的第15天,以及此后每8周施用,剂量为3000mg。

[0037] 在另一个实施方案中,将抗C5抗体或其抗原结合片段施用于体重≥60至<100kg的患者:

[0038] (a)在施用周期的第1天施用一次,剂量为2700mg;和

[0039] (b)在施用周期的第15天,以及此后每8周施用,剂量为3300mg。

[0040] 在另一个实施方案中,将抗C5抗体或其抗原结合片段施用于体重≥100kg的患者:

[0041] (a)在施用周期的第1天施用一次,剂量为3000mg;和

[0042] (b)在施用周期的第15天,以及此后每8周施用,剂量为3600mg。

[0043] 在一些实施方案中,所述患者先前未曾接受补体抑制剂治疗(例如,该患者是补体抑制剂治疗无经验患者(complement inhibitor treatment-naïvepatient))。

[0044] 在另一些实施方案中,所述患者先前已经用一种抗C5抗体或其抗原结合片段进行过治疗,并且在治疗过程中转换至另一种抗C5抗体。例如,在某些实施方案中,在治疗过程中施用不同的抗C5抗体。在一个实施方案中,不同的抗C5抗体在单独的治疗和延长期内施用。例如,在一个实施方案中,在治疗期间(例如,持续26周)用依库珠单抗治疗患者,然后例如,在一个延长期内使用另一种抗C5抗体(例如,ravulizumab,7086抗体,8110抗体,305LO5抗体,SKY59抗体或REGN3918抗体)治疗。在另一个实施方案中,在诱导期的施用周期的第1、8、15和22天,依库珠单抗以600mg的剂量施用于患者,随后在施用周期的第19天及此后的每两周(例如,持续总共26周),以900mg的依库珠单抗的维持剂量施用,然后用ravulizumab在长达两年的延长期进行治疗。在另一个实施方案中,所述患者用ravulizumab治疗(例如持续26周),然后再用另一种抗C5抗体(例如依库珠单抗,7086抗体,8110抗体,305LO5抗体,SKY59抗体或REGN3918抗体)在例如延长期进行治疗。

[0045] 示例性的备选抗C5抗体包括但不限于(i)ALXN1210,(ii)抗体或其抗原结合片段,包含分别包含SEQ ID NO:21、22,和23的重链CDR1,CDR2和CDR3结构域,以及分别包含SEQ ID NO:24、25和26的轻链CDR1,CDR2和CDR3结构域,(iii)抗体或其抗原结合片段,包含含有SEQ ID NO:27的重链可变区以及含有SEQ ID NO:28的轻链可变区,(iv)抗体或其抗原结合片段,包含分别包含SEQ ID NO:29、30和31的重链CDR1,CDR2和CDR3结构域,以及分别包含SEQ ID NO:32,33,和34的轻链CDR1,CDR2,和CDR3结构域,(v)抗体或其抗原结合片段,包含含有SEQ ID NO:35的重链可变区,及含有SEQ ID NO:36的轻链可变区,(vi)抗体或其抗原结合片段,包含分别包含SEQ ID NO:37、38和39的重链CDR1,CDR2和CDR3结构域,以及分别包含SEQ ID NO:40、41和42的轻链CDR1,CDR2和CDR3结构域,(vii)抗体或其抗原结合片段,其包含含有SEQ ID NO:43的重链可变区和含有SEQ ID NO:44的轻链可变区,(viii)抗体或其抗原结合片段,其包含含有SEQ ID NO:45的重链和含有SEQ ID NO:46的轻链,(ix)抗体或其抗原结合片段,其包含含有SEQ ID NO:47的重链可变区和含有SEQ ID NO:48的轻链可变区,以及(x)抗体或其抗原结合片段,其包含含有SEQ ID NO:49的重链和含有SEQ ID NO:50的轻链。

[0046] 在一些实施方案中,所述患者,在转换至另一种抗C5抗体或其抗原结合片段(例如,ravulizumab)前,事先已使用抗C5-抗体或其抗原结合片段(例如,依库珠单抗)治疗至少1个月,至少2个月,至少3个月,至少4个月,至少5个月,至少6个月,至少7个月,至少8个月,至少9个月,至少10个月,至少11个月,至少12个月,至少18个月或至少24个月。在一个具体的实施方案中,患者先前已经使用依库珠单抗治疗至少6个月。

[0047] 在另一个实施方案中,其中患者(例如,PNH或aHUS患者)用第一种抗C5抗体治疗,然后转换成使用第二种不同的抗C5抗体的治疗,尤其其中第二种不同的抗C5抗体结合C5上

与第一种抗C5抗体不同的表位,施用时间表考虑第一种抗C5抗体的半衰期。例如,为确保在施用第二种(不同的)抗C5抗体前,第一种抗C5抗体从患者中清除(例如“洗掉”),(例如,为避免与聚集,免疫复合物形成等有关的问题),考虑第一种抗C5抗体的半衰期。在一个实施方案中,在第一种抗C5抗体的最终施用后,不施用所述第二种(不同的)抗C5抗体,直到对应于第一种抗C-5抗体的半衰期的2、2.5、3、3.5、4、4.5、5、5.5、6、6.5、7或7.5倍的持续时间已经过去。

[0048] 在另一个实施方案中,所述患者先前已使用依库珠单抗治疗,之后转换为使用第二种(不同)抗C5抗体(例如ravulizumab,7086抗体,8110抗体,305LO5抗体,SKY59抗体或REGN3918抗体)进行治疗。在一个实施方案中,依库珠单抗是第一种施用的抗体,依库珠单抗的最终施用后,不施用第二种(不同的)抗C5抗体,直到至少36、45、54、63、72、81、90、99、108、117,或126天已经过去。

[0049] 在另一个实施方案中,所述患者先前已经使用ravulizumab治疗,然后转换成使用一种不同的抗C5抗体(例如依库珠单抗,7086抗体,8110抗体,305LO5抗体,SKY59抗体或REGN3918抗体)进行治疗。在一个实施方案中,其中ravulizumab是第一种施用的抗体,ravulizumab的最终施用后,不施用第二种(不同的)抗C5抗体,直到至少100、125、150、175、200、225、250、275、300、325,375,或400天已经过去。

[0050] 另外或或者,在转换到用第二种(不同的)抗C5抗体治疗之前,使用技术来清除第一种抗C5抗体或增加第一种抗C5抗体的清除率。示例性技术包括但不限于血浆去除术(plasmapheresis)或输血。在另一个实施方案中,在施用第二种(不同的)抗C5抗体之前,施用针对第一种抗C5抗体的抗体(例如,抗依库珠单抗抗体,抗ravulizumab抗体,抗7086抗体,抗8110抗体,抗305LO5抗体,抗SKY59抗体或抗REGN3918抗体)以清除第一种抗C5抗体或增加第一种抗C5抗体的清除率。

[0051] 在另一个实施方案中,向患者施用所述抗C5抗体或其抗原结合片段(例如ALXN1210),其中施用周期开始于患者的最后一剂依库珠单抗后至少约两周,至少约三周,至少约四周,至少约六周,至少约七周,或至少约八周。在另一个实施方案中,向患者施用抗C5抗体或其抗原结合片段(例如ALXN1210),其中施用周期开始于患者的最后一剂依库珠单抗后至少两周。

[0052] 在一些实施方案中,根据本文所述方法治疗的患者在开始治疗之前3年内或开始治疗之时已经接种了针对脑膜炎球菌感染的疫苗。在一个实施方案中,在接受脑膜炎球菌疫苗后不到2周就接受治疗的患者,也要使用适当的预防性抗生素治疗,直到疫苗接种后2周为止。在另一个实施方案中,根据本文所述方法治疗的患者接种了针对A,C,Y,W135和/或B型脑膜炎球菌血清型的疫苗。

[0053] 在另一方面,所描述的治疗方案足以维持抗C5抗体或其抗原结合片段的特定血清谷浓度。例如,在一个实施方案中,治疗将抗C5抗体或其抗原结合片段的血清谷浓度维持为50、55、60、65、70、75、80、85、90、95、100,105、110、115、120、125、130、135、140、145、150、155、160、165、170、175、180、185、190、200、205、210、215、220、225、230,240、245、250、255、260、265、270、280、290、300、305、310、315、320、325、330、335、340、345、350、355、360、365、370、375、375,380、385、390、395或400μg/ml或更高。在一个实施方案中,所述治疗使抗C5抗体或其抗原结合片段的血清谷浓度维持在100μg/ml或更高。在另一个实施方案中,所述治

疗使抗C5抗体或其抗原结合片段的血清谷浓度维持在150μg/ml或更高。在另一个实施方案中,所述治疗使抗C5抗体或其抗原结合片段的血清谷浓度维持在200μg/ml或更高。在另一个实施方案中,所述治疗使抗C5抗体或其抗原结合片段的血清谷浓度维持在250μg/ml或更高。在另一个实施方案中,所述治疗使抗C5抗体或其抗原结合片段的血清谷浓度维持在300μg/ml或更高。在另一个实施方案中,所述治疗使抗C5抗体或其抗原结合片段的血清谷浓度维持在100μg/ml与200μg/ml之间。在另一个实施方案中,所述治疗使抗C5抗体或其抗原结合片段的血清谷浓度维持在约175μg/ml。

[0054] 在另一个实施方案中,为了获得有效应答,抗C5抗体以维持每毫升患者血液至少50μg,55μg,60μg,65μg,70μg,75μg,80μg,85μg,90μg,95μg,100μg,105μg,110μg,115μg,120μg,125μg,130μg,135μg,140μg,145μg,150μg,155μg,160μg,165μg,170μg,175μg,180μg,185μg,190μg,195μg,200μg,205μg,210μg,215μg,220μg,225μg,230μg,235μg,240μg,245μg,250μg,255μg或260μg抗体的量和频率施用于患者。在另一个实施方案中,抗C5抗体以维持每毫升患者血液50μg～250μg抗体的量和频率施用于患者。在另一个实施方案中,抗C5抗体以维持每毫升患者血液100μg～200μg抗体的量和频率施用于患者。在另一个实施方案中,抗C5抗体以维持每毫升患者血液约175μg抗体的量和频率施用于患者。

[0055] 在另一个实施方案中,为了获得有效应答,抗C5抗体以维持最小游离C5浓度的量和频率施用于患者。例如,在一个实施方案中,抗C5抗体以维持游离C5浓度为0.2μg/mL,0.3μg/mL,0.4μg/mL,0.5μg/mL或以下的量和频率施用于患者。在另一个实施方案中,抗C5抗体以维持游离C5浓度为0.309至0.5μg/mL或以下的量和频率施用于患者。在另一个实施方案中,在整个治疗期间,本文所述的治疗将游离C5浓度降低了99%以上。在另一个实施方案中,在整个治疗期间,所述治疗将游离C5浓度降低了99.5%以上。

[0056] 所述抗C5抗体或其抗原结合片段可以通过任何适合的方式施用于患者。在一个实施方案中,配制所述抗体用于静脉内施用。

[0057] 可以使用任何适合的手段来评估本申请提供的治疗方法的功效。在一个实施方案中,对于PNH患者,该治疗产生至少一种选自下组的治疗效果:减轻或停止疲劳、腹痛、呼吸困难、吞咽困难、胸痛和勃起功能障碍。在另一个实施方案中,对于aHUS患者,该治疗产生至少一种选自下组的治疗效果,包括:减轻或停止严重高血压、蛋白尿、尿毒症、嗜睡/疲劳、易怒、血小板减少、微血管病性溶血性贫血和肾功能损害(例如,急性肾衰竭)

[0058] 在另一些实施方案中,所述治疗导致终末补体抑制。

[0059] 在另一些实施方案中,所述治疗产生朝向选自下组的溶血相关的血液生物标志物的正常水平的转换:游离血红蛋白,触珠蛋白,网织红细胞计数(reticulocyte count),PNH红细胞(RBC)克隆和D-二聚体。在另一个实施方案中,与患者的治疗前基线相比,治疗引起血红蛋白稳定性的提高。

[0060] 在另一些实施方案中,所述治疗产生朝向慢性疾病相关的生物标志物的正常水平的转变,该慢性疾病相关的生物标志物选自下组:估算的肾小球滤过率(eGFR)和点时间尿(spot urine):白蛋白:肌酸酐,和血浆脑钠尿肽(BNP)。

[0061] 在另一些实施方案中,所述治疗程序产生需要输血的减少。在另一个实施方案中,所述治疗产生输血避免的70%以上的增加。

[0062] 在另一些实施方案中,与使用依库珠单抗治疗相比,所述疗法导致突破性溶血

(breakthrough hemolysis)的减少。在另一个实施方案中,所述治疗导致在治疗期间突破性溶血的消除。在另一个实施方案中,与治疗前基线的突破性溶血量相比,所述治疗导致突破性溶血的减少。

[0063] 在另一些实施方案中,所述治疗产生主要不良血管事件(MAVE)的减少。

[0064] 在另一些实施方案中,,所述治疗产生生活质量的自基线的变化,如经由慢性疾病治疗功能评估(FACIT)-疲劳量表,第4版,和欧洲癌症研究和治疗组织,生活质量问卷-核心30量表所评估的。在另一个实施方案中,所述治疗产生生活质量的自基线的变化,如经由慢性疾病治疗功能评估(FACIT)-疲劳量表,第4版,和欧洲癌症研究和治疗组织,生活质量问卷-核心30量表所评估的,从患者未治疗基线评分中获得至少7分。

[0065] 在另一个实施方案中,从基线到第183天,所述治疗不导致生活质量(QoL)的变化,如经由慢性疾病治疗功能评估(FACIT)-疲劳量表,第4版所评估的。在另一个实施方案中,从基线到第183天,所述治疗导致生活质量(QoL)的增加,如经由慢性疾病治疗功能评估(FACIT)-疲劳量表,第4版所评估的。在另一个实施方案中,从基线到第183天,所述治疗导致输血避免。在另一个实施方案中,在无输血的情况下,从基线到第183天,所述治疗导致避免血红蛋白水平从基线下降≥2g/dL。

[0066] 在其他实施方案中,乳酸脱氢酶(LDH)水平用于评价对治疗的应答性(例如,通过乳酸脱氢酶(LDH)水平评估的溶血减少表明至少一种PNH体征的改善),例如,在一个实施方案中,本文所述的治疗导致LDH水平的正常化。在另一个实施方案中,根据所述公开的方法治疗的患者经历了LDH水平降低至接近正常水平或至视为正常水平以上的10%以内或20%以内(例如105-333IU/L(国际单位/升)以内)。在另一个实施方案中,在整个治疗维持期间,患者的LDH水平是正常化的。在另一个实施方案中,在治疗维持期间,所治疗的患者的LDH水平至少95%的时间是正常化的。在另一个实施方案中,在治疗维持期间,所治疗的患者的LDH水平至少90%,85%或80%的时间是正常化的。在一个实施方案中,在开始治疗之前,患者的LDH水平是≥正常上限的1.5倍(LDH≥1.5XULN)。在另一个实施方案中,所述治疗导致在治疗的至少第24天LDH水平的正常化。在一个实施方案中,根据所公开的方法治疗的患者经历LDH水平降低至正常水平以内或至视为正常水平上限以下的10%以内,20%,30%,40%或50%以内(例如,在105-333IU/L(每升国际单位)以内)。在一个实施方案中,在开始治疗之前,患者的LDH水平是≥正常上限的1.5倍(LDH≥1.5X ULN)。在一个实施方案中,所述治疗导致LDH水平低于正常上限(ULN)的2倍。

[0067] 在另一方面,提供了一种抗C5抗体或其抗原结合片段,其包含具有SEQ ID NO:12所示序列的重链可变区的CDR1,CDR2和CDR3结构域,以及具有SEQ ID NO:8所示序列的轻链可变区的CDR1,CDR2和CDR3结构域,用于施用于患有PNH或aHUS的患者:

[0068] (a)在施用周期的第1天施用一次,剂量为:对于体重≥40至<60kg的患者为2400mg,对于体重≥60至<100kg的患者为2700mg,对于体重≥100kg的患者为3000mg;和

[0069] (b)在施用周期的第15天,以及此后每8周施用,剂量为:对于体重≥40至<60kg的患者为3000mg,对于体重≥60至<100kg的患者为3300mg,对于体重≥100kg的患者为3600mg。

[0070] 在一个实施方案中,确定所述抗体是安全的、可耐受的、有效的、且在多个IV剂量用于PNH患者后是充分非免疫原性的(sufficiently non-immunogenic)。

[0071] 进一步提供了试剂盒,其包括药物组合物,所述药物组合物包含适合用于本文所述的方法的治疗有效量的抗C5抗体或其抗原结合片段,例如抗体ravulizumab,以及药学上可接受的载体。在一个实施方案中,所述试剂盒包含:

[0072] (a)一剂抗C5抗体或其抗原结合片段,其包含具有SEQ ID NO:12所示序列的重链可变区的CDR1,CDR2和CDR3结构域,以及具有SEQ ID NO:8所示序列的轻链可变区的CDR1,CDR2和CDR3结构域;和

[0073] (b)在本文所述的方法中使用抗C5抗体或其抗原结合片段的说明书。

[0074] 在一个实施方案中,向体重≥40至<60kg的患者施用2400mg或3000mg的抗C5抗体或其抗原结合片段。在另一个实施方案中,向体重≥60至<100kg的患者施用2700mg或3300mg的抗C5抗体或其抗原结合片段。在另一个实施方案中,将3000mg或3600mg的抗C5抗体或其抗原结合片段施用于体重≥100kg的患者。

[0075] 在另一方面,提供了治疗具有补体相关病症的人类患者的方法。在一个实施方案中,所述方法包括治疗正在使用依库珠单抗治疗的患有补体相关病症的人类患者,其中所述方法包括中止使用依库珠单抗的治疗并将该患者转换成为使用不同的补体抑制剂的治疗。在另一个实施方案中,所述方法包括治疗正在使用ravulizumab治疗的具有补体相关病症的人类患者,其中所述方法包括中止使用ravulizumab的治疗并将该患者转换成为使用不同的补体抑制剂的治疗。在一个实施方案中,所述不同的补体抑制剂选自下组:小分子,多肽,多肽类似物,拟肽,siRNA或适体。在另一个实施方案中,所述不同的补体抑制剂抑制以下一种或多种补体成分:C1,C2,C3,C4,C5,C6,C7,C8,C9,D因子,B因子,备解素,MBL,MASP-1,MASP-2或它们的生物活性片段。在另一个实施方案中,所述不同的补体抑制剂是不同的抗C5抗体(例如ravulizumab,7086抗体,8110抗体,305LO5抗体,SKY59抗体或REGN3918抗体)。

[0076] 可以根据本文所述方法治疗的示例性补体相关病况包括但不限于类风湿性关节炎,抗磷脂抗体综合征,狼疮性肾炎,缺血-再灌注损伤,非典型溶血性尿毒症综合征(aHUS),典型溶血性尿毒症综合征,阵发性夜间性血红蛋白尿(PNH),致密物沉积病,视神经脊髓炎,多病灶运动神经病,多发性硬化,黄斑变性,HELLP综合征,自发性胎儿流失,血栓性血小板减少性紫癜,寡免疫性血管炎(Pauci-immune vasculitis),表皮松解性大疱症,反复胎儿丧失,外伤性脑损伤,心肌炎,脑血管病症,周围血管病症,肾血管病症,肠系膜/肠血管病症,血管炎,亨-斯二氏紫癜性肾炎(Henoch-Schönlein purpura nephritis),系统性红斑狼疮相关血管炎,与类风湿性关节炎有关的血管炎,免疫复合物血管炎,塔卡亚萨病(Takayasu's disease),扩张性心肌病,糖尿病性血管病,川崎病(Kawasaki's disease),静脉气塞,支架放置后再狭窄,旋转斑块切除术(rotational atherectomy),经皮腔内冠状动脉腔内成形术,重症肌无力,冷凝集素病,皮肌炎,阵发性冷性血红蛋白尿,抗磷脂综合征,格雷夫斯病(Graves'disease),动脉粥样硬化,阿尔兹海默症,全身性炎性反应败血症,败血症性休克,脊髓损伤,肾小球肾炎,移植排斥,桥本甲状腺炎(Hashimoto's thyroiditis),I型糖尿病,银屑病,天疱疮,自身免疫性溶血性贫血,特发性血小板减少性紫癜,德帕斯彻综合征(Good pasture's syndrome),德戈斯病(Degos disease)和灾难性抗磷脂综合症(catastrophic antiphospholipid syndrome)。在一个实施方案中,所述补体相关病况是PNH。在另一个实施方案中,所述补体相关病况是aHUS。

附图说明

[0077] 图1是描绘补体抑制剂治疗无经验的PNH患者的III期ALXN1210-PNH-301临床试验的设计示意图。

[0078] 图2是显示III期ALXN1210-PNH-301中患者的处置的示意图。

[0079] 图3是显示III期ALXN1210-PNH-301临床试验中患者的基线特征和人口统计学的示意图。

[0080] 图4是显示两个共同主要终点(co-primary endpoint)的关键功效结果的图示。

[0081] 图5是关键次要终点的图示,其显示所有终点均偏好ravulizumab(ALXN1210)且超过了图中红色三角形所示的非劣效性界值(non-inferiority margin)。

[0082] 图6是来自主要和次要终点的关键结果列表。

[0083] 图7显示了对功效结果的多种敏感性分析的结果。

[0084] 图8是显示ravulizumab(ALXN1210)相对于依库珠单抗的亚组偏好性的图示。

[0085] 图9是对于用ravulizumab(ALXN1210)或依库珠单抗治疗的患者LDH水平随时间变化的图示。

[0086] 图10是对于用ravulizumab(ALXN1210)或依库珠单抗治疗的患者达到LDH正常化(LDH-N)时间的图示。

[0087] 图11是在从第8天到第183天的多个时间点通过ravulizumab(ALXN1210)或依库珠单抗实现正常化的LDH的患者的百分比的图示。

[0088] 图12是根据欧洲癌症研究和治疗组织,生活质量调查问卷-核心30总体健康状况子量表,经访视(全分析集),从基线提高10分的患者的百分比的图示。

[0089] 图13是根据欧洲癌症研究和治疗组织,生活质量调查问卷-核心30身体功能子量表,经访视(全分析集),从基线提高10分的患者百分比的图示。

[0090] 图14是根据欧洲癌症研究和治疗组织,生活质量问卷-核30疲劳子量表,经访视(全分析集),从基线提高10分的患者百分比的图示。

[0091] 图15是III期ALXN1210-PNH-301临床试验中的关键安全性结果的列表。

[0092] 图16是III期ALXN1210-PNH-301临床试验中最常见的治疗紧急不良事件(TEAE)的列表。

[0093] 图17是III期ALXN1210-PNH-301临床试验中治疗紧急严重不良事件(TESAE)的列表。

[0094] 图18是III期ALXN1210-PNH-301临床试验中特别感兴趣的治疗紧急不良事件(TEAE)的列表。

[0095] 图19是III期ALXN1210-PNH-301临床试验中患者药物依从性结果的列表展示。

[0096] 图20是ravulizumab(ALXN1210)和依库珠单抗的药代动力学(PK)的图示,其显示了每种药物随时间的血清浓度(线性标度)。

[0097] 图21是ravulizumab(ALXN1210)和依库珠单抗的药代动力学(PK)的图示,其显示了每种药物随时间的血清浓度(半对数标度)。

[0098] 图22是ravulizumab(ALXN1210)和依库珠单抗的药效学(PD)的图示,其显示了在每种药物存在的情况下,随时间的平均C5浓度。

[0099] 图23是ravulizumab(ALXN1210)和依库珠单抗的药效学(PD)的图示,其显示了在

每种药物存在的情况下,总血清C5浓度自基线的平均(±95%CI)百分比变化。

[0100] 图24是描绘临床方案ALXN1210 aHUS 311的设计的示意图。

[0101] 图25是描绘用于在至少过去六(6)个月内使用过依库珠单抗治疗的PNH患者的III期ALXN1210-PNH-302临床试验的设计的示意图,其中向患者施用除依库珠单抗以外的补体抑制剂。

[0102] 图26是描绘III期ALXN1210-PNH-302临床试验中患者的给药时间表的示意图,包括实际输注天数。

[0103] 图27是显示对在III期ALXN1210-PNH-302临床试验注册的患者的处置的示意图。

[0104] 图28是显示在III期ALXN1210-PNH-302临床试验注册的患者的基线特征和人口统计学的示意图。

[0105] 图29是显示在III期ALXN1210-PNH-302临床试验注册的患者的基线疾病特征的示意图。

[0106] 图30是显示来自III期ALXN1210-PNH-302临床试验的主要终点和次要终点的关键功效结果的图示。

[0107] 图31是来自III期ALXN1210-PNH-302临床试验的主要终点和次要终点的关键功效结果的列表。

[0108] 图32显示来自III期ALXN1210-PNH-302临床试验的主要终点的功效结果的多种敏感性分析的结果。

[0109] 图33是显示来自III期ALXN1210-PNH-302临床试验的主要终点的亚组的功效结果的图示。

[0110] 图34是在III期ALXN1210-PNH-302临床试验注册的患者随时间的平均LDH水平的图示。

[0111] 图35是在III期ALXN1210-PNH-302临床试验中达到正常化的LDH的患者的百分比的图示。

[0112] 图36是如使用慢性疾病治疗功能评估(FACIT)-疲劳量表所评估的,在III期ALXN1210-PNH-302临床试验注册的患者的生活质量与基线相比随时间的平均变化的图示。

[0113] 图37是如使用慢性疾病治疗功能评估(FACIT)-疲劳量表所评估的,在III期ALXN1210-PNH-302临床试验注册的患者的生活质量随时间的平均值的图示。

[0114] 图38是来自III期ALXN1210-PNH-302临床试验的关键安全性结果的列表。

[0115] 图39是来自III期ALXN1210-PNH-302临床试验的治疗紧急严重不良事件(TESAE)的列表。

[0116] 图40是来自III期ALXN1210-PNH-302临床试验的最常见治疗紧急不良事件(TEAE)的列表。

[0117] 图41是如通过标准MedDRA查询(SMQ)确定的,来自III期ALXN1210-PNH-302临床试验的上呼吸道感染(URTI)的列表。

[0118] 图42是来自III期ALXN1210-PNH-302临床试验的特别感兴趣的治疗紧急不良事件(TEAESI)的列表。

[0119] 图43是来自III期ALXN1210-PNH-302临床试验的患者药物依从性结果的列表展示。

[0120] 图44是ALXN1210和依库珠单抗的药代动力学(PK)的图示,其显示了每种药物随时间的血清浓度。

[0121] 图45是ALXN1210和依库珠单抗的药效学(PD)的图示,其显示了在每种药物存在的情况下随时间的平均C5浓度。

[0122] 图46是ALXN1210和依库珠单抗的图示,其显示在每种药物的存在下,总血清C5浓度自基线随时间的平均(±95%CI)变化。

发明详述

[0124] I.抗C5抗体

[0125] 本文所述的抗C5抗体与补体成分C5(例如人C5)结合并抑制C5裂解成C5a和C5b片段。如上所述,相对于用于治疗目的的其他抗C5抗体(例如依库珠单抗),此类抗体还具有例如改善的药代动力学性质。

[0126] 术语"抗体"描述了包含至少一个源自抗体的抗原结合位点(例如,VH/VL区或Fv,或CDR)的多肽。抗体包括已知形式的抗体。例如,所述抗体可以是人抗体,人源化抗体,双特异性抗体或嵌合抗体。所述抗体也可以是Fab,Fab'2,ScFv,SMIP,Affibody®,纳米抗体或结构域抗体。所述抗体也可以是任何以下同种型:IgG1,IgG2,IgG3,IgG4,IgM,IgA1,IgA2,IgAsec,IgD和IgE。所述抗体可以是天然存在的抗体,也可以是已经通过蛋白质工程技术(例如,通过突变,缺失,取代,与非抗体部分结合)改变的。例如,抗体可以包括一个或多个改变抗体的性质(例如功能性质)的变体氨基酸(与天然存在的抗体相比)。例如,在本领域中已知许多这样的改变,其影响例如在患者体内的半衰期,效应子功能和/或对抗体的免疫应答。术语抗体还包括人工或工程化的多肽构建体,其包含至少一个源自抗体的抗原结合位点。

[0127] 适合在本发明使用的抗C5抗体(或源自此的VH/VL结构域)可以使用本领域公知的方法产生。或者,可以使用本领域公认的抗C5抗体。也可以使用与任何这些本领域公认的抗体竞争结合C5的抗体。

[0128] 依库珠单抗(Eculizumab,也称为Soliris®)是一种抗C5抗体,包含分别具有SEQ ID NO:1、2和3所示序列的重链CDR1,CDR2和CDR3结构域,以及分别具有SEQ ID NO:4、5和6所示序列的轻链CDR1,CDR2和CDR3结构域。依库珠单抗包含具有SEQ ID NO:7所示氨基酸序列的重链可变区和具有SEQ ID NO:8所示氨基酸序列的轻链可变区。依库珠单抗的可变区在PCT/US1995/005688和美国专利号6,355,245中进行了描述,其教导通过引用由此并入。依库珠单抗包含具有SEQ ID NO:10所示氨基酸序列的重链和具有SEQ ID NO:11所示氨基酸序列的轻链。依库珠单抗的完整重链和轻链在PCT/US2007/006606中进行了描述,其教导通过引用由此并入。

[0129] 示例性抗C5抗体是包含分别具有SEQ ID NO:14和11所示序列的重链和轻链的ravulizumab,或其抗原结合片段和变体。Ravulizumab(也称为Ultomiris™,BNJ441和ALXN1210)在PCT/US2015/019225和美国专利号9,079,949中进行了描述,其教导或其本身通过引用由此并入。在整个文档中,术语ravulizumab,BNJ441和ALXN1210可以互换使用,但均指同一抗体。Ravulizumab选择性结合人补体蛋白C5,在补体激活过程中抑制其分裂为C5a和C5b。这种抑制防止促炎介质C5a的释放和细胞溶孔形成膜攻击复合物(cytolytic

pore-forming membrane attack complex,MAC)C5b-9的形成,同时保留了对微生物的调理作用和免疫复合物的清除必不可少的补体激活近端或早期成分(例如C3和C3b)。

[0130] 在其他实施方案中,所述抗体包含ravulizumab的重链CDR和轻链CDR或可变区。例如,在一个实施方案中,所述抗体包含具有SEQ ID NO:12所示序列的ravulizumab的VH区的CDR1,CDR2和CDR3结构域,以及具有SEQ ID NO:8所示的序列的ravulizumab的VL区的CDR1,CDR2和CDR3结构域。在另一个实施方案中,所述抗体包含分别具有SEQ ID NO:19、18和3所示序列的重链CDR1,CDR2和CDR3结构域,以及分别具有SEQ ID NO:4,5和6所示序列的轻链CDR1,CDR2和CDR3结构域。在另一个实施方案中,所述抗体包含分别具有SEQ ID NO:12和SEQ ID NO:8所示氨基酸序列的VH和VL区。

[0131] 另一个示例性抗C5抗体是包含分别具有SEQ ID NO:20和11所示序列的重链和轻链的BNJ421抗体,或其抗原结合片段和变体。BNJ421(也称为ALXN1211)在PCT/US2015/019225和美国专利号9,079,949中进行了描述,其教导或其本身通过引用由此并入。

[0132] 在其他实施方案中,所述抗体包含BNJ421的重链CDR和轻链CDR或可变区。因此,在一个实施方案中,所述抗体包含具有SEQ ID NO:12所示序列的BNJ421的VH区的CDR1,CDR2和CDR3结构域,以及具有SEQ ID NO:8的序列的BNJ421的VL区的CDR1,CDR2和CDR3结构域。在另一个实施方案中,所述抗体包含分别具有SEQ ID NO:19、18和3所示序列的重链CDR1,CDR2和CDR3结构域,以及分别具有SEQ ID NO:4,5和6所示序列的轻链CDR1,CDR2和CDR3结构域。

[0133] CDR的确切边界已根据不同方法进行了不同定义。在一些实施方案中,轻链或重链可变区的CDR或框架区域的位置可以是如Kabat等[(1991)“Sequences of Proteins of Immunological Interest.”NIH Publication No.91-3242,U.S.Department of Health and Human Services,Bethesda,MD]所定义的。在这样的情况下,CDR可被称为“Kabat CDR”(例如,“Kabat LCDR2”或“Kabat HCDR1”)。在一些实施方案中,轻链或重链可变区的CDR的位置可以是如Chothia等(1989)Nature 342:877-883所定义的。因此,这些区域可以称为“Chothia CDR”(例如,“Chothia LCDR2”或“Chothia HCDR3”)。在一些实施方案中,轻链和重链可变区的CDR的位置可以是如Kabat-Chothia组合定义所定义的。在这些实施方案中,这些区域可以被称为“组合的Kabat-Chothia CDR”。托马斯等[(1996)Mol Immunol 33(17/18):1389-1401]示例了根据Kabat和Chothia定义的CDR边界的鉴定。

[0134] 在另一个实施方案中,所述抗体包含分别具有SEQ ID NO:12和SEQ ID NO:8所示氨基酸序列的VH和VL区。在另一个实施方案中,所述抗体包含如SEQ ID NO:13所示的重链恒定区。在另一个实施方案中,所述抗体包含SEQ ID NO:14所示的重链多肽和SEQ ID NO:11所示的轻链多肽。在另一个实施方案中,所述抗体包含与人新生儿Fc受体(FcRn)结合的变体人Fc恒定区,其中所述变体人Fc CH3恒定区在对应于各自以EU编码的天然人IgG Fc恒定区的甲硫氨酸428和天冬酰胺434的残基处包含Met-429-Leu和Asn-435-Ser取代。

[0135] 在另一个实施方案中,所述抗体包含SEQ ID NO:19、18和3所示的CDR1,CDR2和CDR3重链序列,以及SEQ ID NO:4、5和6所示的CDR1,CDR2和CDR3轻链序列,以及结合人新生儿Fc受体(FcRn)的变体人Fc恒定区,其中所述变体人Fc CH3恒定区在对应于各自以EU编号的天然人IgG Fc恒定区的甲硫氨酸428和天冬酰胺434的残基处包含Met-429-Leu和Asn-435-434Ser取代。

[0136] 在另一个实施方案中,本文所述的抗C5抗体包含重链CDR1,所述重链CDR1包含以下氨基酸序列或由以下氨基酸序列组成:GHIFSNYWIQ(SEQ ID NO:19)。在另一个实施方案中,本文所述的抗C5抗体包含重链CDR2,所述重链CDR2包含以下氨基酸序列或由以下氨基酸序列组成:EILPGSGHTEYTENFKD(SEQ ID NO:18)。

[0137] 在另一个实施方案中,所述抗体在pH 7.4和25℃结合人C5,亲和解离常数(K_D)在0.1nM≤K_D≤1nM的范围内。在另一个实施方案中,所述抗体在pH 6.0和25℃结合人C5,K_D≥10nM。在又一个实施方案中,所述抗体的[(在pH 6.0和25℃所述抗体或其抗原结合片段对于人C5的K_D)/(在pH 7.4和25℃所述抗体或其抗原结合片段对于人C5的K_D)大于25。

[0138] 另一个示例性抗C5抗体是美国专利号8,241,628和8,883,158中描述的7086抗体。在一个实施方案中,抗体包含7086抗体的重链CDR和轻链CDR或可变区(参见美国专利号8,241,628和8,883,158)。在另一个实施方案中,所述抗体或其抗原结合片段包含分别具有SEQ ID NO:21、22和23所示序列的重链CDR1,CDR2和CDR3结构域,以及分别具有SEQ ID NO:24、25和26所示序列的轻链CDR1,CDR2和CDR3结构域。在另一个实施方案中,所述抗体或其抗原结合片段包含具有SEQ ID NO:27所示序列的7086抗体的VH区和具有SEQ ID NO:28所示序列的7086抗体的VL区。

[0139] 另一个示例性抗C5抗体是在美国专利号8,241,628和8,883,158中也描述的8110抗体。在一个实施方案中,该抗体包含8110抗体的重链CDR和轻链CDR或可变区。在另一个实施方案中,所述抗体或其抗原结合片段包含分别具有SEQ ID NO:29、30和31所示序列的重链CDR1,CDR2和CDR3结构域,以及分别具有SEQ ID NO:32、33和34所示序列的轻链CDR1,CDR2和CDR3域。在另一个实施方案中,所述抗体包含具有SEQ ID NO:35所示序列的8110抗体的VH区和具有SEQ ID NO:36所示序列的8110抗体的VL区。

[0140] 另一个示例性抗C5抗体是US2016/0176954A1中描述的305LO5抗体。在一个实施方案中,抗体包含305LO5抗体的重链CDR和轻链CDR或可变区。在另一个实施方案中,所述抗体或其抗原结合片段包含分别具有SEQ ID NO:37、38和39所示序列的重链CDR1,CDR2和CDR3结构域,以及分别具有SEQ ID NO:40、41和42所示序列的轻链CDR1,CDR2和CDR3结构域。在另一个实施方案中,所述抗体包含具有SEQ ID NO:43所示序列的305LO5抗体的VH区和具有SEQ ID NO:44所示序列的305LO5抗体的VL区。

[0141] 另一个示例性抗C5抗体是在Fukuzawa T.,等,Rep.2017年4月24日;7(1):1080)中描述的SKY59抗体。在一个实施方案中,该抗体包含SKY59抗体的重链CDR和轻链CDR或可变区。在另一个实施方案中,所述抗体或其抗原结合片段包含包含SEQ ID NO:45的重链和包含SEQ ID NO:46的轻链。

[0142] 另一个示例性抗C5抗体是US20170355757中描述的REGN3918抗体(也称为H4H12166PP)。在一个实施方案中,所述抗体包含含有SEQ ID NO:47的重链可变区和含有SEQ ID NO:48的轻链可变区。在另一个实施方案中,所述抗体包含含有SEQ ID NO:49的重链和含有SEQ ID NO:50的轻链。

[0143] 在另一个实施方案中,所述抗体与上述抗体(例如依库珠单抗,ravulizumab,7086抗体,8110抗体,305LO5抗体,SKY59抗体或REGN3918抗体)竞争结合,和/或结合与上述抗体相同的C5上的表位。在另一个实施方案中,所述抗体具有与上述抗体至少约90%可变区氨基酸序列同一性(例如,至少约90%,91%,92%,93%,94%,95%,96%,97%,98%或99%

可变区同一性)。

[0144] 在一些实施方案中,本文所述的抗C5抗体可以包含与人新生儿Fc受体(FcRn)结合的变体人Fc恒定区,其亲和力高于变体人Fc恒定区源自的天然人Fc恒定区的亲和力。例如,相对于变体人Fc恒定区源自的所述天然人Fc恒定区,Fc恒定区可包含一个或多个(例如,两个,三个,四个,五个,六个,七个或八个或更多个)氨基酸取代。所述取代可以增加包含变体Fc恒定区的IgG抗体在pH 6.0与FcRn的结合亲和力,同时维持相互作用的pH依赖性。测试抗体的Fc恒定区中的一个或多个取代是否增加在pH 6.0Fc恒定区对FcRn的亲和力(同时维持相互作用的pH依赖性)的方法在本领域中是已知的,并且示例于工作实例中。参见例如PCT/US2015/019225和美国专利号9,079,949,其各自的公开内容通过引用以其整体并入本文。

[0145] 增强抗体Fc恒定区对FcRn的结合亲和力的取代是本领域已知的,并且包括例如(1)由Dall'Acqua等,(2006)J Biol Chem 281:23514-23524中描述的M252Y/S254T/T256E三元取代;(2)在Hinton等,(2004)J Biol Chem 279:6213-6216以及Hinton等,(2006)J Immunol 176:346-356中描述的M428L或T250Q/M428L取代;(3)在Petkova等,(2006)Int Immunol 18(12):1759-69中描述的N434A或T307/E380A/N434A取代。另外的取代对:P257I/Q311I,P257I/N434H,及D376V/N434H在例如Datta-Mannan等,(2007)J Biol Chem 282(3):1709-1717中进行了描述,其公开内容通过引用以其整体并入本文。

[0146] 在一些实施方案中,变体恒定区在EU氨基酸残基255处具有缬氨酸的取代。在一些实施方案中,变体恒定区在EU氨基酸残基309处具有天冬酰胺的取代。在一些实施方案中,变体恒定区具有在EU氨基酸残基312处对异亮氨酸的取代。在一些实施方案中,变体恒定区在EU氨基酸残基386处具有取代。

[0147] 在一些实施方案中,所述变体Fc恒定区相对于其来源于的天然恒定区,包含不超过30个(例如,不超过29、28、27、26、25、24、23、22、21、20、19、18、17、16、15、14、13、12、11、10、9、8、7、6、5、4、3或2个)的氨基酸取代,插入或缺失。在一些实施方案中,变体Fc恒定区包含一个或多个选自M252Y,S254T,T256E,N434S,M428L,V259I,T250I和V308F的氨基酸取代。在一些实施方案中,变体人Fc恒定区包含各自以EU编号的428位的甲硫氨酸和434位的天冬酰胺。在一些实施方案中,变体Fc恒定区包含如美国专利号8.088,376所述的428L/434S双取代。

[0148] 在一些实施方案中,由于抗体的工程化,这些突变的精确位置可从天然人Fc恒定区位置偏离。例如,当在IgG2/4嵌合Fc中使用时,428L/434S双取代可对应于429L和435S,如在BNJ441(ravulizumab)中发现并在美国专利号9,079,949(其公开内容通过引用以其整体并入本文)中描述的M429L和N435S变体中一样。

[0149] 在一些实施方案中,相对于天然人Fc恒定区,变体恒定区在氨基酸位置237、238、239、248、250、252、254、255、256、257、258、265、270、286、289、297、298、303、305、307、308、309、311、312、314、315、317、325、332、334、360、376、380、382、384、385、386、387、389、424、428、433,434或436(EU编号)处包含取代。在一些实施方案中,所述取代选自下组:在237位甲硫氨酸取代甘氨酸;在238位丙氨酸取代脯氨酸;在239位赖氨酸取代丝氨酸;在248位异亮氨酸取代赖氨酸;在250位丙氨酸,苯丙氨酸,异亮氨酸,甲硫氨酸,谷氨酰胺,丝氨酸,缬氨酸,色氨酸或酪氨酸取代苏氨酸;在252位苯丙氨酸,色氨酸或酪氨酸取代甲硫氨酸;在254位苏氨酸取代丝氨酸;在255位谷氨酸取代精氨酸;在256位天冬氨酸,谷氨酸或谷氨酰

胺取代苏氨酸;在257位的丙氨酸,甘氨酸,异亮氨酸,亮氨酸,甲硫氨酸,天冬酰胺,丝氨酸,苏氨酸或缬氨酸取代脯氨酸;在258位组氨酸取代谷氨酸;在265位丙氨酸取代天冬氨酸;在270位苯丙氨酸取代天冬氨酸;在286位丙氨酸或谷氨酸取代天冬酰胺;在289位组氨酸取代苏氨酸;在297位丙氨酸取代天冬酰胺;在298位甘氨酸取代丝氨酸;在303位丙氨酸取代缬氨酸;在305位丙氨酸取代缬氨酸;在307位丙氨酸,天冬氨酸,苯丙氨酸,甘氨酸,组氨酸,异亮氨酸,赖氨酸,亮氨酸,甲硫氨酸,天冬酰胺,脯氨酸,谷氨酰胺,精氨酸,丝氨酸,缬氨酸,色氨酸或酪氨酸取代苏氨酸;在308位丙氨酸,苯丙氨酸,异亮氨酸,亮氨酸,甲硫氨酸,脯氨酸,谷氨酰胺或苏氨酸取代缬氨酸;在309位丙氨酸,天冬氨酸,谷氨酸,脯氨酸,精氨酸取代亮氨酸或缬氨酸;在311位丙氨酸,组氨酸或异亮氨酸取代谷氨酰胺;在312位丙氨酸或组氨酸取代天冬氨酸;在314位赖氨酸或精氨酸取代亮氨酸;在315位丙氨酸或组氨酸取代天冬酰胺;在317位丙氨酸取代赖氨酸;在325位甘氨酸取代天冬酰胺;在332位缬氨酸取代异亮氨酸;在334位亮氨酸取代赖氨酸;在360位组氨酸取代赖氨酸;在376位丙氨酸代表天冬氨酸;在380位丙氨酸取代谷氨酸;在382位丙氨酸取代谷氨酸;在384位丙氨酸取代天冬酰胺或丝氨酸;在385位天冬氨酸或组氨酸取代甘氨酸;在386位脯氨酸取代谷氨酰胺;在387位谷氨酸取代脯氨酸;在389位丙氨酸或丝氨酸取代天冬酰胺;在424位丙氨酸取代丝氨酸;在428位丙氨酸,天冬氨酸,苯丙氨酸,甘氨酸,组氨酸,异亮氨酸,赖氨酸,亮氨酸,天冬酰胺,脯氨酸,谷氨酰胺,丝氨酸,苏氨酸,缬氨酸,色氨酸或酪氨酸取代甲硫氨酸;在433位赖氨酸取代组氨酸;在434位丙氨酸,苯丙氨酸,组氨酸,丝氨酸,色氨酸或酪氨酸取代天冬酰胺;和在436位组氨酸取代酪氨酸或苯丙氨酸,均以EU编号。

[0150] 在一些实施方案中,用于本文所述方法的合适的抗C5抗体包括包含SEQ ID NO:14所描述的氨基酸序列的重链多肽和/或包含SEQ ID NO:11所描述的氨基酸序列的轻链多肽。或者,在一些实施方案中,用于本文所述方法的抗C5抗体包含含有SEQ ID NO:20所描述的氨基酸序列的重链多肽和/或含有SEQ ID NO:11所描述的氨基酸序列的轻链多肽。

[0151] 在一个实施方案中,所述抗体在pH 7.4和25℃(以及,另外,在生理条件下)以至少0.1(例如,至少0.15,0.175,0.2,0.25,0.275,0.3,0.325,0.35,0.375,0.4,0.425,0.45,0.475,0.5,0.525,0.55,0.575,0.6,0.625,0.65,0.675,0.7,0.725,0.75,0.775,0.8,0.825,0.85,0.875,0.9,0.925,0.95,或0.975)nM的亲和解离常数(K_D)结合C5。在一些实施方案中,所述抗C5抗体或其抗原结合片段的K_D不大于1(例如不大于0.9,0.8,0.7,0.6,0.5,0.4,0.3,或0.2)nM.

[0152] 在其他实施方案中,[(在pH6.0在C所述抗体对C5的K_D)/(在pH 7.4,25℃,所述抗体对C5的K_D)]大于21(例如,大于22,23,24,25,26,27,28,29,30,35,40,45,50,55,60,65,70,75,80,85,90,95,100,110,120,130,140,150,160,170,180,190,200,210,220,230,240,250,260,270,280,290,300,350,400,450,500,600,700,800,900,1000,1500,2000,2500,3000,3500,4000,4500,5000,5500,6000,6500,7000,7500,或8000)。

[0153] 确定抗体是否结合蛋白抗原和/或抗体对蛋白抗原的亲和力的方法是本领域已知的。例如,可以使用多种技术来检测和/或定量抗体与蛋白质抗原的结合,所述技术比如,但不限于蛋白质印迹,斑点印迹,表面等离子共振(SPR)方法(例如,BIAcore系统;Pharmacia Biosensor AB,Uppsala,Sweden和Piscataway,N.J.),或酶联免疫吸附试验(ELISA)。参见,例如,Benny K.C.Lo(2004)“Antibody Engineering:Methods and Protocols,”Humana

Press(ISBN:1588290921);Johne等,(1993)J Immunol Meth160:191-198;Jonsson等,(1993)Ann Biol Clin51:19-26;以及Jonsson等(1991)Biotechniques11:620-627。此外,在工作实例中列出用于测量亲和力(例如,解离和缔合常数)的方法。

[0154] 本文所使用的术语“k_a”是指抗体与抗原缔合的速率常数。术语“k_d”是指抗体从抗体/抗原复合物中解离的速率常数。以及术语“K_D”是指抗体-抗原相互作用的平衡解离常数。从动力学速率常数的比率推导出平衡解离常数,$K_D = k_a/k_d$。这样的测定优选在25℃或37℃测量(参见工作实施)。例如,可以在pH 8.0、7.4、7.0、6.5和6.0,使用抗Fc捕获方法在BIAcore 3000仪器上通过表面等离子共振(SPR)固定抗体确定与人C5结合的抗体的动力学。

[0155] 在一个实施方案中,抗C5抗体或其抗原结合片段阻断C5蛋白(例如人C5蛋白)的C5a和/或C5b活性片段的产生或活性。通过这种阻断作用,抗体抑制例如C5a的促炎作用和在细胞表面的C5b-9膜攻击复合物(MAC)的产生。

[0156] 确定本文所述的特定抗体是否抑制C5裂解的方法是本领域已知的。抑制人类补体成分C5可以降低受试者体液中补体的细胞溶解能力。体液中存在的补体的细胞溶解能力的这样的降低可以通过本领域公知的方法来测量,例如通过常规溶血测定,例如通过Kabat和Mayer(编辑),“Experimental Immunochemistry,2nd Edition,”135-240,Springfield,IL,CC Thomas(1961),135-139页中描述的溶血测定,或该测定的常规变型,例如,鸡红细胞溶血方法,如在Hillmen等,(2004)N Engl J Med 350(6):552.中所述的。确定候选化合物是否抑制人C5裂解成C5a和C5b形式的方法是本领域已知的,并在Evans等,(1995)Mol Immunol 32(16):1183-95中进行了描述。例如,可以通过本领域公知的方法来测量体液中C5a和C5b的浓度和/或生理活性。对于C5b,可以使用溶血测定或如本文讨论的可溶性C5b-9的测定。也可以使用本领域已知的其他测定。使用这些或其他合适类型的测定,可以筛选能够抑制人补体成分C5的候选药剂。

[0157] 免疫学技术例如但不限于ELISA,可用于测量C5和/或其分裂产物的蛋白浓度,以确定抗C5抗体或其抗原结合片段抑制C5转化为生物活性产物的能力。在一些实施方案中,测量C5a的产生。在一些实施方案中,使用C5b-9新表位特异性抗体检测终末补体的形成。

[0158] 溶血测定可用于确定抗C5抗体或其抗原结合片段对补体激活的抑制活性。为了确定抗C5抗体或其抗原结合片段在体外血清试验溶液中对经典补体途径介导的溶血的影响,例如,将包被有溶血素的绵羊红细胞或用抗鸡红细胞抗体致敏的鸡红细胞用作靶细胞。通过认为100%裂解等同于在不存在抑制剂的情况下发生的裂解,将裂解百分比正常化。在一些实施方案中,通过人IgM抗体,例如,如在Wieslab®经典途径补体试剂盒(Classical Pathway Complement Kit,Wieslab®COMPL CP310,Euro-Diagnostica,Sweden)中使用的,激活经典补体途径。简而言之,在人IgM抗体的存在下,将试验血清与抗C5抗体或其抗原结合片段一起温育。通过使混合物与酶偶联抗C5b-9抗体和荧光底物接触,并在适当的波长下测量吸光度,来测量所产生的C5b-9的量。作为对照,在不存在抗C5抗体或其抗原结合片段的情况下,温育测试血清。在一些实施方案中,测试血清是用C5多肽重组的C5缺陷血清。

[0159] 为了确定抗C5抗体或其抗原结合片段对旁路途径介导的溶血的影响,可以将未致敏的兔或豚鼠红细胞用作靶细胞。在一些实施方案中,血清测试溶液是用C5多肽重组的C5缺陷血清。通过认为100%裂解等同于在不存在抑制剂的情况下发生的裂解来将裂解百分

比正常化。在一些实施方案中,脂多糖分子,例如,如在Wieslab®旁路途径补体试剂盒(Wieslab® Alternative Pathway Complement Kit,Wieslab®COMPL AP330,Euro-Diagnostica,Sweden)中使用的,激活旁路补体途径。简而言之,在脂多糖的存在下,将测试血清与抗C5抗体或其抗原结合片段一起温育。通过使混合物与酶偶联抗C5b-9抗体和荧光底物接触并在适当的波长下测量荧光来测量所产生的C5b-9的量。作为对照,在不存在抗C5抗体或其抗原结合片段的情况下,温育测试血清。

[0160] 在一些实施方案中,使用CH50eq测定定量C5活性或其抑制。CH50eq测定是一种用于测量血清中总体经典补体活性的方法。该测试是一种裂解测定,其使用抗体致敏的红细胞作为经典补体途径的激活剂,并用多种稀释度的测试血清确定产生50%裂解所需的量(CH50)。溶血百分比可以例如使用分光光度计确定。CH50eq测定提供了一种终末补体复合物(TCC)形成的间接测量,因为TCC本身直接对所测量的溶血负有责任。

[0161] 该测定是公知的,并且通常由本领域技术人员实践。简而言之,为了激活经典补体途径,将未稀释的血清样品(例如,重组的人血清样品)添加到含有抗体致敏的红细胞的微测定孔中以由此产生TCC。接下来,将活化的血清稀释于用捕获试剂(例如,与TCC的一个或个组分结合的抗体)包被的微测定孔中。活化样品中存在的TCC与包被微测定孔表面的单克隆抗体结合。洗涤该孔,并向每个孔中添加检测试剂,该检测试剂被可检测地标记,且识别结合的TCC。可检测的标记可以是例如荧光标记或酶标记。测定结果以每毫升CH50单位当量(CH50 U Eq/mL)表示。

[0162] 与对照抗体(或其抗原结合片段)在类似条件下和等摩尔浓度的作用相比,在例如溶血测定或CH50eq测定中,抑制,例如其涉及终末补体活性,包括终末补体的活性的至少5(例如至少6,7,8,9,10,15,20,25,30,35,40,45,50,55,或60)%的下降。本文所用的实质性抑制是指抑制至少40(例如,至少45,50,55,60,65,70,75,80,85,90,或95,或更大)%的给定活性。在一些实施方案中,本文所述的抗C5抗体相对于依库珠单抗的CDR(即SEQ ID NO:1-6)包含一个或多个氨基酸取代,但保留溶血测定或CH50eq测定中至少30(例如,至少31、32、33、34、35、36、37、38、39、40、41、42、43、44、45、46、47、48、49、50、55、60、65、70、75、80、85、90或95)%的依库珠单抗的补体抑制活性。

[0163] 本文所述的抗C5抗体在人中具有血清半衰期,其为至少20(例如,至少21,22,23,24,25,26,27,28,29,30,31,32,33,34,35,36,37,38,39,40,41,42,43,44,45,46,47,48,49,50,51,52,53,54,或55)天。在另一个实施方案中,本文所述的抗C5抗体在人中具有血清半衰期,其为至少40天。在另一个实施方案中,本文所述的抗C5抗体在人中具有血清半衰期,其为约43天。在另一个实施方案中,本文所述的抗C5抗体在人中具有血清半衰期,其为39-48天。测量抗体的血清半衰期的方法是本领域已知的。在一些实施方案中,例如,在中,本文所述的抗C5抗体或其抗原结合片段具有血清半衰期,其较依库珠单抗血清半衰期长至少20(例如,至少30,35,40,45,50,55,60,65,70,75,80,85,90,95,100,125,150,175,200,250,300,400,500)%,例如,如在工作实例中所述的一种小鼠模型系统(例如,C5缺陷/NOD/scid小鼠或hFcRn转基因小鼠模型系统)中所测量的。

[0164] 在一个实施方案中,所述抗体与本文所述抗体竞争结合,和/或结合与本文所述抗体相同的C5上的表位。关于两种或更多种抗体的术语“结合相同表位”是指抗体结合,如通过给定方法所确定的氨基酸残基的相同区段。用本文所述的抗体确定抗体是否结合“相同

的C5上的表位”的技术包括例如表位作图方法,例如提供表位的原子分辨率的抗原:抗体复合物的晶体的X射线分析,以及氢/氘交换质谱(HDX-MS)。其他监测抗体与肽抗原片段的结合或抗原突变变异的方法,其中由于抗原序列内氨基酸残基的修饰而导致结合丧失,通常被认为是表位成分的指示。另外,也可以使用用于表位作图的计算组合方法。这些方法依赖于感兴趣的抗体从组合噬菌体展示肽文库中亲和分离特定短肽的能力。预期具有相同的VH和VL或相同的CDR1、2和3序列的抗体与相同的表位结合。

[0165] “与另一种抗体竞争以结合靶标”的抗体是指(部分或完全)抑制另一种抗体与靶标结合的抗体。两种抗体是否彼此竞争结合靶标,即,一种抗体是否以及在何种程度上抑制另一种抗体与靶标的结合,可以使用已知的竞争实验来确定。在某些实施方案中,抗体与另一种抗体竞争结合靶标,和抑制另一种抗体与靶标的至少10%,20%,30%,40%,50%,60%,70%,80%,90%或100%的结合。抑制或竞争的水平可不同,取决于哪种抗体是“封闭抗体”(即,先与靶标温育的冷抗体)。竞争抗体结合相同的表位,重叠的表位或邻近的表位(例如,如通过空间位阻证实的)。

[0166] 本文所述的方法中使用的本文所述的抗C5抗体或其抗原结合片段可以使用多种本领域公认的技术产生。单克隆抗体可以通过本领域技术人员熟悉的多种技术获得。简而言之,通常通过与骨髓瘤细胞融合使来自用所需抗原免疫的动物的脾细胞永生化(参见,Kohler&Milstein。Eur.J.Immunol.6:511-519(1976))。永生化的备选方法包括用爱泼斯坦巴尔病毒(Epstein Barr Virus),癌基因或逆转录病毒转化,或本领域公知的其他方法。筛选来自单个永生化细胞的克隆,以产生对抗原具有所需特异性和亲和力的抗体,并且可以通过多种技术来提高由此类细胞产生的单克隆抗体的产率,包括注射入脊椎动物宿主的腹膜腔中。或者,可以按照Huse等,Science 246:1275-1281(1989)中概述的一般方案通过从人B细胞中筛选DNA文库来分离编码单克隆抗体或其结合片段的DNA序列。

[0167] II.组合物

[0168] 另外,本文提供了包含抗C5抗体或其抗原结合片段的组合物。在一个实施方案中,所述组合物包含抗C5抗体,所述抗C5抗体包含具有SEQ ID NO:12所示序列的重链可变区的CDR1,CDR2和CDR3结构域;以及具有SEQ ID NO:8所示序列的轻链可变区的CDR1,CDR2和CDR3结构域。在另一个实施方案中,抗C5抗体包含分别具有SEQ ID NO:14和11所示序列的重链和轻链。在另一个实施方案中,抗C5抗体包含分别具有SEQ ID NO:20和11中所示序列的重链和轻链。

[0169] 可以将组合物配制成药物溶液,例如,用于向受试者施用以治疗或预防补体相关病症,例如PNH或aHUS。所述药物组合物通常会包含药学上可接受的载体。如本文所使用的,“药学上可接受的载体”是指并且包括生理相容的任何和所有溶剂,分散介质,包衣,抗菌和抗真菌剂,等渗剂和吸收延迟剂等。该组合物可以包含药学上可接受的盐,例如酸加成盐或碱加成盐,糖,碳水化合物,多元醇和/或张度调节剂。

[0170] 所述组合物可以根据标准方法配制。药物制剂是公认的技术,且在例如Gennaro(2000)“Remington:The Science and Practice of Pharmacy,”第20版,Lippincott,Williams&Wilkins(ISBN:0683306472);Ansel等,(1999)“Pharmaceutical Dosage Forms and Drug Delivery Systems,”第7版,Lippincott Williams&Wilkins Publishers(ISBN:0683305727);以及Kibbe(2000)“Handbook of Pharmaceutical Excipients American

Pharmaceutical Association,”第3版(ISBN:091733096X)中有进一步描述。在一些实施方案中,例如可以将组合物配制成适当浓度且适合在2-8℃(例如4℃)储存的缓冲溶液。在一些实施方案中,可以配制一种组合物以储存在低于0℃(例如-20℃或-80℃)的温度。在一些实施方案中,所述组合物可以配制为在2至8℃(例如4℃)存储多达2年(例如,1个月,2个月,3个月,4个月,5个月,6个月,7个月,8个月,9个月,10个月,11个月,1年,$1^1/_2$年或2年)。因此,在一些实施方案中,本文所述的组合物在2-8℃(例如4℃)稳定储存至少1年。

[0171] 所述药物组合物可以是多种形式。所述形式包括例如液体,半固体和固体剂型,例如液体溶液(例如可注射和可输注溶液),分散液或混悬液,片剂,丸剂,粉剂,脂质体和栓剂。优选的形式部分取决于预期的施用模式和治疗应用。例如,含有旨在用于全身或局部递送的组分的组合物可以是可注射或可输注溶液的形式。因此,可以配制组合物以通过肠胃外模式(例如静脉内,皮下,腹膜内或肌内注射)施用。如本文所使用的“肠胃外施用(parenteral administration)”,“肠胃外施用(administered parenterally)”和其他语法上等同的短语是指除肠内和局部施用以外的施用方式,通常通过注射,并且包括但不限于静脉内,鼻内,眼内,肺,肌内,动脉内,鞘内,囊内,眶内,心内,皮内,肺内,腹膜内,经气管,皮下,表皮下,关节内,囊下,蛛网膜下,脊柱内,硬膜外,脑内,颅内,颈动脉内和胸骨内注射或输注。

[0172] 在一个实施方案中,该组合物包含用于注射的ALXN1210(也称为Ultomiris™,抗体BNJ441或ravulizumab)。在一个实施方案中,所述注射剂是一种无菌,透明至半透明,略带白色,无防腐剂的溶液,用于静脉内使用。在另一个实施方案中,每个单剂量药瓶包含300mg注射用ALXN1210,浓度为10mg/mL,pH值为7.0。在另一个实施方案中,注射用ALXN1210需要稀释至5mg/mL的终浓度。在另一个实施方案中,每mL还包含聚山梨酯80(0.2ml)(植物来源),氯化钠(8.77ml),磷酸氢二钠(1.78ml),磷酸二氢钠(0.46ml)和注射用水。

[0173] III.治疗方法

[0174] 本文提供了用于治疗人类患者中的PNH或aHUS的方法,包括向患者施用抗C5抗体或其抗原结合片段,其中所述抗C5抗体或其抗原结合片段根据特定的临床剂量方案(即,以特定的剂量和根据特定的给药时间表)施用(或用于施用)。

[0175] 如本文所使用的,术语“诱导”和“诱导阶段”可互换使用,并且是指临床试验中的治疗的第一阶段。

[0176] 如本文所使用的,术语“维持”和“维持阶段”可互换使用,并且是指临床试验中的治疗的第二阶段。在某些实施方案中,只要观察到临床利益则继续治疗或继续治疗直到难以控制的毒性或疾病进展出现。

[0177] 如本文所使用的,术语“受试者”、“患者”或“患者”是人类患者(例如,具有补体相关病况的患者,例如PNH或aHUS)。

[0178] 在一个实施方案中,补体相关病况为阵发性夜间性血红蛋白尿(PNH)。PNH是一种在成年人中最常见的获得性溶血性病症(Brodsky RA.,Blood.2015;126:2459-65)。所述疾病始于获得了在PIGA基因中体细胞突变的造血干细胞的克隆扩增(Brodsky RA.,Blood.2014;124:2804-1)。结果,PNH血细胞缺乏糖基磷脂酰肌醇(GPI)锚定蛋白,并且缺乏膜结合的补体抑制蛋白CD55和CD59。在不存在CD55的情况下,补体蛋白C3分裂产物在血细胞膜表面上的沉积增加,转而导致C5分裂成C5a和C5b。通过不受控制的终末补体激活驱动

PNH患者的病理和临床表现。

[0179] C5a是有效的过敏毒素,趋化因子和细胞激活分子,可介导多种促炎和趋血栓阻塞性活动(Matis LA等,Nat.Med.1995;1:839-42;Prodinger等,Complement.In:编辑Paul WE,Fundamental immunology(第4版),Philadelphia:Lippincott-Raven Publishers;1999.页码967-95)。C5b招募终末补体成分C6,C7,C8和C9形成促炎,趋血栓阻塞性细胞溶孔分子C5b-9,该过程在正常情况下会在红细胞(RBC)膜上被CD59阻断。然而,在PNH的患者中,这些最终步骤在未经检查的进行,结果是溶血和游离血红蛋白的释放,以及血小板活化(Hill等,Blood 2013;121:4985-96)。PNH的体征和症状可归因于慢性的,不受控制的补体C5裂解以及C5a和C5b-9的释放导致RBC溶血,它们共同导致(Hill等,Blood2013;121:4985-96;Brodsky RA.,Blood.2014;124:2804-1):释放细胞内游离血红蛋白和乳酸脱氢酶(LDH)进入循环作为溶血的直接结果,血红蛋白不可逆地与一氧化氮(NO)结合和使其失活,并且抑制NO合成,由于缺乏舒血管NO而引起的血管收缩和组织床局部缺血,以及表现为腹痛,吞咽困难和勃起功能障碍的可能的微血栓,血小板活化和/或促炎及趋血栓阻塞性状态。很大一部分PNH患者经历肾功能不全和肺动脉高压(Hillmen等,Am J Hematol.2010;85:553-9.[Am J Hematol.2010;85:911中的勘误表。];Hill等,Br.JHaematol.2012;158:409-14.;Hill等,Blood 2013;121:4985-96)。患者还在包括腹部或中枢神经系统的多个部位经历静脉或动脉血栓(Brodsky RA.,Blood.2014;124:2804-1)。

[0180] 在另一个实施方案中,所述补体相关病况是非典型溶血性尿毒症综合征(aHUS)。aHUS患者的病理和临床表现也由终末补体激活驱动。更具体地,C5的激活和补体激活的失调导致内皮损伤,血小板消耗和血栓性微血管病(TMA)事件,其由血小板减少,机械性血管内溶血和肾脏损伤表征。重要地,约20%的患者还经历疾病的肾脏外临床表现,包括中枢神经系统,心脏,胃肠道,四肢远端和严重的全身器官受累(Loirat等,Orphanet.J.Rare Dis.2011;6:60)。aHUS的症状是罕见疾病或肾脏疾病医学领域的技术人员公知的,包括例如严重的高血压,蛋白尿,尿毒症,嗜睡/疲劳,易怒,血小板减少症,微血管病性溶血性贫血和肾功能损害(例如急性肾衰竭)。

[0181] 可以是遗传性、获得性或特发性的。当同一家族的两个或更多个(例如三个,四个,五个或六个或更多个)成员相隔至少六个月受到该疾病的影响并且已排除了暴露于共同触发剂,或当在受试者中鉴定出一个或多个与aHUS相关的基因突变(例如,CFH,MCP/CD46,CFB或CFI中的一个或多个突变)时,可以认为aHUS是遗传性的。例如,受试者可以具有CFH相关的aHUS,CFB相关的aHUS,CFI相关的aHUS或MCP相关的aHUS。高达30%的遗传性aHUS与CFH突变相关,12%与MCP突变相关,5-10%与CFI突变相关,不到2%与CFB突变相关。遗传性aHUS可以是复杂的(即家族性的;两个或多个受影响的家庭成员)或简单的(即在家庭中单个出现)。当可以鉴定潜在的环境因素(例如药物、系统性疾病、或不导致志贺样外毒素的病毒或细菌药剂)或触发因素时,可以认为aHUS是获得性的。当没有明显的触发因素(遗传或环境)时,可认为aHUS是特发性的。

[0182] 可以进行实验室检测以确定人类受试者是否患有血小板减少症,微血管病性溶血性贫血或急性肾功能不全。血小板减少症可以由医学专家诊断为以下一种或多种:(i)血小板计数低于150,000/mm^3(例如,低于60,000/mm^3);(ii)血小板存活时间的减少,其反映循环中血小板破损增多;(iii)在外周涂片中观察到的巨血小板,这与血小板生成的二次激活相

一致。医务人员可将微血管病性溶血性贫血诊断为以下一种或多种:(i)血红蛋白浓度低于10mg/dL(例如,低于6.5mg/dL);(ii)血清乳酸脱氢酶(LDH)浓度升高(>460U/L);(iii)高胆红素血症,网状细胞增多症,循环游离血红蛋白,以及触珠蛋白浓度低或检测不到;以及(iv)在伴随Coombs阴性检查的同时,检测外周涂片中具有钝锯齿状红细胞或盔状红细胞(burr or helmet cell)的典型特征的破碎红细胞(裂红细胞,schistocytes)。参见例如Kaplanet等,(1992)"Hemolytic Uremic Syndrome and Thrombotic Thrombocytopenic Purpura,"Informa Health Care(ISBN 0824786637)以及Zipfel(2005)"Complement and Kidney Disease,"Springer(ISBN 3764371668)。C3和C4的血液浓度也可用作补体激活或失调的度量。此外,还可以通过将受试者鉴定为在与aHUS相关的基因,例如CFI,CFB,CFH或MCP中具有一个或多个突变来表征受试者的病况(见上文)。用于检测基因突变的合适方法包括,例如,DNA测序和核酸阵列技术。参见,例如Breslin等,(2006)Clin Am Soc Nephrol1:88-99以及Goicoechea de Jorge等(2007)Proc Natl Acad Sci USA104:240-245。

[0183] 如本文中所使用的,"有效治疗"是指产生有益效果的治疗,例如改善疾病或病症的至少一种症状。有益效果可以表现为相对于基线的改善,即,相对于根据该方法开始治疗之前进行的测量或观察的改善。在PNH的上下文中,例如,有效的治疗可以指减轻选自下组的一种或多种症状:疲劳,腹痛,呼吸困难,吞咽困难,胸痛和/或勃起功能障碍。在aHUS的上下文中,例如,有效的治疗可以指减轻选自下组的一种或多种症状:严重高血压,蛋白尿,尿毒症,嗜睡/疲劳,易怒,血小板减少,微血管病性溶血性贫血和/或肾脏功能障碍(例如,急性肾衰竭)。

[0184] 术语"有效量"是指提供所希望的生物学的、治疗的和/或预防结果的药剂的量。所述结果可以是疾病的一种或多种体征、症状或起因的减少、改善、缓解、变小、延缓和/或减轻,或生物系统的任何其他所希望的改变。在一实例中,"有效量"是经临床证明可减轻PNH的至少一种症状(例如,疲劳,腹痛,呼吸困难,吞咽困难,胸痛或勃起功能障)或aHUS的至少一种症状(例如,严重的高血压,蛋白尿,尿毒症,嗜睡/疲劳,易怒,血小板减少,微血管病性溶血性贫血和肾功能损害(例如,急性肾衰竭))的抗C5抗体或其抗原结合片段的量。有效量可以在一个或多个施用中施用。

[0185] 在一个实施方案中,所述抗C5抗体或其抗原结合片段的剂量基于患者的体重。例如,在一个实施方案中,向体重≥40至<60kg的患者施用2400mg或3000mg的抗C5抗体或其抗原结合片段。在另一个实施方案中,向体重≥60至<100kg的患者施用2700mg或3300mg的抗C5抗体或其抗原结合片段。在另一个实施方案中,将3000mg或3600mg的抗C5抗体或其抗原结合片段施用于体重≥100kg的患者。在某些实施方案中,调整剂量方案以提供最佳所希望的应答(例如有效应答)。

[0186] 在另一个实施方案中,抗C5抗体或其抗原结合片段施用一个或多个施用周期。在一个实施方案中,所述施用周期为26周。在一个实施方案中,所述抗C5抗体或其抗原结合片段在施用周期的第1天施用一次,施用周期的第15天施用一次,和之后每八周施用。在一个实施方案中,所述抗C5抗体或其抗原结合片段在施用周期之后每八周施用,长达两年的延长期(例如,剂量为3000mg,3300mg或3600mg)。

[0187] 在另一个实施方案中,提供了一种治疗患有PNH或aHUS的人类患者的方法,该方法

包括在施用周期中向患者施用有效量的抗C5抗体或其抗原结合片段,其包含分别如SEQ ID NO:19、18和3所示的CDR1,CDR2和CDR3重链序列,以及分别如SEQ ID NO:4、5和6所示的CDR1,CDR2和CDR3轻链序列,其中所述抗C5抗体或其抗原结合片段如下施用:

[0188] (a)在施用周期的第1天施用一次,剂量为:对于体重≥40至<60kg的患者为2400mg,对于体重≥60至<100kg的患者为2700mg,对于体重≥100kg的患者为3000mg;和

[0189] (b)在施用周期的第15天,以及此后每8周施用,剂量为:对于体重≥40至<60kg的患者为3000mg,对于体重≥60至<100kg的患者为3300mg,对于体重≥100kg的患者为3600mg。

[0190] 在另一个实施方案中,提供了一种治疗患有PNH或aHUS的人类患者的方法,该方法包括在施用周期中向患者施用有效量的抗C5抗体或其抗原结合片段,其包含分别如SEQ ID NO:19、18和3所示的CDR1,CDR2和CDR3重链序列,以及分别如SEQ ID NO:4、5和6所示的CDR1,CDR2和CDR3轻链序列,以及与人新生儿Fc受体(FcRn)结合的变体人Fc恒定区,其中变体人Fc CH3恒定区在对应于各自以EU编号的天然人IgG Fc恒定区的甲硫氨酸428和天冬酰胺434的残基处包含Met-429-Leu和Asn-435-Ser取代,其中抗C5抗体或其抗原结合片段如下施用:

[0191] (a)在施用周期的第1天施用一次,剂量为:对于体重≥40至<60kg的患者为2400mg,对于体重≥60至<100kg的患者为2700mg,对于体重≥100kg的患者为3000mg;和

[0192] (b)在施用周期的第15天,以及此后每8周施用,剂量为:对于体重≥40至<60kg的患者为3000mg,对于体重≥60至<100kg的患者为3300mg,对于体重≥100kg的患者为3600mg。

[0193] 在另一个实施方案中,将抗C5抗体或其抗原结合片段施用于体重≥40至<60kg的患者:

[0194] (a)在施用周期的第1天施用一次,剂量为2400mg;和

[0195] (b)在施用周期的第15天,以及此后每8周施用,剂量为3000mg。

[0196] 在另一个实施方案中,将抗C5抗体或其抗原结合片段施用于体重≥60至<100kg的患者:

[0197] (a)在施用周期的第1天施用一次,剂量为2700mg;和

[0198] (b)在施用周期的第15天,以及此后每8周施用,剂量为3300mg。

[0199] 在另一个实施方案中,将抗C5抗体或其抗原结合片段施用于体重≥100kg的患者:

[0200] (a)在施用周期的第1天施用一次,剂量为3000mg;和

[0201] (b)在施用周期的第15天,以及此后每8周施用,剂量为3600mg。

[0202] 在一些实施方案中,所述患者先前未使用补体抑制剂治疗(例如,该患者是补体抑制剂治疗无经验的患者)。

[0203] 在另一些实施方案中,所述患者先前已经用一种抗C5抗体或其抗原结合片段治疗,并且在治疗过程中转换至另一种抗C5抗体。例如,在某些实施方案中,在治疗过程中施用了不同的抗C5抗体。在一个实施方案中,不同的抗C5抗体在单独的治疗和延长期内施用。例如,在一个实施方案中,在治疗期间(例如,持续26周)用依库珠单抗治疗患者,然后例如,在一个延长期内使用另一种抗C5抗体(例如,ravulizumab,7086抗体,8110抗体,305LO5抗体,SKY59抗体或REGN3918抗体)治疗。在另一个实施方案中,在诱导期的第1、8、15和22天,

依库珠单抗以600mg的剂量施用于患者,随后在施用的第19天及此后的每两周(例如,持续总共26周),维持为900mg的依库珠单抗剂量,然后用ravulizumab治疗长达两年的延长期。在另一个实施方案中,所述患者用ravulizumab治疗(例如为期26周),然后再用另一种抗C5抗体(例如依库珠单抗,7086抗体,8110抗体,305LO5抗体,SKY59抗体或REGN3918抗体)在例如延长期进行治疗。

[0204] 示例性的备选抗C5抗体包括但不限于(i)ALXN1210,(ii)抗体或其抗原结合片段,包含分别包含SEQ ID NO:21、22,和23的重链CDR1,CDR2和CDR3结构域,以及分别包含SEQ ID NO:24、25和26的轻链CDR1,CDR2和CDR3结构域,(iii)抗体或其抗原结合片段,包含含有SEQ ID NO:27的重链可变区以及含有SEQ ID NO:28的轻链可变区,(iv)抗体或其抗原结合片段,包含分别包含SEQ ID NO:29、30和31的重链CDR1,CDR2和CDR3结构域,以及分别包含SEQ ID NO:32,33和34的轻链CDR1,CDR2,和CDR3结构域,(v)抗体或其抗原结合片段,包含含有SEQ ID NO:35的重链可变区,及含有SEQ ID NO:36的轻链可变区,(vi)抗体或其抗原结合片段,包含分别包含SEQ ID NO:37、38和39的重链CDR1,CDR2和CDR3结构域,以及分别包含SEQ ID NO:40、41和42的轻链CDR1,CDR2和CDR3结构域,(vii)抗体或其抗原结合片段,其包含含有SEQ ID NO:43的重链可变区和含有SEQ ID NO:44的轻链可变区,(viii)抗体或其抗原结合片段,其包含含有SEQ ID NO:45的重链和含有SEQ ID NO:46的轻链,(ix)抗体或其抗原结合片段,其包含含有SEQ ID NO:47的重链可变区和含有SEQ ID NO:48的轻链可变区,以及(x)抗体或其抗原结合片段,其包含含有SEQ ID NO:49的重链和含有SEQ ID NO:50的轻链。

[0205] 在一些实施方案中,在转换至另一种抗C5抗体或其抗原结合片段(例如,ravulizumab)前,所述患者先前已使用抗C5-抗体或其抗原结合片段(例如,依库珠单抗)治疗至少1个月,至少2个月,至少3个月,至少4个月,至少5个月,至少6个月,至少7个月,至少8个月,至少9个月,至少10个月,至少11个月,至少12个月,至少18个月或至少24个月。在一个特定的实施方案中,患者先前已经用依库珠单抗治疗至少6个月。

[0206] 在另一个实施方案中,其中患者(例如,PNH或aHUS患者)用第一种抗C5抗体治疗,然后转换成使用第二种不同的抗C5抗体治疗,尤其其中第二种不同的抗C5抗体结合C5上与第一种抗C5抗体不同的表位,施用时间表考虑第一种抗C5抗体的半衰期。例如,为确保在施用第二种(不同的)抗C5抗体前,第一种抗C5抗体从患者清除(例如“洗掉”),(例如,为避免与聚集,免疫复合物形成等有关的问题),考虑第一种抗C5抗体的半衰期。在一个实施方案中,在第一种抗C5抗体的最后施用后,不施用所述第二种(不同的)抗C5抗体,直到已经过去对应于第一种抗C-5抗体的半衰期的2、2.5、3、3.5、4、4.5、5、5.5、6、6.5、7或7.5倍的持续时间。

[0207] 在另一个实施方案中,所述患者先前已使用依库珠单抗治疗,之后转换为使用第二种(不同)抗C5抗体(例如ravulizumab,7086抗体,8110抗体,305LO5抗体,SKY59抗体或REGN3918抗体)进行治疗。在一个实施方案中,依库珠单抗是第一种施用的抗体,不施用第二种(不同的)抗C5抗体,直到依库珠单抗的最后施用后已经过去至少36、45、54、63、72、81、90、99、108、117,或126天。

[0208] 在另一个实施方案中,所述患者先前已经使用ravulizumab治疗,然后转换成使用一种不同的抗C5抗体(例如依库珠单抗,7086抗体,8110抗体,305LO5抗体,SKY59抗体或

REGN3918抗体)进行治疗。在一个实施方案中,其中ravulizumab是第一种施用的抗体,不施用第二种(不同的)抗C5抗体,直到ravulizumab的最后施用后已经过去至少100、125、150、175、200、225、250、275、300、325,375,或400天。

[0209] 另外或或者,在转换到用第二种(不同的)抗C5抗体治疗之前,使用技术来清除第一种抗C5抗体或增加第一种抗C5抗体的清除率。示例性技术包括但不限于血浆去除术或输血。在另一个实施方案中,在施用第二种(不同的)抗C5抗体之前,施用针对第一种抗C5抗体的抗体(例如,抗依库珠单抗抗体,抗ravulizumab抗体,抗7086抗体,抗8110抗体,抗305LO5抗体,抗SKY59抗体,或抗REGN3918抗体)以清除第一种抗C5抗体或增加第一种抗C5抗体的清除率。

[0210] 在另一个实施方案中,向患者施用所述抗C5抗体或其抗原结合片段(例如ALXN1210),其中施用周期开始于患者的最后一剂依库珠单抗后至少约两周,至少约三周,至少约四周,至少约六周,至少约七周,或至少约八周。在另一个实施方案中,向患者施用抗C5抗体或其抗原结合片段(例如ALXN1210),其中施用周期开始于患者的最后一剂依库珠单抗后至少两周。

[0211] 在一些实施方案中,根据本文所述方法治疗的患者在开始治疗之前3年内或开始治疗之时已经接种了针对脑膜炎球菌感染的疫苗。在一个实施方案中,在接受脑膜炎球菌疫苗后不到2周就接受治疗的患者,也要使用适当的预防性抗生素治疗,直到疫苗接种后2周为止。在另一个实施方案中,根据本文所述方法治疗的患者接种了针对A,C,Y,W135和/或B型脑膜炎球菌血清型的疫苗。

[0212] 如本文所使用的,术语“血清谷水平”是指药剂(例如抗C5抗体或其抗原结合片段)或药物在血清中存在的最低水平。相反,“峰血清水平”是指药剂在血清中的最高水平。“平均血清水平”是指药剂在血清中随时间的平均水平。

[0213] 在一个实施方案中,所描述的治疗方案足以维持抗C5抗体或其抗原结合片段的特定血清谷浓度。例如,在一个实施方案中,治疗将抗C5抗体或其抗原结合片段的血清谷浓度维持为50、55、60、65、70、75、80、85、90、95、100,105、110、115、120、125、130、135、140、145、150、155、160、165、170、175、180、185、190、200、205、210、215、220、225、230,240、245、250、255、260、265、270、280、290、300、305、310、315、320、325、330、335、340、345、350、355、360、365、370、375、375,380、385、390、395或400μg/ml或更高。在一个实施方案中,所述治疗使抗C5抗体或其抗原结合片段的血清谷浓度维持在100μg/ml或更高。在另一个实施方案中,所述治疗使抗C5抗体或其抗原结合片段的血清谷浓度维持在150μg/ml或更高。在另一个实施方案中,所述治疗使抗C5抗体或其抗原结合片段的血清谷浓度维持在200μg/ml或更高。在另一个实施方案中,所述治疗使抗C5抗体或其抗原结合片段的血清谷浓度维持在250μg/ml或更高。在另一个实施方案中,所述治疗使抗C5抗体或其抗原结合片段的血清谷浓度维持在300μg/ml或更高。在另一个实施方案中,所述治疗使抗C5抗体或其抗原结合片段的血清谷浓度维持在100μg/ml与200μg/ml之间。在另一个实施方案中,所述治疗使抗C5抗体或其抗原结合片段的血清谷浓度维持在约175μg/ml。

[0214] 在另一个实施方案中,为了获得有效应答,抗C5抗体以维持在每毫升患者血液至少50μg,55μg,60μg,65μg,70μg,75μg,80μg,85μg,90μg,95μg,100μg,105μg,110μg,115μg,120μg,125μg,130μg,135μg,140μg,145μg,150μg,155μg,160μg,165μg,170μg,175μg,180μ

g,185μg,190μg,195μg,200μg,205μg,210μg,215μg,220μg,225μg,230μg,235μg,240μg,245μg,250μg,255μg或260μg抗体的量和频率施用于患者。在另一个实施方案中,抗C5抗体以维持每毫升患者血液50μg～250μg抗体的量和频率施用于患者。在另一个实施方案中,抗C5抗体以维持每毫升患者血液100μg～200μg抗体的量和频率施用于患者。在另一个实施方案中,抗C5抗体以维持每毫升患者血液约175μg抗体的量和频率施用于患者。

[0215] 在另一个实施方案中,为了获得有效应答,抗C5抗体以维持最小游离C5浓度的量和频率施用于患者。例如,在一个实施方案中,抗C5抗体以维持游离C5浓度为0.2μg/mL,0.3μg/mL,0.4μg/mL,0.5μg/mL或以下的量和频率施用于患者。在另一个实施方案中,抗C5抗体以维持游离C5浓度为0.309至0.5μg/mL或以下的量和频率施用于患者。在另一个实施方案中,在整个治疗期间,本文所述的治疗将游离C5浓度降低了99%以上。在另一个实施方案中,在整个治疗期间,所述治疗将游离C5浓度降低了99.5%以上。

[0216] 在另一方面,提供了治疗具有补体相关病症的人类患者的方法。在一个实施方案中,所述方法包括治疗正在使用依库珠单抗治疗的患有补体相关病症的人类患者,其中所述方法包括中止使用依库珠单抗的治疗并将该患者转换成为使用不同的补体抑制剂的治疗。在另一个实施方案中,所述方法包括治疗正在使用ravulizumab治疗的具有补体相关病症的人类患者,其中所述方法包括中止使用ravulizumab的治疗并将该患者转换成为使用不同的补体抑制剂的治疗。在一个实施方案中,所述不同的补体抑制剂选自下组:小分子,多肽,多肽类似物,拟肽,siRNA或适体。在另一个实施方案中,所述不同的补体抑制剂抑制以下一种或多种补体成分:C1,C2,C3,C4,C5,C6,C7,C8,C9,D因子,B因子,备解素,MBL,MASP-1,MASP-2或它们的生物活性片段。在另一个实施方案中,所述不同的补体抑制剂是不同的抗C5抗体(例如ravulizumab,7086抗体,8110抗体,305LO5抗体,SKY59抗体或REGN3918抗体)。

[0217] 可以根据本文所述方法治疗的示例性补体相关病况包括但不限于类风湿性关节炎,抗磷脂抗体综合征,狼疮性肾炎,缺血-再灌注损伤,非典型溶血性尿毒症综合征(aHUS),典型溶血性尿毒症综合征,阵发性夜间性血红蛋白尿(PNH),致密物沉积病,视神经脊髓炎,多病灶运动神经病,多发性硬化,黄斑变性,HELLP综合征,自发性胎儿流失,血栓性血小板减少性紫癜,寡免疫性血管炎(Pauci-immune vasculitis),表皮松解性大疱症,反复胎儿丧失,外伤性脑损伤,心肌炎,脑血管病症,周围血管病症,肾血管病症,肠系膜/肠血管病症,血管炎,亨-斯二氏紫癜性肾炎,系统性红斑狼疮相关血管炎,与类风湿性关节炎有关的血管炎,免疫复合物血管炎,塔卡亚萨病(Takayasu's disease),扩张性心肌病,糖尿病性血管病,川崎病(Kawasaki's disease),静脉气塞,支架放置后再狭窄,旋转斑块切除术(rotational atherectomy),经皮腔内冠状动脉腔内成形术,重症肌无力,冷凝集素病,皮肌炎,阵发性冷性血红蛋白尿,抗磷脂综合征,格雷夫斯病,动脉粥样硬化,阿尔兹海默症,全身性炎性反应败血症,败血症性休克,脊髓损伤,肾小球肾炎,移植排斥,桥本甲状腺炎(Hashimoto's thyroiditis),I型糖尿病,银屑病,天疱疮,自身免疫性溶血性贫血,特发性血小板减少性紫癜,德帕斯彻综合征(Good pasture's syndrome),德戈斯病和灾难性抗磷脂综合症(catastrophic antiphospholipid syndrome)。在一个实施方案中,所述补体相关病况是PNH。在另一个实施方案中,所述补体相关病况是aHUS。

[0218] IV.效果

[0219] 本文提供了用于治疗患者中的PNH或aHUS的方法,其包括向患者施用抗C5抗体或其抗原结合片段。

[0220] PNH的症状包括但不限于疲劳(例如,疲倦,难以进行日常活动,注意力集中费力,头晕,虚弱),疼痛(例如,胃痛,腿痛或肿胀,胸痛,背痛),深色尿,呼吸急促,难以吞咽,皮肤和/或眼睛发黄,勃起功能障碍,血液凝块,肾脏疾病,器官损伤,中风或心脏病发作。根据本文公开的方法治疗的患者优选地经历PNH的至少一种体征的改善。例如,该治疗可以产生选自下组的至少一种治疗效果:疲劳、腹痛、呼吸困难、吞咽困难、胸痛和勃起功能障碍的减轻或停止。

[0221] aHUS的症状包括但不限于严重的高血压,蛋白尿,尿毒症,嗜睡/疲劳,易怒,血小板减少,微血管病性溶血性贫血和肾功能损害(例如急性肾衰竭)。根据本文公开的方法治疗的患者优选地经历aHUS的至少一种症状的改善。例如,该治疗可以产生选自下组的至少一种治疗效果:高血压、蛋白尿、尿毒症、嗜睡/疲劳、易怒、血小板减少、微血管病性溶血性贫血和肾功能损害的减少或停止。

[0222] 在其他实施方案中,所述治疗导致终末补体抑制。

[0223] 在其他实施方案中,所述治疗产生朝向溶血相关的血液生物标志物的常水平的转换,这些标志物选自游离血红蛋白,触珠蛋白,网织红细胞计数,PNH红细胞(RBC)克隆和D-二聚体。在另一个实施方案中,与患者的治疗前基线相比,治疗产生血红蛋白稳定性的提高。

[0224] 在其他实施方案中,所述治疗产生朝向慢性疾病相关的生物标志物的正常水平的转换,该生物标志物选自下组:估算的肾小球滤过率(eGFR)和点时间尿(spot urine):白蛋白:肌酸酐,和血浆脑钠尿肽(BNP)。

[0225] 在其他实施方案中,所述治疗程序产生需要输血的减少。在另一个实施方案中,所述治疗产生避免输血的70%以上的增加。

[0226] 在其他实施方案中,相对于使用依库珠单抗的治疗,所述疗法导致减少突破性溶血(breakthrough hemolysis)。在另一个实施方案中,所述治疗导致消除治疗期间的突破性溶血。在另一个实施方案中,与治疗前基线的突破性溶血量相比,所述治疗导致减少突破性溶血。

[0227] 在其他实施方案中,所述治疗产生主要不良血管事件(MAVE)的减少。

[0228] 在其他实施方案中,所述治疗产生生活质量的自基线的变化,如经由慢性疾病治疗功能评估(FACIT)-疲劳量表,第4版,和欧洲癌症研究和治疗组织,生活质量问卷-核心30量表所评估的。在另一个实施方案中,所述治疗产生生活质量的自基线的变化,如经由慢性疾病治疗功能评估(FACIT)-疲劳量表,第4版,和欧洲癌症研究和治疗组织,生活质量问卷-核心30量表所评估的,从患者的未治疗基线评分中获得至少7分。

[0229] 在另一个实施方案中,从基线到第183天,所述治疗不导致生活质量(QoL)的变化,如经由慢性疾病治疗功能评估(FACIT)-疲劳量表,第4版所评估的。在另一个实施方案中,从基线到第183天,所述治疗导致生活质量(QoL)方面的增加,如经由慢性疾病治疗功能评估(FACIT)-疲劳量表,第4版评所估的。在另一个实施方案中,从基线到第183天,所述治疗导致输血避免。在另一个实施方案中,在无输血的情况下,从基线到第183天,所述治疗导致避免血红蛋白水平从基线下降≥2g/dL。

[0230] 在其他实施方案中,用乳酸脱氢酶(LDH)水平评价对治疗的应答性(例如,通过乳酸脱氢酶(LDH)水平评估的溶血减少表明至少一种PNH体征的改善)。LDH是血管内溶血的标志物(Hill,A.等,Br.J.Haematol.,149:414 25,2010;Hillmen,P.等,N.Engl.J.Med.,350:552 9,2004;Parker,C.等,Blood,106:3699-709,2005)。红细胞含有大量的LDH,并且在体外(Van Lente,F.等,Clin.Chem.,27:1453-5,1981)和体内(Kato,G.等,Blood,107:227985,2006)已经报道了细胞游离血红蛋白与LDH浓度之间的相关性。溶血的后果与贫血无关(Hill,A.等,Haematologica,93(s1):359Abs.0903,2008;Kanakura,Y.等,Int.J.Hematol.,93:36-46,2011)。在基线获得的,然后在整个治疗期间依次获得的LDH浓度,是溶血的重要量度。LDH≥正常上限的1.5倍(LDH≥1.5×ULN)的PNH患者的细胞游离血浆血红蛋白的基线水平大大提高,且具有LDH和细胞游离血浆血红蛋白之间的显著相关性(Hillmen,P.等,N.Engl.J.Med.,355:1233-43,2006)。正常的LDH值范围是105-333IU/L(每升国际单位)。

[0231] 可以使用任何合适的检验或测定来测量LDH水平,例如编辑Ferri FF,Ferri's Clinical Advisor 2014.Philadelphia:Pa:Elsevier Mosby;2014:Section IV-Laboratory tests and interpretation of results中所述的那些。可以测量从患者获得的各种样品中,尤其是血清样品中的LDH浓度。如本文所使用的,术语"样品"是指来自受试者的生物材料。尽管感兴趣的是血清LDH的浓度,但是样品可以从其他来源获得,包括例如单细胞,多细胞,组织,肿瘤,生物液,生物分子,或任何前述的上清液或提取物。实例包括为活检而移除的组织,在切除术中移除的组织,血液,尿,淋巴组织,淋巴液,脑脊髓液,粘液和粪便样品。使用的样品会基于测定形式,检测方法以及要测定的肿瘤、组织、细胞或提取物的性质而有所不同。用于制备样品的方法是本领域已知的,并且可以容易地适用于获得与所采用的方法相容的样品。

[0232] 在一个实施方案中,本发明所述的治疗导致LDH水平的正常化。在另一个实施方案中,根据所述公开的方法治疗的患者经历了LDH水平降低至接近正常水平或至视为正常水平以上的10%或20%以内(例如105-333IU/L(国际单位/升)以内。在另一个实施方案中,在整个治疗维持期间,患者的LDH水平是正常化的。在另一个实施方案中,在治疗维持期间,所治疗的患者的LDH水平至少95%的时间是正常化的。在另一个实施方案中,在治疗维持期间,所治疗的患者的LDH水平至少90%,85%或80%的时间是正常化的。在一个实施方案中,在开始治疗之前,患者的LDH水平比是≥正常上限的≥1.5倍(LDH≥1.5X ULN)。在另一个实施方案中,所述治疗导致在治疗的至少第24天LDH水平的正常化。在一个实施方案中,根据所公开的方法治疗的患者经历LDH水平降低至正常水平以内或至视为正常水平上限以下的10%以内,20%,30%,40%或50%以内(例如,在105-333IU/L(每升国际单位)以内。在一个实施方案中在开始治疗之前,患者的LDH水平是正常上限的≥1.5倍(LDH≥1.5X ULN)。在一个实施方案中,所述治疗导致LDH水平低于正常上限(ULN)的2倍。

[0233] V.试剂盒和单位剂量形式

[0234] 本文还提供了试剂盒,其包含药物组合物,所述药物组合物含有适于在本文所述的方法中使用的治疗有效量的抗C5抗体或其抗原结合片段,例如ravulizumab,以及药学上可接受的载体。该试剂盒任选地还可以包括说明书,例如,包括施用时间表,以允许实践者(例如,医师,护士或患者)施用其中包含的组合物以将组合物施用于具有PNH或aHUS的患

者。该试剂盒还可以包括注射器。

[0235] 任选地,所述试剂盒包括多个包装的单剂量药物组合物,每个含有有效量的抗C5抗体或其抗原结合片段,用于根据上述提供的方法单个施用。施用药物组合物所需的仪器或装置也可包括在试剂盒中。例如,试剂盒可以提供一个或多个含有一定量的抗C5抗体或其抗原结合片段的预填充的注射器。

[0236] 在一个实施方案中,本发明提供了用于在人类患者中治疗PNH或aHUS的试剂盒,所述试剂盒包括:

[0237] (a)一剂抗C5抗体或其抗原结合片段,其包含具有SEQ ID NO:12所示序列的重链可变区的CDR1,CDR2和CDR3结构域,以及具有SEQ ID NO:8所示序列的轻链可变区的CDR1,CDR2和CDR3结构域;和

[0238] (b)根据本文所述的任何方法使用抗C5抗体或其抗原结合片段的说明书。

[0239] 在一个实施方案中,所述试剂盒包含一剂抗C5抗体或其抗原结合片段,其中将抗C5抗体或其抗原结合片段施用于体重≥40至<60kg的患者:

[0240] (a)在施用周期的第1天以2400mg的剂量施用一次;和

[0241] (b)在施用周期的第15天,以及此后每8周施用,剂量为3000mg。

[0242] 在另一个实施方案中,所述试剂盒包含一剂抗C5抗体或其抗原结合片段,其中将抗C5抗体或其抗原结合片段施用于体重≥60至<100kg的患者:

[0243] (a)在施用周期的第1天以2700mg的剂量施用一次;和

[0244] (b)在施用周期的第15天,以及此后每8周施用,剂量为3300mg。

[0245] 在另一个实施方案中,所述试剂盒包含一剂抗C5抗体或其抗原结合片段,其中将抗C5抗体或其抗原结合片段施用于体重≥100kg的患者:

[0246] (a)在施用周期的第1天以3000mg的剂量施用一次;和

[0247] (b)在施用周期的第15天,以及此后每8周施用,剂量为3600mg。

[0248] 以下实施例仅仅是说明性的,并且不应被解释为以任何方式限制本公开的范围,因为在阅读本公开后,许多变化和等同物对于本领域技术人员会变得显而易见。

[0249] 在整个本申请中引用的所有参考文献,Genbank条目,专利和公开的专利申请的内容通过引用明确地并入本文。

实施例

[0250] 实施例1:补体抑制剂无经验的阵发性夜间性血红蛋白尿(PNH)成人患者的ALXN1210(ravulizumab)与依库珠单抗的3期、随机、开放标签、阳性对照研究

[0251] 在1b/2期研究中,延长的给药间隔施用的ravulizumab治疗,实现PNH患者中补体介导的溶血的迅速和持续减少。这些研究表明药物/暴露与应答之间的关系,较高的ravulizumab谷暴露量(1800mg-q4w组)与达到被认为是溶血低风险的血浆LDH水平的患者的较高比例(正常化[或低于1.5x[ULN])、游离血红蛋白的减少、以及相对于其他组缺少突破性溶血相关。基于这些结果和随后的暴露量-应答分析,进行了3期、开放标签、随机、阳性对照的多中心研究以评价通过向补体抑制剂治疗无经验的PNH成年患者静脉内(IV)输注施用的ALXN1210(ravulizumab)与依库珠单抗的安全性和功效。所述3期研究中,随机接受ravulizumab的患者在第一天接受负荷剂量(对于≥40kg至<60kg的患者为2400mg,对于≥

60kg至<100kg的患者为2700mg,对于≥100kg的患者为3000mg),然后在第15天及之后的q8w(每8周),接受维持剂量的ravulizumab(对于≥40kg至<60kg的患者为3000mg,对于≥60kg<100kg的患者为3300mg,对于≥100kg的患者为3600mg)。

[0252] 1.目的

[0253] 这项研究的主要目的是评估与依库珠单抗相比,ALXN1210(ravulizumab)对未曾使用补体抑制剂治疗的成年PNH患者的非劣效性。

[0254] 如果在治疗26周后:1)输血避免(TA)率差值(ALXN1210-依库珠单抗)的95%置信区间(CI)下限大于-20%,以及2)ALXN1210导致的乳酸脱氢酶正常化(LDH-N)相较于依库珠单抗的优势比的95%CI下限大于0.39,则宣称存在非劣效性。

[0255] 次要目的包括表征此患者群体的ALXN1210的安全性和耐受性,通过表征药代动力学/药效动力学(PK/PD)及ALXN1210免疫原性的额外功效量度评价ALXN1210的功效,及评价ALXN1210的长期安全性及功效。

[0256] 2.研究设计

[0257] 总体研究设计,治疗和研究持续时间在图1中描绘。ALXN1210-PNH-301研究是一项3期、开放标签、随机、阳性对照的,多中心研究以评价通过向对补体抑制剂治疗无经验的PNH成人患者静脉内(IV)输注施用的ALXN1210与依库珠单抗的安全性和功效。如所设计的研究包括约214位患者(每个治疗组107位患者),但最终246位受试者注册,并完成了至少183天的治疗。研究完成后,246名受试者继续入组了延长研究,且2名受试者中止研究。该研究由4周筛选期,26周随机治疗期以及长达2年的延长期组成。基于患者的输血史(在研究药物的第一剂量前的1年的0、1至14、或>14单位的pRBC)以及筛选的LDH水平(1.5至<3×ULN或≥3×ULN)将患者分入6组中的1组。将6组中每组的患者按1:1比例随机分配以接受ALXN1210或依库珠单抗。在过去一年中没有输血史的患者入组上限为20%。

[0258] 在随机化前,及第1天研究药物施用之前的5天内,每位患者的血红蛋白由当地或中心实验室进行评价。如果当时患者的血红蛋白值符合方案特定的输血指南,则给患者输pRBC至方案特定的输血阈值以上的血红蛋白水平,以有资格随机分组。由当地或中心实验室确认患者的输血后血红蛋白值是高于方案特定的输血阈值。

[0259] 随机分配入ALXN1210组的患者在第1天接受负荷剂量的ALXN1210(对于体重≥40至<60kg的患者为2400mg,对于体重≥60kg<100kg的患者为2700mg,对于体重≥100kg的患者为3000mg),随后在第15天和此后每8周(q8w)施用维持剂量的ALXN1210(对于体重≥40至<60kg的患者为3000mg,对于体重≥60至<100kg的患者为3300mg,对于体重≥100kg的患者为3600mg),总共治疗26周。随机分配到依库珠单抗组的患者在第1、8、15和22天接受使用600mg依库珠单抗IV的诱导治疗,然后在第29天以及此后每2周(q2w)接受使用依库珠单抗900mg的维持治疗,总共治疗26周。在第183天完成所有评估后,患者进入延长期,在此期间患者接受ALXN1210直至产品注册或批准(根据国家特定法规)或接受长达2年(以先到者为准)。从第183天开始,被随机分入ALXN1210治疗组的患者q8w(每8周)接受维持剂量(如上所述)的ALXN1210长达两年,而被随机分入依库珠单抗组的患者接受负荷剂量(如上所述)的ALXN1210,随后,2周后和此后q8w(每8周)的基于体重的维持剂量的ALXN1210。当患者的血红蛋白值为9g/dL或更低且具有足够严重的体征或症状保证需要输血正当时,或无论临床症状或体征是否存在,血红蛋白值为7g/dL或更低时进行pRBC输血。

[0260] 3.终点

[0261] 该研究的共同主要功效终点是(1)输血避免,定义为经过第183天(第26周),保持无输血且按照方案特定的指南无需输血的患者的比例,以及(2)溶血,如从第29天(开始维持剂量后的第一次预定评价状态)至第183天(第26周),通过LDH-N水平直接测量的。

[0262] 该研究的关键次要功效终点(以分层的方式检验):

[0263] 1.从基线到第183天(第26周)的LDH的百分比变化;

[0264] 2.通过慢性疾病治疗功能评估(FACIT)-疲劳量表,第4版,从基线到第183天(第26周)评估生活质量的改变(QoL);

[0265] 3.突破性溶血的患者的比例,定义为在治疗时先前的LDH降低至<1.5×ULN后,在升高的LDH≥2×正常上限[ULN]的存在下,至少一种新的或恶化的血管内溶血的症状或体征(疲劳、血红蛋白尿、腹痛、呼吸急促[呼吸困难],贫血[血红蛋白<10g/dL],主要不良血管事件[MAVE,包括血栓形成],吞咽困难或勃起障碍);和

[0266] 4.血红蛋白稳定的患者的比例,定义为经第183天(第26周)不输血的情况下,避免血红蛋白水平从基线≥2g/dL的下降。

[0267] 该研究的其他次要功效终点为:

[0268] • 从基线到第183天(第26周),欧洲癌症研究和治疗组织(EORTC)生活质量问卷核心30量表(QLQ-C30)3.0版中的变化;

[0269] • 首次出现LDH-N的时间;

[0270] • 经第183天(第26周)输血的压积红细胞(pRBC)的单位的总数;

[0271] • 从基线到第183天(第26周),PNH的临床表现(疲劳,血红蛋白尿,腹痛,呼吸急促,贫血,吞咽困难和勃起功能障碍)的变化;和

[0272] • 经第183天(第26周)经历MAVE的患者的比例。

[0273] 该研究的药代动力学和药效学终点为:血清ALXN1210和依库珠单抗浓度随时间变化,鸡红细胞(cRBC)溶血活性随时间(探索性)的变化以及游离补体成分5(C5)浓度随时间变化。

[0274] 探索性终点包括患者报道的PNH症状和医疗资源利用。通过体格检查,生命体征,心电图(ECG),实验室评估以及不良事件(AE)和严重不良事件(SAE)的发生率来评价ALXN1210与依库珠单抗相比的安全性和耐受性。还评估了产生抗药抗体(ADA)的患者比例。

[0275] 表1:研究访视和评估的时间表:到随机治疗期结束的筛选

[0276]

时期	筛选	**随机治疗期**															
研究	**–28至–1**	**1**	**8**	**15**	**22**	**29**	**43**	**57**	**71**	**85**	**99**	**113**	**127**	**141**	**155**	**169**	**183/ET**
窗口（天）	N/A		±2	±2	±2	±2	±2	±2	±2	±2	±2	±2	±2	±2	±2	±2	±2
知情同意	X																
确认或施用脑膜炎球菌疫苗	X	X															
医疗史及人口统计学	X																
HIV 检验	X																
PNH 克隆大小[b]	X	X							X								X
身高	X																
体重	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X
妊娠检验[c]	X	X		X					X				X				X
记录输血及输血参数[d]	Xe	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X
PNH 症状学[f,g]	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X
FACIT-疲劳[g]	X	X	X			X			X				X				X
EORTC QLQ-C30[g]	X	X	X			X			X				X				X
PNH 症状患者问卷[g]		X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X
资源利用患者问卷[g]		X				X			X				X				X
体格检查	X																

[0277]

简短的体格检查[h]		X							X								X
生命体征[i]	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X
安全性 12-导联 ECG[j]	X							X									X
化学，包括 LDH[k]	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X
血液学，含游离血红蛋白和凝血[k]	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X
尿分析和尿液化学[k]	X	X		X		X			X				X				X
PK/PD 采样		X l	X m	X l	X m	X m	X m	X m	X l	X m	X m	X m	X l	X m	X m	Xm	Xl
免疫原性 (ADA)[n]		X							X				X				X
审核健康卡		X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X
突破性溶血[o]		←持续监测→															
伴随药物	X	←持续监测→															
不良事件	X	←持续监测→															
随机化[p]		X															
ALXN1210 施用[q]		X		X					X				X				--[r]
依库珠单抗施用		X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	

[0278] 缩写:ADA＝抗药抗体;心电图＝心电图;EORTC QLQ-C30＝欧洲癌症研究与治疗组织,生活质量问卷-核心30量表;ET＝提前终止;FACIT-疲劳＝慢性疾病治疗功能评估-疲劳量表;LDH＝乳酸脱氢酶;N/A＝不适用;PD＝药效学;PK＝药代动力学;PNH＝阵发性夜间性血红蛋白尿;RBC＝红细胞;WBC＝白细胞

[0279] [a]在开始研究药物之前或之时三年内,所有患者均接种了针对脑膜炎球菌感染的疫苗。在接受脑膜炎球菌疫苗后不足2周就开始研究药物治疗的患者必须在接种疫苗后2周之前接受适当的预防性抗生素治疗。

[0280] [b]在筛选和第1天通过高灵敏度流式细胞术测量WBC(粒细胞和单核细胞)和RBC克隆大小;在第71天和183天仅测量RBC克隆大小。

[0281] [c]仅限有生育能力的女性患者。在筛选时和第183天的血清妊娠检验;在所有其他要求的时间点的尿液妊娠检验。在指定的访视对有生育能力的女性患者施用ALXN1210或依库珠单抗之前,需要阴性尿液检验结果。

[0282] [d]记录在访视时和各访视之间给予的输血。

[0283] [e]在随机化之前和第1天研究药物施用之前的5天内,每位患者的血红蛋白均由当

地或中心实验室进行评价。如果当时患者的血红蛋白值符合方案规定的输血指南,则向患者输血pRBC至血红蛋白水平高于方案规定的输血阈值,以有资格进行随机化。由当地或中心实验室确认患者的输血后血红蛋白值高于方案特定的输血阈值。

[0284] [f]研究者或指定人员对以下事件进行评估:疲劳,腹痛,呼吸困难,吞咽困难,胸痛和勃起功能障碍。

[0285] [g]在研究药物施用之前进行医师和患者报道的评估。

[0286] [h]基于研究者(或指定人员)的判断和患者症状,简短的体格检查由身体系统相关检查组成。检查至少1个身体系的简短的体格检查。

[0287] [i]患者休息至少5分钟后进行生命体征测量,包括收缩压和舒张压BP(毫米汞柱[mmHg]),心率(搏动/分钟),呼吸频率(呼吸/分钟)以及口腔或鼓膜温度(摄氏度[℃]或华氏度[°F])。在给药日,在研究药物施用之前先采集生命体征。

[0288] [j]在筛选时及第57天和第183天给药前收集单一12导联ECG。患者在ECG采集前必须仰卧约5至10分钟,并在ECG采集期间保持仰卧但必须清醒。

[0289] [k]给药日在给药前收集临床实验室测量值。仅在筛选期测量促卵泡激素水平,以确认绝经后状态。

[0290] [l]在给药前(输注开始前0.5小时内)和输注结束(输注结束后0.5小时内)收集用于PK/PD分析的血清样品。输注结束样品是从患者对侧非输注臂中抽取的。所有收集时间均记录在eCRF中。倘若发生突破性溶血,收集用于PK/PD分析的血清样品。

[0291] [m]对于依库珠单抗治疗的患者在给药前(输注开始前0.5小时内)收集用于PK/PD分析的血清样品,对于ALXN1210治疗的患者在任何时间收集。所有收集时间均记录在eCRF中。倘若发生突破性溶血,则收集用于PK/PD分析的血清样品。

[0292] [n]在给药前收集ADA样品。如果检验结果为阳性,则基于测量的效价和安全性评估,可以每3个月重复检验,直到结果变为阴性或稳定为止。

[0293] • 如果疑似突破性溶血事件发生,则在中心实验室分析LDH,PK和PD参数。如果在

[0294] 预定的访视未发生疑似突破性事件,则发生计划外的访视,以评估患者并收集所需的

[0295] LDH,PK和PD参数。

[0296] • 基于筛选LDH结果和输血史,通过交互式语音或网络响应系统(IxRS)随机分配患

[0297] 者来治疗。

[0298] • ALXN1210的剂量基于患者最后记录的研究访视体重。

[0299] • 主要功效终点评估是在第183天在给药之前。第183天的给药是延长期的开始。请参

[0300] 考其他表2和表3中其他第183天后给药程序。

[0301] 表2:研究访视和评估的时间表:延长期-从ALXN1210组进入的患者

[0302]

时期	延长期													
研究日	183a	239	295	351	407	463	519	575	631	687	743	799	855	911 EOS/ET
窗口（天）	±2	±7	±7	±7	±7	±7	±7	±7	±7	±7	±7	±7	±7	±7
PNH 克隆大小[b]		X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X
体重		X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X
妊娠检验[c]		X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X
记录输血和输血参数[d]		X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X
PNH 症状学[e]		X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X
FACIT-疲劳[f]				X				X			X			X
EORTC QLQ-C30[f]				X				X			X			X
PNH 症状患者问卷[f]		X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X

[0303]

资源利用患者问卷[f]		X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X
简短的体格检查[g]		X		X		X		X		X		X		X
生命体征[h]		X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X
安全性 12 导联 ECG[i]														X
化学，含 LDH[j]		X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X
血液学，含游离血红蛋白及凝血[j]		X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X
尿分析和尿液化学[j]		X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X
PK/PD 采样[k]	X			X				X			X			X
免疫原性（ADA）[l]		X		X		X		X		X		X		X
审核健康卡		X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X
突破性溶血[m]	←持续监测→													
伴随药物	←持续监测→													
不良事件	←持续监测→													
ALXN1210 施用[n]	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	

[0304] 缩写:ADA＝抗药抗体;心电图＝心电图;EORTC QLQ-C30＝欧洲癌症研究与治疗组织,生活质量问卷-核心30量表;EOS＝研究结束;ET＝提前终止;FACIT-疲劳＝慢性疾病治疗功能评估-疲劳量表;LDH＝乳酸脱氢酶;PD＝药效学;PK＝药代动力学;PNH＝阵发性夜间性血红蛋白尿;RBC＝红细胞

[0305] [a]在已经进行所有评估后,所有转入延长期的患者均在183天接受ALXN1210治疗。

[0306] [b]在第351天和743天,通过高灵敏度流式细胞术测量粒细胞和RBC克隆大小;在其他访视仅测量RBC克隆大小。

[0307] [c]仅限有生育能力的女性患者。仅在ET的血清妊娠检验;在所有其他时间点的尿液妊娠检验。在给药日向有生育能力的女性患者施用ALXN1210之前,需要阴性尿液检验结果。

[0308] [d]记录访视时和各访视之间的输血。

[0309] [e]研究者或指定人员对以下事件进行评估:疲劳,腹痛,呼吸困难,吞咽困难,胸痛和勃起功能障碍。

[0310] [f]在研究药物施用之前进行医师和患者报道的评估。

[0311] [g]基于研究者(或指定人员)的判断和患者症状,简短的体格检查由身体系统相关检查组成。检查至少一个身体系统的简短的体格检查。

[0312] [h]患者休息至少5分钟后进行生命体征测量,包括收缩压和舒张压BP(毫米汞柱[mmHg]),心率(搏动/分钟),呼吸频率(呼吸/分钟)以及口腔或鼓膜温度(tympanic temperature,摄氏度[℃]或华氏度[°F])。在给药日,在研究药物施用之前先采集生命体征。

[0313] [i]在第911天或ET收集单一12导联ECG。在ECG收集之前,患者必须仰卧约5至10分钟,并且在ECG收集期间保持仰卧但必须清醒。

[0314] [j]施用日施用之前收集临床实验室测量值。

[0315] [k]在第183天在输注结束;第351、575和743天在给药前(开始输注前0.5小时内)和输注结束(输注结束后0.5小时内);以及在第911天或ET的任何时间,收集用于PK/PD分析的血清样品。输注结束样品是从患者对侧的非输注臂中抽取的。所有收集时间均记录在eCRF中。倘若发生突破性溶血,则收集用于PK/PD分析的血清样品。

[0316] [l]在给药前收集ADA样品。如果检验结果为阳性,则基于测量的效价和安全性评估,可以每3个月重复检验,直到结果变为阴性或稳定为止。

[0317] [m]如果疑似突破性溶血事件发生,则在中心实验室分析LDH,PK和PD参数。如果预定的访视未发生疑似突破性事件,则发生计划外的访视,以评估患者并收集所需的LDH,PK和PD参数。

[0318] [n] ALXN1210的剂量基于患者最后记录的研究访视体重。

[0319] 表3:研究访视和评估的时间表:扩展期-从依库珠单抗组进入的患者

[0320]

时期	延长期

[0321]

研究日	183 a	197	253	309	365	421	477	533	589	645	701	757	813	869	925 EOS/ET
窗口（天）	±2	±3	±7	±7	±7	±7	±7	±7	±7	±7	±7	±7	±7	±7	±7
PNH 克隆大小 b		X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X
体重		X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X
妊娠检验 c		X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X
记录输血和输血参数 d		X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X
PNH 症状学 e		X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X
FACIT-疲劳 f					X				X			X			X
EORTC QLQ-C30 f					X				X			X			X
PNH 症状患者问卷 f		X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X
资源利用患者问卷 f		X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X
简短的体格检查 g		X	X		X		X		X		X		X		X
生命体征 h		X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X
安全性 12 导联 ECGi															X
化学，含 LDHj		X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X
血液学，含游离血红蛋白及凝血 j		X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X
尿分析和尿液化学 j		X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X

[0322]

PK/PD 采样[k]	X	X			X				X			X			X
免疫原性（ADA）[l]			X		X		X		X		X		X		X
审核健康卡		X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X
突破性溶血[m]	←持续监测→														
伴随药物	←持续监测→														
不良事件	←持续监测→														
ALXN1210 施用[n]	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	

[0323] 缩写:ADA＝抗药抗体;心电图＝心电图;EORTC QLQ-C30＝欧洲癌症研究与治疗组织,生活质量问卷-核心30量表;EOS＝研究结束;ET＝提前终止;FACIT-疲劳＝慢性疾病治疗功能评估-疲劳量表;LDH＝乳酸脱氢酶;PD＝药效动力学;PK＝药代动力学;PNH＝阵发性夜间性血红蛋白尿;

[0324] RBC＝红细胞

[0325] [a]在已经进行评估后,所有转入延长期的患者均在183天接受ALXN1210治疗。

[0326] [b]在第365天和757天,通过高灵敏度流式细胞术测量粒细胞和RBC克隆大小;在其他访视仅测量RBC克隆大小。

[0327] [c]仅限有生育能力的女性患者。仅在ET的血清妊娠检验;在所有其他时间点的尿液妊娠检验。在服药日向有生育能力的女性患者施用ALXN1210之前,需要阴性尿液检验结果。

[0328] [d]记录访视时和各访视之间的输血。

[0329] [e]研究者或指定人员对以下事件进行评估:疲劳,腹痛,呼吸困难,吞咽困难,胸痛和勃起功能障碍。

[0330] [f]在研究药物施用之前进行医师-及患者-报道的评估。

[0331] [g]基于研究者(或指定人员)的判断和患者症状,简短的体格检查由包身体系统相关检查组成。检查至少一个身体系统的简短的体格检查。

[0332] [h]患者休息至少5分钟后进行生命体征测量,包括收缩压和舒张压BP(毫米汞柱[mmHg]),心率(搏动/分钟),呼吸频率(呼吸/分钟)以及口腔或鼓膜温度(摄氏度[℃]或华氏度[℉])。在每次研究药物施用之前先采集生命体征。

[0333] [i]在第925天或ET时收集单一12导联ECG。在收集ECG之前,患者必须仰卧约5至10分钟,并且在ECG收集期间保持仰卧但必须清醒。

[0334] [j]施用日施用之前收集临床实验室测量值。

[0335] [k]在第197、365、589和757天在给药前(开始输注前0.5小时内)和输注结束(输注结束后0.5小时内);在第183天在输注结束;以及在第925天或ET的任何时间收集用于PK/PD分析的血清样品。输液结束样品是从患者对侧的非输注臂中抽取的。所有收集时间均记录在eCRF中。倘若发生突破性溶血,则收集用于PK/PD分析的血清样品。

[0336] [l]在给药前收集ADA样品。如果检验结果为阳性,则基于测量的效价和安全性评估,可以每3个月重复检验,直到结果变为阴性或稳定为止。

[0337] [m]如果疑似突破性溶血事件发生,则在中心实验室分析LDH,PK和PD参数。如果预定的访视未发生疑似突破性事件,则发生计划外的访视,以评估患者并收集所需的LDH,PK和PD参数。

[0338] [n] ALXN1210的剂量基于患者最后记录的研究访视体重。

[0339] 4.研究群体

[0340] 总共注册约246名记录有PNH的患者,并在全球约300个研究地点将其随机分配为用ALXN1210或依库珠单抗治疗。不符合本研究参与标准(筛选失败)的个体可以重新筛选。不允许事先批准的方案偏离招募和注册标准,也称为方案豁免或免除。

[0341] 只有患者符合以下所有标准且不符合排除标准时,他们才有资格在研究中注册:

[0342] 1.同意时年满或超过18岁的男性或女性。

[0343] 2.记录的PNH诊断,其通过高灵敏度流式细胞术评价(Borowitz MJ等,"Guidelines for the diagnosis and monitoring of阵发性夜间性血红蛋白尿症and related disorders by flow cytometry",Cytometry Part B.2010;78B:211-230)RBC和白细胞(WBC)和粒细胞或单核细胞克隆大小≥5%证实。

[0344] 3.在筛选的3个月内,存在一种或多种以下与PNH相关的体征或症状:疲劳,血红蛋白尿,腹痛,呼吸急促(呼吸困难),贫血(血红蛋白<10g/dL),主要不良血管事件(包括血栓形成)史,吞咽困难或勃起功能障碍;或PNH导致的pRBC输血史。

[0345] 4.筛选时的LDH水平≥1.5×ULN。

[0346] 5.为了降低脑膜炎球菌感染(脑膜炎奈瑟球菌,Neisseria meningitidis)的风险,必须在开始研究药物之前或之时的3年内为所有患者接种针对脑膜炎球菌感染的疫苗。在接受脑膜炎球菌疫苗后不足2周便就开始研究药物治疗的患者必须在接种疫苗后2周之前接受适当的预防性抗生素治疗。

[0347] 6.有生育能力的女性患者和具有有生育能力的女性伴侣的男性患者必须遵循方案特定的指导,避免在治疗期间和最后一剂研究药物后的8个月内妊娠。

[0348] 7.必须给予患者书面的知情同意书并依从所有研究访视和程序,包括使用任何数据收集设备直接记录患者数据。

[0349] 如果患者符合以下任何标准,则将他们排除在研究注册之外:

[0350] 1.目前或先前使用补体抑制剂治疗。

[0351] 2.筛选时血小板计数<30,000/mm^3(30×10^9/L)。

[0352] 3.筛选时中性粒细胞绝对计数<500/μL(0.5×10^9/L)。

[0353] 4.骨髓移植史。

[0354] 5.筛选时体重＜40kg。

[0355] 6.脑膜炎奈瑟球菌(N.meningitidis)感染史。

[0356] 7.无法解释的反复感染的病史。

[0357] 8.在第1天研究药物施用之前的14天内的活动性全身细菌、病毒或真菌感染。

[0358] 9.在第1天研究药物施用前7天内出现发烧≥38℃(100.4°F)。

[0359] 10.人免疫缺陷病毒(HIV)感染(由HIV-1或HIV-2抗体效价证明)。

[0360] 11.在第1天研究药物施用前1个月,使用了减毒活疫苗免疫。

[0361] 12.筛选5年内的恶性病史者,除经治疗且无复发证据的非黑色素瘤皮肤癌或子宫

颈原位癌以外。

[0362] 13.在研究者或赞助者的意见中,重大的心脏、肺、肾、内分泌或肝脏疾病(例如:活动性肝炎)的病史或现有疾病,排除患者参与研究性临床试验。

[0363] 14.不稳定的医学条件(例如,心肌缺血,活动性胃肠道出血,严重的充血性心力衰竭,预计在随机化的6个月内需要进行大手术,同时存在与PNH无关的慢性贫血),使他们不太可能耐受方案的要求(例如,输血指南)。

[0364] 15.如果在筛选前的指定的时间段内未采取稳定的方案,则禁止伴随使用任何以下药物:

[0365] a)至少8周的促红细胞生成素或免疫抑制剂

[0366] b)至少4周的全身性皮质甾醇类

[0367] c)至少4周的维生素K拮抗剂(例如,华法林(warfarin)),具有稳定的国际正常化比率(INR)

[0368] d)至少4周的铁补充剂或叶酸

[0369] e)至少4周的低分子量肝素

[0370] 16.对鼠类蛋白质或任何研究药物赋形剂(例如,聚山梨酯80)的过敏史。

[0371] 17.计划妊娠或目前正在妊娠或哺乳的女性。

[0372] 18.在筛选时或第1天具有阳性妊娠检验结果的女性。

[0373] 19.在本研究的第1天的研究药物开始前30天内,或该调查产品的5个半衰期(以较大者为准)内参与另一项介入治疗研究或使用任何实验疗法。

[0374] 20.在开始筛选之前的一年内,已知或疑似的药品或酒精滥用或依赖史。

[0375] 21.在研究者认为的意见中,可能会干扰患者全面参与研究,对患者造成任何额外的风险,或混淆患者或研究结果评估的已知医学或心理学病况或风险因素。

[0376] 患者有权随时退出研究。如果患者撤回同意,则进行对提前终止(ET)访视特异性的评估。不替换退出研究的患者。

[0377] 如果停止治疗符合患者的最大利益,则可以从研究药物中中止患者。如果从研究药物中中止了患者,则鼓励患者返回他或她的计划的方案访问的剩余时间,直到开始另一种靶向补体的治疗。

[0378] 如果患者因持续不良事件或显然超出参考范围且具有临床意义的未解决实验室结果而终止研究,则研究者尝试提供随访,直到取得实验室结果或不良事件的令人满意的临床解决方案为止。

[0379] 赞助者或主管当局可以出于合理原因终止研究。研究的结束定义为延长期中最后一位患者的最后访视的日期。

[0380] 5.研究治疗

[0381] 本研究中的研究药物为ALXN1210(ravulizumab)和依库珠单抗(阳性对照)。ALXN1210和依库珠单抗两者均为人源化抗C5单克隆抗体。

[0382] 依库珠单抗是一种IgG2/4κ免疫球蛋白,由人恒定区和移植接到人骨架轻和重链可变区上的鼠互补决定区组成。明确地说,IgG2/4是描述包含来自IgG2和IgG4重链的元素的,非天然存在的,蛋白质工程改造的重链的捷径。首先被描述了这种独特的重链用于依库珠单的抗抗C5抗体。依库珠单抗由两条448个氨基酸的重链和两条214个氨基酸的轻链组

成。

[0383] ALXN1210是通过依库珠单抗的最低限度靶向工程化而获得的,其通过将4个独特的氨基酸取代引入至其重链以延长抗体半衰期。ALXN1210和依库珠单抗共享超过99%的一级氨基酸序列同一性,并且具有非常相似的药理学。

[0384] ALXN1210和依库珠单抗药品以无菌,不含防腐剂的10mg/mL溶液形式在一次性小瓶中提供给临床研究,并设计为通过稀释到市售生理盐水(0.9%氯化钠注射液;国家特定药典)输注用于通过静脉输注施用。表4,当前的ALXN1210 IB和已获批的依库珠单抗的当地标签或目前的依库珠单抗IB提供了额外的信息。

[0385] 表4:研究药物

[0386]

	研究药物	
产品名	**ALXN1210**	**依库珠单抗**
剂型	输注用浓缩液(10 mg/mL)	输注用浓缩液(10 mg/mL)
施用途径	静脉输注	静脉输注
物理描述	透明至半透明，略带白色，基本无颗粒	透明、无色的溶液，基本无颗粒
制造商	亚力克兄制药公司（Alexion Pharmaceuticals，Inc.）或合同制造组织	亚力克兄制药公司（Alexion Pharmaceuticals，Inc.）或合同制造组织

[0387] ALXN1210和依库珠单抗包装在美国药典/欧洲药典1型硼硅酸盐玻璃小瓶中,并用丁基橡胶塞和铝顶封和可掀盖(flip-off cap)塞住。研究药物以试剂盒形式提供。基于适用法规,在接收所有要求的必要文件后,研究药物释放到每个地点。

[0388] 当研究药物试剂盒到达研究地点后,药剂师或指定人员立即将研究药物试剂盒从运输冷却器中移出,并将其在2℃至8℃(35°F至47°F在冷藏条件下储存于其原纸箱中并且避光。不冷冻ALXN1210和依库珠单抗。研究药物存储在安全的,限制进入的存储区域中,并且必须每天监测温度。

[0389] 施用前,药品应处于室温下。除了环境空气温度以外,不对材料进行加热(例如,通过使用微波或其他热源)。

[0390] 依库珠单抗或ALXN1210不以静脉推注或弹丸注射(bolus injection)施用。使用无菌技术制备研究药物的输注液。将患者所需的ALXN1210或依库珠单抗的剂量进一步以ALXN1210的表5或依库珠单抗的表6指定的体积(另请参见依库珠单抗已获批的当地标签或现行IB)稀释成市售生理盐水(0.9%氯化钠;国家特定药典)。经由输液泵使用静脉输注管施用套件将稀释的ALXN1210或依库珠单抗溶液施用于患者。需要使用线内滤器(in-line filter)输液。

[0391] 表5:ALXN1210剂量制备的剂量参考表

[0392]

剂型	体重 (kg)a	剂量 (mg)	ALXN1210 体积 (mL)	生理盐水体积 (mL)	总体积 (mL)	最小输注时长分钟 (小时)	最大输注速率 (mL/小时)
负荷期	≥40 至< 60	2400	240	240	480	114 (1.9)	253
	≥ 60 至 < 100	2700	270	270	540	102 (1.7)	333
	≥100	3000	300	300	600	108 (1.8)	333
维持期	≥40 至< 60	3000	300	300	600	138 (2.3)	267
	≥ 60 至 < 100	3300	330	330	660	120 (2.0)	333
	≥100	3600	360	360	720	132 (2.2)	333

[0393] 注:请参考药房手册(Pharmacy Manual)以获取其他剂量制备说明。

[0394] [a]末次研究访视时记录的体重。

[0395] 表6:依库珠单抗剂量制备的剂量参考表

[0396]

剂型	剂量 (mg)	依库珠单抗体积 (mL)	生理盐水体积(mL)	总体积 (mL)	输注时长（分钟）	大致输注速率（mL/小时）
诱导期	600	60	60	120	35	200
保持期	900	90	90	180	35	300

[0397] 研究药物的剂量只能由药剂师或有医药资格的工作人员准备和分配。研究药物仅分配给已确认有资格参与本研究的注册的患者。一旦为患者准备好研究药物后,将其仅施用于该患者。小瓶的研究药物仅使用一次,且小瓶中剩余的任何药品不用于其他患者。输液管或输液袋中剩余的任何药物不用于其他患者。

[0398] 这项研究涉及ALXN1210与活性对照依库珠单抗的直接比较。患者按1:1比例随机分配以接受ALXN1210或依库珠单抗26周。研究药物以缓慢的IV输注施用(参见表5和表6)。

[0399] ALXN1210的剂量方案是第1天为负荷剂量,然后第15天和此后的每8周为维持剂量。如表7所示,ALXN1210的剂量基于在剂量施用时的患者的体重。

[0400] 表7:ALXN1210基于体重的剂量

[0401]

ALXN1210 治疗组 体重	负荷剂量	保持剂量
≥40 至< 60 kg	2400 mg	3000 mg
≥60 至< 100 kg	2700 mg	3300 mg
≥ 100 kg	3000 mg	3600 mg

[0402] 随机分配到依库珠单抗组的患者根据批准的用于PNH适应症的给药方案(即4周的诱导剂量)接受依库珠单抗然后从第5周开始q2w(每2周)的维持剂量(表8)。

[0403] 表8:依库珠单抗剂量

[0404]

依库珠单抗治疗组	诱导剂量	维持剂量
所有患者	600mg	900mg

[0405] 在随机治疗期后,所有患者进入延长期并接受ALXN1210,直到产品注册或批准(根据国家特定法规)或长达2年(以先到者为准)。从第183天开始,被随机分配到ALXN1210治疗组的患者每8周(q8w)接受基于他们体重的ALXN1210的维持剂量,被随机分配至依库珠单抗组的患者接受基于体重的ALXN1210的负荷剂量,然后,2周后以及此后的每8周(q8w),接受基于体重的ALXN1210的维持剂量(表7)。

[0406] 所有剂量施用的实际时间都记录在患者的eCRF上。在基线访视(第1天),将符合所有注册标准的患者随机分配至ALXN1210或依库珠单抗的研究治疗。使用交互式语音或网络响应系统(IxRS)通过计算机生成的随机序列确定治疗组分配。随机化是分层随机化。基于患者的输血史(在研究药物的第一剂量前的1年中0、1至14或>14单位的pRBC)及筛选时的乳酸脱氢酶(LDH)水平(1.5至<3×ULN或≥3×ULN)将患者分入6组中的1组。然后,在26周的随机治疗期内,按1:1比例将6组的每组中的患者随机分配以接受ALXN1210或依库珠单抗治疗。

[0407] 本研究中基于体重的ALXN1210剂量(表7)以以下为前提:来自健康成人志愿者的早期开发研究的PK/PD数据,以及来自正在进行的1b期剂量发现研究和正在进行的2期概念验证研究(ALXN1210-PNH-201)的PNH患者的可用数据(ALXN1210-PNH-103)。ALXN1210剂量方案的选择是基于在PNH患者体内的立即靶向、终末补体的完全和持续抑制。

[0408] 依库珠单抗剂量是用于治疗PNH患者的标签剂量(Soliris®USPI和SmPC)。

[0409] 其他单克隆抗体的输注与输注反应有关,通常在输注完成期间或之后不久发作。在患者的eCRF上记录先前的药物(包括维生素和草药制剂)—包括排除标准和程序(任何治疗干预,例如手术/活检或物理疗法)中讨论的那些,患者从筛选开始前28天(或脑膜炎球菌疫苗接种的证明的3年)内服用或经历,直至第一剂量研究药物。

[0410] 首次研究药物施用前1年内接受的pRBC输注记录于患者的eCRF上。

[0411] 研究期间进行的所有药物使用和程序均记录在患者的源文件/医疗表和eCRF中。该记录包括所有处方药、草药产品、维生素、矿物质、非处方药以及当前用于PNH的药物。记录了从首次输注研究药物至患者最后一次使用研究药物后的56天的伴随药物。伴随药物的任何变化也都记录在患者的源文件/医疗表和eCRF中。研究者可酌情决定是否给予研究期间为患者标准护理或任何AE治疗所需的任何伴随药物,以及下述允许的药物。然而,研究者

的责任是确保将所有药物相关的细节完整记录在患者的源文件/医疗表和eCRF中。

[0412] 如果应用以下条件,则允许以下伴随药物,并且在随机治疗期间没有预期剂量调整,:

[0413] • 促红细胞生成素,如果患者在筛选前已接受稳定剂量至少8周。

[0414] • 免疫抑制剂,如果患者在筛选之前已接受稳定剂量至少8周。

[0415] • 皮质类固醇,如果患者在筛选之前已接受稳定剂量至少4周。

[0416] • 维生素K拮抗剂(例如华法林),在筛选前具有稳定的INR至少4周。

[0417] • 铁补充剂或叶酸,如果患者在筛选之前已接受稳定剂量至少4周。

[0418] • 低分子量肝素,如果患者在筛选之前已接受稳定剂量至少4周。

[0419] 如果认为符合患者的最大利益,则可以调整任何上述药物的频率或剂量水平。

[0420] 由于它们的作用机理,使用依库珠单抗或ALXN1210增加患者对脑膜炎球菌感染(N.meningitidis)的敏感性。为了降低脑膜炎球菌感染的风险,所有患者在开始研究药物之前或之时的三年内均接种了针对脑膜炎球菌感染的疫苗。在接受脑膜炎球菌疫苗后不到2周就开始研究药物治疗的患者在接种疫苗后2周之前接受适当的预防性抗生素治疗。推荐针对血清型A,C,Y,W135和B的疫苗(如果有),以预防常见的致病脑膜炎球菌血清型。根据现行的国家疫苗接种指南或使用补体抑制剂(例如依库珠单抗)进行疫苗接种的地方实践,使患者接种疫苗或复种。

[0421] 疫苗接种可能不足以预防脑膜炎球菌感染。根据官方指导和地方实践对抗菌剂的适当使用进行考虑。监测所有患者的脑膜炎球菌感染的早期迹象,如果怀疑感染则立即评价,并且,如果必要,则使用适当的抗生素治疗。

[0422] 6.功效评估

[0423] 当患者的血红蛋白值为9g/dL或更低且具有足够严重的体征或症状以保证需要输血正当时,或无论临床体征或症状是否存在,血红蛋白值为7g/dL或更低时,进行pRBC输血。

[0424] 每一位患者的与患者输血需求典型相关或体现患者输血需求的体征或症状记录于eCRF上。保证需要输血正当的典型贫血相关症状包括绞痛,精神状态改变(例如晕厥,眩晕(light headedness),神志不清,中风,短暂性脑缺血发作),严重或恶化的呼吸急促,以及严重或恶化的疲劳。

[0425] 如果患者在研究过程中符合任一输血标准,研究者确定输血适当数量的pRBC单位。建议在负责输血的血红蛋白测定后的48小时内进行输血。eCRF中记录输血的实施,包括触发输血的血红蛋白结果和症状,以及输血的单位数。

[0426] 在随机化之前和第1天研究药物施用之前的5天内,每位患者的血红蛋白由当地或中心实验室进行评价。如果当时患者的血红蛋白值符合这些输血指南,则向患者输血pRBC至高于输血阈值的血红蛋白水平,以有资格随机化。由当地或中心实验室确认患者的输血后血红蛋白值高于输血阈值。

[0427] A.LDH和其他疾病相关实验室参数

[0428] 收集血液和尿液样品。在研究期间测量以下疾病相关实验室参数:LDH,游离血红蛋白,隐血,尿,总C5,触珠蛋白,网织红细胞计数,通过高灵敏度流式细胞仪评估的PNH RBC克隆大小,D-二聚体浓度,估算的肾小球滤过率(使用“肾脏疾病的饮食调整(Modification of Diet in Renal Disease)”公式计算),点时间尿(spot urine)白蛋白:肌酸酐比值和C

反应蛋白。

[0429] B.患者报道的结果测量

[0430] 在研究药物施用之前,向患者施用两个经过验证的QoL量表。FACIT-疲劳量表(4.0版)是QoL问卷的集合,与慢性病引起的疲劳症状的管理有关。FACIT-疲劳量表是具有13个条目的问卷,其评估自我报道的疲劳及其对前7天内日常活动和功能的影响。患者以5分制对每个项目评分:0(完全没有)至4(非常多)。总分范围从0到52,较高的分数表示更好的QoL。

[0431] 欧洲癌症研究和治疗组织(EORTC)生活质量问卷核心30量表(QLQ-C30),3.0版,是为评估癌症患者的QoL而开发的问卷。问卷包括以下子量表:总体健康状况,功能量表(身体功能,角色功能(role functioning),情绪功能,认知功能和社交活动),症状量表(疲劳,恶心和呕吐,以及疼痛)和单个项目(呼吸困难,失眠,食欲不振,便秘,腹泻和经济困难)。与QoL相关的30个问题,前28个问题以4分制进行评分(1=完全不,至,4=非常),用于探查患者总体健康和QoL最后2个问题以1(非常差)到7(非常好)评分。每个子量表的范围是0到100%,分高代表较高的应答水平。因此,功能量表的高分代表高水平的功能,但症状量表的高分代表高水平的症候学/问题。

[0432] 患者完成了另外两份问卷,以评估疾病负担。这些调查表在输注研究药物之前施用于患者。"PNH症状问卷"列出了以下症状:眼睛变黄,尿液变色,胸痛,呼吸急促,头痛,疲劳,腹痛,神志不清,勃起功能障碍,费力吞咽等。患者指出在过去一周他们是否已经经历过每种症状,如果是,则对与之相关的频率(4分制,范围从很少到几乎常常),严重程度(4分制,范围从轻微到非常严重),痛苦/困扰的程度(5分制,范围从完全不到非常多)进行定级。

[0433] 资源利用问卷要求患者提供过去一个月内他们经历以下的次数:拜访他们的医疗保健提供者主要是治疗其PNH(不包括方案特定的研究访视),去急诊室主要是治疗其PNH,允许入院主要是治疗其PNH,具有变暗的尿液,和/或由于PNH的症状而失去工作。

[0434] C.主要不良血管事件

[0435] 使主要不良血管事件(MAVE)评估为不良事件(AE)的计划评价的一部分。MAVE的描述,解剖部位,诊断方法(例如,磁共振成像、超声、血管造影),诊断日期和解决日期(或进行中)均作为患者病史(基线前)及研究期间的一部分收集于eCRF。

[0436] MAVE如下定义:

[0437] a)血栓性静脉炎/深静脉血栓形成

[0438] b)肺栓塞

[0439] c)心肌梗塞

[0440] d)短暂性脑缺血发作

[0441] e)不稳定型绞痛

[0442] f)肾静脉血栓形成

[0443] g)急性外周血管阻塞

[0444] h)肠系膜/内脏静脉血栓形成或梗塞

[0445] i)肠系膜/内脏动脉血栓形成或梗塞

[0446] j)肝/门静脉血栓形成(Budd-Chiari综合征)

[0447] k)脑动脉阻塞/脑血管意外

[0448] l)脑静脉阻塞

[0449] m)肾动脉血栓形成

[0450] n)坏疽(非创伤性的;非糖尿病性的)

[0451] o)截肢(非创伤性的;非糖尿病性)

[0452] p)皮肤血栓形成

[0453] q)其他,请注明

[0454] D.主要不良血管事件

[0455] 进行了人口统计学参数的审查,包括年龄、性别、人种和种族。取得并记录完整的病史。记录体重和身高。高度仅在筛选时测量。

[0456] 在筛选访视时记录患者的PNH病史,包括首次PNH症状的发作,诊断日期,PNH克隆大小,pRBC输血以及任何MAVE的病史。

[0457] 在筛选访视时记录患者的病史,包括先前和伴随的病况/病症和输血史。除脑膜炎球菌疫苗接种外,还记录了在开始筛选之前的28天(或脑膜炎球菌疫苗接种记录的3年)内使用的药物(处方药或非处方药,包括维生素和/或草药补充剂)。

[0458] 体格检查包括以下评估:一般外观;皮肤;头、耳、眼、鼻和喉;颈;淋巴结;胸部;心脏;腹腔;四肢;中枢神经系统;和肌肉骨骼系统。简短的体格检查由检查基于研究员判断和患者症状的与身体系统相关的检查组成。

[0459] 病人休息至少5分钟后接受生命体征测量,包括收缩压和舒张压(BP;毫米汞柱[mmHg]),心率(搏动/分钟),呼吸频率(呼吸/分钟),以及口腔或鼓膜温度(摄氏度[℃]或华氏度[℉])。

[0460] 进行血清妊娠、血液学、化学、凝血和尿分析的采样。在每次研究药物施用之前,收集用于实验室评估的样品。如果突破性溶血的疑似事件出现,则进行计划外的访视,在该访视中收集样品用于通过中心实验室分析LDH和PK/PD。

[0461] 预期由于潜在疾病,一些实验室值会超出正常值范围。在评估这些值的临床意义时,研究者使用他们的医学判断。临床意义定义为实验室测量结果中具有医学相关性并导致医疗护理的改变的任何变化。如果注意到自基线值的临床上显著实验室变化,则在AE eCRF上将变化记录为AE。研究者还评估了所有临床上显著溢出值与研究治疗的关系。研究者继续通过其他实验室评估来监测患者,直到(1)值恢复到正常范围或基线水平,或(2)在研究者的判断中,超出正常范围的值与研究药物施用或其他方案特有的程序无关。

[0462] 分析血液样品的血清化学参数。间接胆红素由总胆红素值和直接胆红素值计算;因此,如果直接胆红素低于测量的下限,则无法获得间接胆红素结果。在筛选绝经后女性患者时测量血清FSH水平,以确认其绝经后状态。进行化学评估。对于所有收集血清化学物质的就诊,使用“肾脏疾病的饮食调整(Modification of Diet in Renal Disease)”公式计算估计的肾小球滤过率。分析血液样品的凝血参数。

[0463] 分析尿液样品。如果肉眼分析的结果异常,则进行尿液样品的显微镜检查。还分析尿液样品以测量蛋白质和肌酸酐,以计算尿蛋白质:肌酸酐比率。

[0464] 注册前,所有患者都需要HIV检验1型人免疫缺陷病毒(HIV-1)和2型人免疫缺陷病毒(HIV-2)。已知的HIV阳性患者不注册。

[0465] 对每一位患者,收集单一12导联电子ECG。在ECG收集之前,患者必须仰卧约5至10

分钟,并且在ECG收集期间保持仰卧但需清醒。

[0466] 在研究药物施用之前,收集血液样品以检验血清中对ALXN1210或依库珠单抗的ADA的存在和效价。如果检验结果为阳性,则基于测得的效价和安全性评估,每3个月重复检验直至结果变为阴性或稳定。适当地进行抗体应答的进一步表征,包括结合和中和抗体,PK/PD,安全性以及ALXN1210或依库珠单抗的活性。

[0467] AE是在施用药品的患者中的任何不利医疗事件,且这不一定与此治疗有因果关系。因此,AE可能是与使用药品暂时有关的任何不利或意外的体征(例如,异常的实验室发现),症状或暂时的疾病,无论是否被认为与药品有关。

[0468] 未发生不良医疗事件的情况(例如,如果计划在研究开始之前住院进行择期手术,出于社会原因或为方便起见),以及在研究开始时存在或检测到的没有恶化的先前存在的疾病或病况的预期日常波动不是AE。

[0469] 缺乏药物效果不是临床研究中的AE,因为临床研究的目的是建立药物效应。

[0470] 除非因药物错投导致不利医学事件,药物错投(包括产品的故意误用,滥用和过量)或方案中未定义的用途,均不视为AE。

[0471] 在研究者/现场察觉的24小时内,报道母亲或父亲暴露于调查药品期间发生的妊娠病例。收集有关胎儿结局和母乳喂养的数据以进行监管报道和安全性评价。

[0472] 从签署同意书开始记录不良事件。在知情同意后但在研究药物施用之前报道的AE被视为治疗前AE。

[0473] 已知对C5的抑制增加对由荚膜细菌(encapsulated bacteria)特别是脑膜炎奈瑟氏球菌引起的感染的敏感性。以下事件是本研究中重要的已鉴定的风险:脑膜炎球菌感染,败血症,严重感染,曲霉菌感染和输注液反应。该研究中的其他感兴趣的事件包括:严重的皮肤不良反应,心脏疾病(包括心室纤颤)和血管性水肿。

[0474] 使用4.03或更高版本的“不良事件通用术语标准(Common Terminology Criteria for Adverse Events,CTCAE)”对AE的严重性进行分级。为每个AE术语提供了等级(严重性)量表。每个CTCAE术语都是“监管活动医学词典(Medical Dictionary for Regulatory Activities,MedDRA®)”的最低级别术语(LLT)。每个LLT均以MedDRA首选术语(PT)编码。

[0475] 等级是指AE的严重性。CTCAE分配1到5的等级,具有每种AE严重性的独特临床描述(表9)。

[0476] 表9:不良事件严重性分级量表

[0477]

等级	描述
1 级	轻微；无症状或轻微症状；仅临床或诊断观察；未指示的干预
2 级	中等；指示的最少的、局部或非侵入性介入；适合年龄的工具性日常生活活动（ADL）受限 [a]
3 级	严重或有医学意义，但不立即威胁生命；指示住院或住院延长；失能；自我护理受限 [b]
4 级	威胁生命的后果；指示的紧急介入。
5 级	与 AE 相关的死亡。

[0478] 缩写:ADL＝日常生活活动;AE＝不良事件

[0479] [a]工具性ADL是指准备膳食、购买杂货或衣服、使用电话、管理资金等。

[0480] [b]自我护理ADL是指洗澡、穿衣和脱衣、自我喂食、上厕所、服药和非卧床不起。

[0481] 研究者必须基于研究者的医学判断和事件有关的观察到的症状,为所有AE(严重和非严重)提供因果关系评估(不相关,不太可能,可能,很可能或确定)。该评估记录在eCRF和任何其他适当的表格中。

[0482] 表10:因果关系评估描述

[0483]

评估	描述
无关联/不相关	表明调查产品和所报道事件之间没有因果关系。

[0484]

不太可能相关	表明临床现象与具有除调查产品以外的原因高度一致，但不能绝对确定归因，也不能完全肯定地排除调查产品与 AE 之间的关系。
可能相关	表明用调查产品进行治疗可引起或有助于 AE（即，该事件遵循了自药物施用时起的合理时间顺序和/或遵循对调查产品的已知反应模式，但也可由其他因素引起）。
很可能相关	表明存在事件与调查产品施用的合理时间顺序，以及事件与调查产品的可能因果关系。这基于调查产品的已知药理作用、已知或先前报道的对调查产品或药物类别的不良反应、或基于研究者临床经验的判断。
确认相关	与调查产品的时间关系，其他情形（并发疾病，并发药物反应或疾病状态的进展/表现）似乎不能解释这一事件，与已知的药物特征相符，停药时改善，再挑战时再现。

[0485] 严重不良事件(SAE)是指以下任何不良医学事件:导致死亡,威胁生命(即事件发生时患者处于死亡的危险中),要求住院病人住院或延长现有住院,导致持续或严重的残疾/无能力,和/或是先天性异常/出生缺陷。

[0486] 当基于适当的医学判断,可危及患者或要求干预以防止出现以上所列结果之一时,可能不会导致死亡,立即威胁生命或要求住院的重要医学事件可以认为是严重的不良事件。

[0487] 疑似非预期的严重不良反应(SUSAR)是未在IB中列出的严重事件且研究者鉴定为与调查产品或程序有关。

[0488] 对于ET患者,从ICF的签署开始收集所有AE(严重和非严重),直到最后一剂研究药物后56天为止;对于完成研究的患者,直到最后一剂研究药物后56天为止。

[0489] 7.药代动力学和药效学

[0490] 在施用研究药物之前和之后,收集用于确定血清药物浓度和PD评估的血液样品。记录每个采样的实际日期和时间(24小时制)。任何给定患者的PK采样时间点数均不超过当前计划的时间点数;如果发生突破性溶血,则需要另外的PK/PD样品。

[0491] 从用于输注药物的手臂的对面的手臂收集用于PK和PD评估的血液样品。

[0492] PK/PD的评估如下:血清ALXN1210和依库珠单抗浓度随时间的变化,cRBC溶血活动随时间的变化(探索性)以及游离和总C5浓度随时间的变化。

[0493] 8.统计方法和计划的分析

[0494] 收集的所有数据均以汇总表显示。所有数据以及从数据中得出的任何结果都显示在详细的数据列表中。适当时还提供图形显示。所有分析都是使用SAS®发行9.4或更高版本(SAS软件研究所(SAS Institute Inc.),Cary,NC,USA)或其他经过验证的统计软件进行。连续变量使用描述性统计数据进行汇总,包括观察次数以及平均值,标准偏差,中位数,最小值和最大值。分类变量通过频率计数和患者百分比进行汇总。除非另有规定,否则进行的所有统计检验均基于双侧5%的显著性水平。在最终完成并锁定数据库之前,由相应的医疗和统计人员确定与每个患者的分析中包含或排除数据有关的所有决定。任何及所有排除都记录在患者列表中。

[0495] 在锁定和分析数据库之前,在单独的统计分析计划(SAP)中指定了以下所述的统计分析的细节。对方案中描述的数据分析方法的任何更改,只有在更改主要或关键次要目标或研究行为时才需要修改。临床研究报道(CSR)中描述了对方案或SAP中描述的数据分析方法的任何其他更改以及进行更改的理由。在认为适当时,进行数据的其他探索性分析。

[0496] 基于到26周随机治疗期(第183天)结束时收集的功效,安全性,PK和PD数据,生成CSR。在研究完成时,产生汇总长期功效,安全性,PK和PD参数的最终CSR。

[0497] 大约246名患者以1:1的比例被随机分配接受ALXN1210(N=107)或依库珠单抗(N=107),以确保至少193名可评估的患者(假设退出率(drop-out rate)不超过10%)。使用ALXN1210治疗的患者与使用依库珠单抗治疗的患者比较,样本容量估算基于非劣效性设计,。使用如通过从第29天到183天的LDH正常化(LDH-N)直接测量的溶血的主要终点,以及到183天为止实现输血避免(TA)的患者比例,评估非劣效性。样品本量基于需要大量患者的终点。

[0498] 对于LDH-N的共同主要终点,使用基于依库珠单抗相对于安慰剂的相关性利益为0.39,I型误差为1侧2.5%的非劣效性界值(NIM),最少142名患者提供了80%的检验力(power)证明ALXN1210对依库珠单抗的非劣效性。NIM是基于随机安慰剂对照研究确定的(Hillmen P.等,N.Engl.J.Med.,2006;355:1233-1243),这显示依库珠单抗相对于安慰剂具有相关性利益,优势比为6.5。这基于几个因素。由于基线LDH是正常化率的预测指标,为了保持恒定性假设,计算LDH-N的比率,使其校正为当前ALXN1210 1b和2期数据的观察到的基线LDH-N。然后计算依库珠单抗的LDH-N估算值为从第29天到第183天的LDH-N比例的加权平均值,与本研究建议的分析计划相一致。由于安慰剂治疗患者的LDH-N比例在所有访视中均为0%,因此为了可以计算优势比而使用95%CI的上限。获益的最终估计基于依库珠单抗治疗患者42%和安慰剂组10%的LDH-N比例。NIM的传统选择是获益损失≤50%的选择,导致优势比为0.39的NIM。NIM的计算遵循Ng TH(Statist.Med.2008;27:5392-5406),其中NIM由$1/\{OR^{0.5}\}$得出,其中OR表示与安慰剂相比,依库珠单抗的优势比,由[0.42/(1-0.42)]/[0.1/(1-0.1)]给出,而0.5是要保留的获益部分。如2010年食品药品监督管理局(FDA)工业指南:非劣效性临床试验的第IV节中所述,此方法选择对数优势量表上的NIM。尽管可以使用更保守的方法来构建NIM,例如使用依库珠单抗的95%CI下限,但鉴于PNH患者的稀少和

缺乏未曾使用过依库珠单抗的患者,得出的估算样品量使该研究无可操作性。虽然可以使用用于构建NIM的更保守的方法,例如使用依库丽单抗的95%CI的下限,鉴于PNH的罕见性和依库单抗无经验的患者的缺乏,所得估计样本容量使该研究在操作上不可行。

[0499] 对于到第183天未接受任何输血的患者比例的其他共同主要终点,使用-20%的NIM和1侧2.5%的I型误差,最少193名患者提供了80%的检验力,证明治疗组之间的非劣效性。NIM是基于全球PNH登记处确定的,用于2012年或更晚注册入该登记处的依库珠单抗治疗的患者(Soliris II型变异程序编号EMEA/H/C/000791/II/66)。输血史是治疗中输血的预测因素以保持恒定性假设,NIM基于来自治疗的和未治疗的患者的可用数据评估,与当前研究中的注册期望成正比。相较于未治疗的患者(TA率为18.6%),用依库珠单抗治疗的患者(TA率为57.1%)显示出获益,用注册前12个月的输血史校正后,相差约40%(38.5%)。校正来自无输血史的患者的预期比例不超过20%。对于无输血史的患者,本研究的患者注册上限为20%,以确保满足恒定性。

[0500] NIM的传统选择是获益损失≤50%的选择,其给出的NIM约为-20%。可以使用更保守的NIM,使用95%CI的下限用于比例差,但是鉴于PNH患者的罕见性和依库珠单抗无经验的有或者没有输血史的患者的缺乏,所得估算样品容量使该研究在操作上不可行。此外,考虑到1b/2期项目的初步结果中观察到的TA患者比例,对于给定的样品容量,在限制检验力损失的情况下,可以使用更保守的NIM证明非劣效性。

[0501] 由于基于LDH-N的样本容量估算值小于基于TA的样本容量估算值(表11),因此为本研究选择的最终样本容量估算值基于TA终点。以可能的10%的退出率进行校正,本研究注册了约246名患者。

[0502] 表11:用于估计具有共同主要终点的样本容量的参数的汇总

[0503]

参数	**LDH 正常化 (LDH-N)**	**输血避免 (TA)**
检验力	80%	80%

[0504]

I类误差	1-侧 0.025	1-侧 0.025
非劣效性界值	0.39	-0.20
分配比率	1:1	1:1
依库珠单抗平均应答	0.42[a]	0.57[b]
依库珠单抗应答的标准偏差	NA	NA
假定治疗差异	1	0
估计的样本容量(SS)	142	193
按10%的退出校正的SS	158	214

[0505] 注:软件包:Hintze,J.(2011).PASS11.NCSS,LLC.Kaysville,Utah,US.www.ncss.com。a.根据基线LDH校正的TRIUMPH研究的应答率。

[0506] b.根据输血史校正的全球PNH注册处的应答率。

[0507] 在全分析集(FAS)上进行功效分析。共同主要功效终点分析以及关键的次要终点

分析均在符合方案集(Per Protocol(PP)set)上进行。FAS是所有功效分析的主要群体。FAS包括所有接受至少1剂ALXN1210或依库珠单抗并在首次输注后具有至少1次功效评估的患者。

[0508] PP集在数据库锁定之前完成,由符合以下所有标准的FAS患者组成:

[0509] a)在26周的随机治疗期间未失去任何剂量的ALXN1210或不超过1剂的依库珠单抗

[0510] b)符合入组标准#2,3,及4

[0511] c)不符合入组标准#1,2,3,或4

[0512] d)从未接受过错误的随机治疗

[0513] e)遵循方案规定的输血指南

[0514] 在“安全集”上进行安全性分析,“安全集”定义为接受至少1剂研究药物的所有患者。对所有接受至少1剂研究药物且具有可评估的PK和PD数据的患者进行药代动力学和PD分析。

[0515] 通过治疗组,以及FAS、安全和PP组的总体概述患者的人口统计学和基线特征,包括病史和输血史。没有做出正式的统计比较。

[0516] 所有患者均包括在患者处置的概述中,这些概述描述了按治疗组划分的接受筛选和治疗的患者的频率和百分比以及完成或中止研究的患者以及中止原因。鉴定所有中止研究的患者,并报道了他们参与研究的程度。如果已知,则给出其中止的原因。按治疗组和总体列出了接受治疗,中止治疗(连同治疗中止的原因),进入延长期和中止延长期(连同中止的原因)的患者的数量。

[0517] 使用世界卫生组织药物词典(World Health Organization Drug Dictionary)对每个患者以前和伴随的药物使用进行编码,并总结了伴随药物的频率和百分比。使用频率计数和FAS,安全和PP集中的患者百分比,按照解剖-疗法-化学(ATC)分类和首选药物名称汇总药物。

[0518] 共同主要功效终点是:1)到第183天达到TA的患者比例在治疗组之间的差值,以及2)从第29天到183天,LDH-N疗效之间的相对效果,以优势比表示。仅那些未接受输血且不符合方案规定的输血指南的患者达到输血避免。在第183天,针对ALXN1210和依库珠单抗治疗组以及随机分层,计算出达到具有95%CI的TA的患者的百分比。在ALXN1210和依库珠单抗治疗组中计算两个治疗组中达到TA的患者百分比的差值,以及差值的95%CI。将ALXN1210和依库珠单抗治疗组之间的差值计算为分层组内ALXN1210和依库珠单抗治疗组之间的差值的加权组合(使用Mantel-Haenszel)。使用分层Newcombe置信区间法计算ALXN1210和依库珠单抗治疗组之间差值的95%CI。

[0519] 使用广义估计方程(GEE)方法分析LDH-N,这解释了每次访视时LDH-N的重复测量(Liang K-Y等,Biometrika.1986;73(1):13-22)。GEE方法提供了治疗效果的优势比和CI,同时控制给定患者的访视与其他基线因素之间的相关性。从第29天至第183天的LDH-N用作因变量,治疗的指示变量,输血史(作为基于分层因素水平的分类变量)和基线LDH水平(作为连续变量)包含在模型中作为解释变量。患者内部的相关性假设为一阶自回归结构,其假设最高的相关性存在于时间上最接近的访视之间。第29天是开始维持剂量后第一个计划的评估点,使用依库珠单抗和1b/2期ALXN1210数据的经验表明,经过4周的治疗,LDH的抑制作用接近最大。来自模型的结果显示为具有95%置信区间的优势比。

[0520] 为了得出ALXN1210不劣于依库珠单抗的结论,两个共同主要终点需要分别证明非劣效性。如果差值(ALXN1210-依库珠单抗)的95％CI下限大于TA的-20％的NIM,并且ALXN1210相对于依库珠单抗的优势比的95％CI下限大于LDH-N的0.39的NIM,则总结ALXN1210治疗不劣于依库珠单抗。如果两个共同主要终点均满足非劣效性,并且在任何一个共同主要终点中均观察到ALXN1210的更大效果,则可以使用Hochberg多重比较方法评估其优越性。

[0521] 在基线和研究访视时,通过随机分层和治疗组汇总了4个关键的次要功效终点,在26周的随机治疗期间收集了这些评估。使用重复测量的混合模型(MMRM;请参见例如Mallinckrodt CH等,J.Biopharm.Stat.2001;11:9-21和Mallinckrodt CH,等,Clinical Trials.2004;1:477-489)分析从基线到第26周的FACIT疲劳变化(以及LDH的百分比变化),得出具有固定的、分类效果的治疗,输血史分层随机指标(首剂研究药物前1年的0、1至14、或>14个单位的pRBC)及筛选LDH水平(1.5至<3×ULN或≥3×ULN),研究访视及通过治疗组相互作用的研究访视,以及基线FACIT疲劳(或LDH)和按访视相互作用的基线FACIT疲劳(或LDH)的连续、固定协变量作为协变量。对于LDH的百分比变化,包含基线LDH水平作为一个连续变量。使用Kenward-Roger近似法估计分母的自由度。计算ALXN1210和依库珠单抗治疗组之间的差值以及2-侧95％CI。

[0522] 对于突破性溶血和稳定的血红蛋白,采用用于TA的相同方法。只要共同主要终点声明为非劣效性,以分层的方式检验这些关键次要终点。如果在关键的次要终点建立了非劣效性,并且观察到ALXN1210的更大效果,则使用双侧0.05检验来评估每个参数的优优越性。

[0523] 在对关键次要功效终点进行分析时,使用封闭检验程序,从而缺乏显著性的检验则排除后续检验的评估。无论是否缺乏显著性的检验排除了后续检验的评估,均计算所有这些关键次要功效重点的评估和CI(置信区间)。如果LDH的从基线到第26周的百分比变化中,ALXN1210和依库珠单抗治疗组之间的差值的95％CI上限小于20％的NIM,则声明对于该参数ALXN1210非劣效,并检验下一个参数。如果FACIT-疲劳的自基线的变化中,ALXN1210和依库珠单抗治疗组之间的差值的95％CI下限大于-5的NIM,则声明对于该参数ALXN1210非劣效,并检验下一个参数。如果在突破性溶血患者的比例中,ALXN1210与依库珠单抗治疗组之间的差值的95％CI上限小于20％的NIM,则声明对于该参数ALXN1210非劣效,并检验下一个参数。如果具有稳定化血红蛋白患者的比例中,ALXN1210和依库珠单抗治疗组之间的差值的95％CI下限大于-20％的NIM,则声明ALXN1210对该参数非劣效。由于预先指定了分层检验顺序,因此无需校正I型误差。

[0524] 收集基线及研究访视时的评估,按治疗组汇总EORTC-QLQ-C30的自基线的变化。在研究访视时收集评估,按治疗组汇总PNH的临床表现自基线的转换。按治疗组展示任何治疗紧急的MAVE的数量(n)和发生事件的患者的数量(n,％)。按治疗组汇总治疗期间输血的pRBC的单位的总数。制作两个治疗组及自首次研究药物以来首次出现LDH-N的时间估值的Kaplan-Meier曲线。不计划对这些参数进行统计推断。

[0525] 对安全集进行所有安全性分析,安全集定义为接受至少1剂ALXN1210或依库珠单抗的所有患者。直至第183天,按治疗组报道安全性结果。

[0526] AE使用以下定义:

[0527] a)治疗前不良事件:提供知情同意后,但在首次输注研究药物之前开始的任何AE

[0528] b)治疗紧急不良事件:在首次输注研究药物期间或之后开始的任何AE。

[0529] c)治疗紧急SAE:严重的治疗紧急AE(TEAE)。

[0530] 总结TEAE的发生率、由于TEAE引起的中止、与药物相关的TEAE、研究药物施用期间的TEAE、严重的TEAE和SAE。所有AE均使用MedDRA 18版或更高版本进行编码,并按系统器官分类(SOC)和PT进行了汇总。提供了TEAE,SAE,TEAE,相关的TEAE,研究药物施用期间的TEAE以及因TEAE中止的详细患者清单。体格检查中发现自基线的不良变化被归类为AE并相应地进行分析。

[0531] 在基线和基线后的时间点对生命体征进行描述性汇总,并按治疗组汇总自基线的变化。提供了按患者数据列表。按治疗组对自基线到基线后研究时间点的临床化学、血液学和尿分析结果的变化进行描述性总结。使用来自CTCAE v4.03的分级标准,列出所有中心实验室数值随时间的转换表,如果适用。提供异常结果患者的清单。

[0532] 提供了ECG参数的患者数据列表。按治疗组提供了心电图间期(PR,RR,QT和QTcF)相对于基线的变化。使用Fridericia公式(QTcF)校正心率的QT间期。

[0533] 按治疗组以表格形式总结了异常的免疫原性发现,包括ADA对ALXN1210或依库珠单抗的发生率和效价。探索一直阳性的患者比例和总是阴性的患者比例。

[0534] 使用所有接受至少1剂研究药物(即ALXN1210或依库珠单抗)以及具有可评估的PK数据的患者的个体血清浓度数据得出ALXN1210和依库珠单抗的PK参数。构建了平均血清浓度-时概况的图。还可提供个体患者的血清浓度-时间概况的图。实际剂量施用和采样时间用于所有计算。在每个采样时间对血清浓度数据计算描述性统计数据,如果适用。使用来自本研究的数据或与来自其他研究的数据相结合来考虑群体PK的评估。

[0535] 对接受至少1剂ALXN1210或依库珠单抗且具有可评估PD数据的所有患者进行PD分析。在每次采样时对所有ALXN1210和依库珠单抗PD终点提出描述性统计数据。通过评估总的和游离的C5血清浓度和cRBC溶血随时间变化的绝对值和相对于基线的变化和百分变化,评估了IV施用ALXN1210和依库丽单抗的PD效果,如果适用。

[0536] 实施例2:补体抑制剂无经验的PNH成人患者的ALXN1210(Ravulizumab)相对依库珠单抗的3期、随机、开放标签、阳性对照研究的结果

[0537] 以下是从根据上述实施例1中的方案进行的持续开放标签、3期临床研究中获得的数据的汇总。疗效和安全性结果的汇总如下。

[0538] 1.试验概述

[0539] 这项III期人类临床试验是一项随机的、开放标签阳性对照研究,其在对补体抑制剂治疗无经验的PNH成年患者中,比较了ALXN1210与Soliris®(依库珠单抗)的非劣效性。该研究总共注册了246名患者。共有244位患者完成了研究,并包括在该符合方案分析中。在研究过程中只有2名受试者中止。

[0540] 这项III期研究达到了其主要目标,并证明ALXN1210(ravulizumab)不劣于Soliris®(eculizumab)。具体而言,该研究满足了LDH正常化(LDH-N)和输血避免(TA)的预先指定的非劣效性界值(NIM),优于FDA要求的10%界值。此外,TA终点的NIM小于5%。此外,4个关键的次要终点偏好ALXN1210,并证明不劣于Soliris®(依库珠单抗)。突破性溶血(BTH)也显示出相对依库珠单抗偏好ravulizumab的数值趋势,为4%相对10.7%,但在该研究中

并未完全达到预期水平(p<0.074)。Soliris®组的突破性溶血发生率比ALXN1210组高出2倍以上,差值与Soliris®组中次优的C5抑制有关,这表明AXLN1210通过持续完全的C5抑制来降低患者的突破性溶血风险。

[0541] 总的来说,对于共同主要终点和所有关键次要终点,Ravulizumab在统计学上显著不劣于依库珠单抗:输血避免(73.6%相对66.1%;差异为6.8%差值[95%CI,-4.7,18.1]),LDH正常化(53.6%相对49.4%,优势比[1.19(0.80,1.77)]),LDH的百分比降低(76.8%相对76.0%;差值[95%CI],-0.83%[-5.2,3.6]),FACIT-疲劳评分的变化(7.1相对6.4;差值[95%CI],0.67[-1.2、2.6]),突破性溶血(4.0%相对10.7%;差值[95%CI],-6.7%[-14.21、0.18]),以及稳定化血红蛋白(68.0%相对64.5%;差值[95%CI],2.9[-8.8,14.6])。重要的是,敏感性分析在所有功效终点均显示出可靠的结果。数据显示在附加的图片和表格中,下面将进行更全面的讨论。

[0542] 图1显示了将ALXN1210和依库珠单抗进行比较的非劣效性研究的设计。该研究比较了在PNH中ALXN1210的个性化基于体重的给药方案与依库珠单抗的现有已批准的给药方案,试图显示在补体抑制剂治疗无经验的PNH患者中的非劣效性。ALXN1210的剂量选择基于体重,包括第一天的负荷剂量(≥40kg至<60kg的患者为2400mg,≥60kg至<100kg的患者为2700mg,≥100kg的患者为3000mg),随后在第15天及此后q8w(每8周)的ALXN1210的维持剂量(≥40kg至<60kg的患者为3000mg,≥60kg至<100kg的患者为3300mg,≥100kg的患者为3600mg)。参见图1。相反,依库珠单抗剂量在第1、8、15和22天包括4个600mg诱导剂量,然后在第29天及此后每2周通过IV施用的900mg的维持剂量。参见图1。

[0543] 该研究注册了比原始计划更多的患者。具体来说,有246名患者在研究中注册,并随机至ALXN1210组或依库珠单抗组。参见图2。共有39名受试者筛选不合格。在进入并完成26周治疗期的246位患者中,有243位前进至正在进行的延长研究。参见图2。研究群体的基线特征和人口统计学数据示于3。

[0544] 如表12所示,所有246位接受治疗的患者(ALXN1210组中的125位患者和依库珠单抗组中的121位患者)均包括在FAS和安全集中。2人从PP集中排除。ALXN1210组中的1名患者和依库珠单抗组中的1名患者符合方案特定的pRBC输血的标准(血红蛋白≤7g/dL),但在当时或在主要评价期(Primary Evaluation Period)的任何其他时间未输血。尽管其他患者在特定访视时符合输血标准但没有接受输血,这些患者包括在PP集中,因为他们根据输血标准接受了至少1次输血。

[0545] 表12:分析数据集(所有随机化患者)

[0546]

	ALXN1210 n (%)	依库珠单抗 n (%)	总数 n (%)
随机化患者数量	125 (100)	121 (100)	246 (100)
FAS 中的患者的数量	125 (100)	121 (100)	246 (100)
从 FAS 中排除的患者的数量	0	0	0
PP 集中的患者的数量	124 (99.2)	120 (99.2)	244 (99.2)
从 PP 集中排除的患者的数量	1 (0.8)	1 (0.8)	2 (0.8)
安全集中的患者的数量	125 (100)	121 (100)	246 (100)
从安全集中排除的患者的数量	0	0	0
PK 分析集中的患者的数量	125 (100)	121 (100)	246 (100)
从 PK 分析集中排除的患者的数量	0	0	0

[0547] 缩写:FAS＝全分析集;PP＝符合方案

[0548] 相较于LDH组的观察到的分层,随机化时的实际分层中无差异(LDH 1.5至<3×ULN与LDH≥3×ULN)(参见表13)。在分层为0单位的pRBC的44位患者中,观察到1位患者接受了1到14单位的pRBC。在分层为1至14单位的pRBC的157位患者中,观察到3位患者接受了>14单位的pRBC。在分层为>14单位的pRBC的45位患者中,观察到1名患者接受了1至14单位的pRBC。

[0549] 表13:随机化及观察到的分层组(全分析集)

[0550]

变量	ALXN1210 (N=125)	依库珠单抗 (N=121)	总数 (N=246)
随机化时的 LDH 分层组, n (%)			
1.5 至< 3×ULN	18 (14.4)	16 (13.2)	34 (13.8)
≥ 3×ULN	107 (85.6)	105 (86.8)	212 (86.2)
观查到的 LDH 分层组, n (%)			
1.5 至< 3×ULN	18 (14.4)	16 (13.2)	34 (13.8)
≥ 3×ULN	107 (85.6)	105 (86.8)	212 (86.2)
随机化时的 pRBC 分层组, n (%)			
0 单位	23 (18.4)	21 (17.4)	44 (17.9)
1-14 单位	79 (63.2)	78 (64.5)	157 (63.8)
> 14 单位	23 (18.4)	22 (18.2)	45 (18.3)
观查到的 pRBC 分层组, n (%)			
0 单位	22 (17.6)	21 (17.4)	43 (17.5)
1 至 14 单位	80 (64.0)	76 (62.8)	156 (63.4)
> 14 单位	23 (18.4)	24 (19.8)	47 (19.1)
随机化时的总体分层分组, n (%)			
pRBC=0 单位及 LDH=1.5 至< 3×ULN	9 (7.2)	8 (6.6)	17 (6.9)
pRBC=1 至 14 单位及 LDH=1.5 至< 3×ULN	6 (4.8)	6 (5.0)	12 (4.9)
pRBC > 14 单位及 LDH=1.5 至< 3×ULN	3 (2.4)	2 (1.7)	5 (2.0)
pRBC=0 单位和 LDH ≥ 3×ULN	14 (11.2)	13 (10.7)	27 (11.0)
pRBC=1 至 14 单位及 LDH ≥ 3×ULN	73 (58.4)	72 (59.5)	145 (58.9)
pRBC > 14 单位及 LDH ≥ 3×ULN	20 (16.0)	20 (16.5)	40 (16.3)
观察到的总体分层分组, n (%)			
pRBC=0 单位及 LDH=1.5 至< 3×ULN	8 (6.4)	8 (6.6)	16 (6.5)
pRBC=1 至 14 单位及 LDH=1.5 至< 3×ULN	7 (5.6)	6 (5.0)	13 (5.3)
pRBC > 14 单位及 LDH=1.5 至< 3×ULN	3 (2.4)	2 (1.7)	5 (2.0)
pRBC=0 单位和 LDH ≥ 3×ULN	14 (11.2)	13 (10.7)	27 (11.0)
pRBC=1 至 14 单位及 LDH ≥ 3×ULN	73 (58.4)	70 (57.9)	143 (58.1)
pRBC > 14 单位及 LDH ≥ 3×ULN	20 (16.0)	22 (18.2)	42 (17.1)

[0551] 注:基线定义为研究药物首次剂量前的最后一个非缺失值。LDH的ULN为246U/L。缩写:LDH=乳酸脱氢酶;pRBC=压积红细胞;ULN=正常的上限

[0552] 基线疾病特征在2个治疗组中是相似的(表14)。在整个群体中,从PNH诊断到知情同意的平均时间为6.6年(中位数=3.9年)。

[0553] 所有患者均在筛选时通过流式细胞术确定为PNH诊断。平均总PNH RBC克隆大小为38.57%;平均总PNH粒细胞克隆大小为84.74%,平均总PNH单核细胞克隆大小为87.99%。

[0554] 表14:疾病特征(全分析集)

[0555]

变量 **分类**	**ALXN1210** **(N=125)**	**依库珠单抗** **(N=121)**	**总数** **(N=246)**
诊断 PNH 的年龄（岁）			
n	123	118	241
平均值 (SD)	37.9 (14.90)	39.6 (16.65)	38.7 (15.77)
中位数	34.0	36.5	35.0
最小值、最大值	15, 81	13, 82	13, 82
初步 PNH 诊断的方法， n (%)			
流式细胞术	94 (75.2)	96 (79.3)	190 (77.2)
哈姆试验（Ham's test）	10 (8.0)	5 (4.1)	15 (6.1)
蔗糖溶血试验	0 (0.0)	2 (1.7)	2 (0.8)
其他 [a]	21 (16.8)	18 (14.9)	39 (15.9)
从诊断到知情同意的年限			
n	123	118	241
平均值 (SD)	6.7 (8.14)	6.4 (7.54)	6.6 (7.84)
中位数	3.8	3.9	3.9
最小值、最大值	0, 41	0, 34	0, 41
在基线的 PNH 克隆大小 PNH RBC II 型克隆大小 (%)			
n	124	120	244
平均值 (SD)	12.36 (20.539)	13.70 (17.672)	13.02 (19.155)
中位数	4.00	6.15	5.00
最小值、最大值	0.1, 99.5	0.1, 95.3	0.1, 99.5

[0556]

变量 分类	ALXN1210 (N=125)	依库珠单抗 (N=121)	总数 (N=246)
PNH RBC III 型克隆大小 (%)			
n	124	120	244
平均值 (SD)	26.29 (17.246)	25.21 (16.944)	25.76 (17.071)
中位数	26.35	21.20	24.10
最小值，最大值	0.1, 82.0	0.4, 75.6	0.1, 82.0
总的 PNH RBC 克隆大小 (%)			
n	125	121	246
平均值 (SD)	38.40 (23.748)	38.74 (23.194)	38.57 (23.430)
中位数	33.60	34.20	33.75
最小值，最大值	3.0, 99.6	2.2, 98.0	2.2, 99.6
总的 PNH 粒细胞克隆大小 (%)			
n	125	121	246
平均值 (SD)	84.22 (20.956)	85.28 (18.977)	84.74 (19.973)
中位数	93.80	92.40	92.55
最小值，最大值	4.2, 99.9	8.0, 100.0	4.2, 100.0
总的 PNH 单核细胞克隆大小 (%)			
n	125	121	246
平均值 (SD)	86.86 (18.078)	89.15 (15.189)	87.99 (16.725)
中位数	94.00	95.10	94.80
最小值，最大值	8.5, 99.9	17.0, 99.9	8.5, 99.9

[0557] 注:总RBC、粒细胞、单核细胞克隆大小分别＝总的II型和III型RBC、粒细胞、单核细胞克隆大小;基线定义为第一剂量研究药物之前的最后非缺失值。

[0558] [a]“其他”类别包括Coombs试验,Flaer检验,临床体征/症状(即临床数据,表现或诊断),免疫表型,用于诊断的方法的组合,渗透脆性试验,在其他医院的诊断的,及未知的。

[0559] 缩写:max＝最大值;min＝最小值;SD＝标准偏差;PNH＝阵发性夜间性血红蛋白尿;RBC＝红细胞

[0560] 一旦达到方案特定的前一年无输血史的患者注册的20％上限,则关闭0个先前单位的RBC分层的注册。因此,大多数患者(82.5％)在第一剂量研究药物之前的一年中有pRBC输血史,如表15所示。在总群体中,施用平均6.2pRBC/全血输血,在首次剂量前的12个月内输血平均8.8个单位。在两个治疗组之间,输血数量和输血单位数量相似。

[0561] 表15:首次剂量前12个月内的红细胞输血(全分析集)

[0562]

变量 分类	ALXN1210 (N=125)	依库珠单抗 (N=121)	总数 (N=246)
首次剂量前 12 个月内有 pRBC /全血输血的患者的数量, n (%)	103 (82.4)	100 (82.6)	203 (82.5)
首次剂量前 12 个月内的 pRBC /全血输血			
总数	677	572	1249
平均值 (SD)	6.6 (6.04)	5.7 (5.53)	6.2 (5.80)
中位数	4.0	3.0	4.0
最小值，最大值	1, 28	1, 28	1, 28
首次剂量前 12 个月内输血的 pRBC /全血的单位			
总数	925	861	1786
平均值 (SD)	9.0 (7.74)	8.6 (7.90)	8.8 (7.81)
中位数	6.0	6.0	6.0
最小值，最大值	1, 44	1, 32	1, 44

[0563] 缩写:max＝最大值;min＝最小值;pRBC＝压积红细胞;SD＝标准偏差

[0564] 如方案所要求的,所有患者在基线时具有至少1种PNH相关症状。治疗组之间,患者在知情同意之前经历的PNH症状的类型相似,最常见的(>所有患者的20％)为疲劳或虚弱(全身无力),红色或黑色尿液,呼吸急促(呼吸困难),黄疸(皮肤或眼睛发黄),腹痛和与CNS相关的症状,例如头痛,头晕或难以集中精力。

[0565] 在总群体中,98.0％的患者已证明知情同意之前诊断的PNH相关病况,如表16所示。多数患者(84.6％)具有贫血的先前诊断。32.1％的患者患有再生障碍性贫血,12.2％的患者有肾衰竭病史,5.3％的患者患有骨髓增生异常综合症。

[0566] 表16:在知情同意前的任何时间诊断出的PNH相关的病况(全分析集)

[0567]

PNH 相关的病况，n（%）	ALXN1210 (N=125)	依库珠单抗 (N=121)	总数 (N=246)
在知情同意之前患有任何 PNH 疾病的患者	121 (96.8)	120 (99.2)	241 (98.0)
贫血	103 (82.4)	105 (86.8)	208 (84.6)
血尿或血红蛋白尿	81 (64.8)	75 (62.0)	156 (63.4)
再生障碍性贫血	41 (32.8)	38 (31.4)	79 (32.1)
肾衰竭	19 (15.2)	11 (9.1)	30 (12.2)
骨髓增生异常综合症	7 (5.6)	6 (5.0)	13 (5.3)
妊娠并发症	3 (2.4)	4 (3.3)	7 (2.8)
其他 [a]	27 (21.6)	13 (10.7)	40 (16.3)

[0568] 注:可以将患者计入一个以上类别。

[0569] [a]“其他”类别包含了最常报道的病况(n≥2),在“其他”类别中也具有至少1种其他与PNH相关的病况,包括血小板减少症(n=5),慢性肾脏病(n=4),全血细胞减少症(n=3),AST增加(n=2),肾实质疾病(n=2),白细胞减少症/血小板减少症(n=2),胆结石(n=2)以及报道肝脾肿大、髓样和巨核细胞发育不全、溶血性事件、低细胞骨髓、全血细胞减少、骨髓发育不全(marrow hypoplasia)、溶血迹象、慢性溶血、双侧肾实质疾病/低钾血症、疑似再生障碍性贫血、流产、缺血性中风/慢性肾脏病、骨髓增生、血小板减少症/鼻出血、胆红素增加、骨髓再生不全(marrow aplasia)或白细胞减少症/血小板减少症/脾切除术的各1例患者。

[0570] 缩写:PNH=阵发性夜间性血红蛋白尿症

[0571] 所有246例患者都有先前药物使用史。所有患者均应不晚于第1天接受脑膜炎球菌疫苗。除脑膜炎球菌疫苗外,最常报道的(≥10%的)先前药物分组是维生素B12和叶酸(52.8%)、抗血栓剂(29.7%)、全身使用的皮质类固醇(24.8%),用于消化性溃疡和胃食管反流疾病的药物(22.8%),铁制剂(15.4%),β-内酰胺类抗菌药物(青霉素)(15.0%),全身使用的抗组胺药(13.0%),主要血管影响的选择性钙通道阻断剂(11.4%),其他镇痛药和退烧药(11.0%)。

[0572] 总体而言,有95.9%的患者(ALXN1210组为98.4%,依库珠单抗组为93.4%)服用至少了一种伴随药物。最常报道的(≥10%的患者)伴随药物分组是维生素B12和叶酸(54.9%),其他镇痛药和退烧药(38.6%),β-内酰胺类抗生素(青霉素)(38.6%),抗血栓药(31.3%),用于消化性溃疡和胃食管反流疾病的药物(29.3%),喹诺酮类抗菌药物(26.0%),全身使用的抗组胺药(24.8%),全身使用的皮质类固醇(24.4%),消炎和抗风湿产品(21.1%),铁制剂(17.1%),其他β-内酰胺类抗菌药物(13.0%),祛痰药(不包括与止咳药的组合)(11.4%),主要血管事件的选择性钙通道阻断剂(12.6%)和免疫抑制剂(10.2%)。在研究过程中,共有30.9%的患者经受了非药物医学程序。

[0573] 2.主要/次要终点和疾病相关参数

[0574] 如图4所示,非常显然地达到并超过了输血避免(TA)和LDH正常化(LDH-N)两个共

同主要功效终点。图4中的红色三角形表示FDA要求的非劣效性界值。对于TA和LDH-N终点两者,基本上超过了20%的非劣效性界值。事实上,TA终点不仅达到了20%的界值,还达到了5%的界值。同样,LDH-N超出了20%的界值,并进一步达到了相当于10%的界值。见图4。

[0575] LDH百分比变化(LDH-PCHG),FACIT疲劳评分的变化,突破性溶血(BTH)和血红蛋白稳定化(HGB-S)的这些关键次要终点也是阳性的、且相对依库珠单抗偏好ALXN1210。见图5。此外,不但所有次要终点偏好ALXN1210,而且他们基本上超过图中红色三角形所示的非劣性界值。见图5。

[0576] 关键主要和次要终点在表6中列出。同时展示的是,相对于依库珠单抗,每个终点的治疗功效偏好ALXN1210。例如,第一行显示相对于依库珠单抗,ALXN120的输血避免的治疗功效为6.8%,远大于-20%所要求的非劣效性界值,得到非劣效的发现。同样,所有主要和次要终点均得出相同结论:ALXN1210不劣于依库珠单抗。换句话说,发现ALXN1210优于依库珠单抗,但样本容量不足以达到优异的统计学结论。见图6。

[0577] 来自这项研究的功效数据经过了多种不同的敏感性分析。结果示于图7。例如,1210的治疗效果(点估计)比依库珠单抗好6.8%,95%的置信区间(CI)为-4.7%至18.1%。-4.7%的数字基本上优于预定义的非劣效性界值-20%。该表显示了多种敏感性分析,所有这些都支持对主要分析的可靠发现。值得注意的是,这种一致性对于这种类型的临床试验是不寻常的,并支持该研究以很高质量进行的观点。

[0578] 按患者群体的亚组分析LDH-N主要终点的功效结果,如图8所示。LDH-N(乳酸脱氢酶正常化)是指从第29天到第183天,LDH的水平小于或等于1xULN。LDH-N的亚组分析显示多数证据偏好ALXN1210。灰线是95%的置信区间,蓝色方块是点估计值。基于广义估计方程(GEE)法进行估计。该模型包括以下术语:治疗组、输血史和基线LDH水平。估计值在1的右侧偏好ALXN1210,估值在左侧偏好依库珠单抗。所有点的估计值都在预定义的非劣效性界值(红色三角形)(-20%)的右边。只有3个终点例外地偏好依库珠单抗,而其中有2个终点的样本量较小。总之,相对于依库珠单抗,大多数亚组明显偏好ALXN1210。参见图8。

[0579] 如图9所示,患者群体中,LDH平均值在约第22天至第24天时正常化为正常上限(1XULN LDH),并在整个研究过程中保持在该水平。图9中的虚线显示了LDH或1X ULN LDH的正常上限值。图表下方的方框显示贡献给当天的平均值的各组中的患者人数。总之,很明显,ALXN1210的患者的LDH的平均值保持低于1.5X ULN的临界水平。见图9。

[0580] 对于ALXN1210和依库珠单抗治疗组,达到LDH正常化的时间示于图10。ALXN1210的患者比依库珠单抗的患者早约5天达到正常化。见图10。ALXN120患者的平均值在第24天达到了正常化,而使用依库珠单抗治疗的患者在第29天达到了正常化。图表下方的有数字的方框显示了当天用于计算平均值的每组患者的数量。参见图10。

[0581] 在研究过程中的多个时间点实现LDH正常化的患者的百分比示于图11。通常,在整个研究中,超过50%的ALXN1210患者处在正常范围内,而不到50%的依库珠单抗治疗的患者在研究过程中保持在正常范围内并直到第183天。见图11。

[0582] 此外,在基线时,ALXN1210组的平均EORTC QLQ-C30总体健康状况子量表评分为56.13,依库珠单抗组为57.51。在EORTC QLQ-C30,总体健康状况,身体机能和EORTC疲劳的3个子量表中,将≥10分的改善视为表示临床上有意义的改善(King,1996;Osoba,1998)。与依库珠单抗组相比,ALXN1210组中更高百分比的患者在第29天和整个主要评价期间

(Primary Evaluation Period)具有EORTC QLQ-C30,总体健康状况,身体功能和疲劳子量表评分的至少10分的改善,如图12、13和14所示。

[0583] 3.安全性

[0584] 在ALXN1210和依库珠单抗治疗的患者之间没有观察到不良事件(AE)或严重不良事件(SAE)的显著安全性差异。见图15和图16。此外,在主要评价期间,没有观察到脑膜炎球菌感染、因AE导致的中止、及死亡。参见图17和18。最常见的AE是头痛,为35%。参见图16。

[0585] 报道一次或多次MAVE的病史占所有患者的17.1%,如表17所示。

[0586] 表17:重大不良血管事件病史(全分析集)

[0587]

MAVE 类别	ALXN1210 (N=125)	依库珠单抗 (N=121)	总数 (N=246)

[0588]

MAVE 类别	ALXN1210 (N=125)	依库珠单抗 (N=121)	总数 (N=246)
有 MAVE 病史的患者	17 (13.6)	25 (20.7)	42 (17.1)
血栓性静脉炎/深静脉血栓形成	4 (3.2)	8 (6.6)	12 (4.9)
肝/门静脉血栓形成（Budd-Chiari 综合征）	4 (3.2)	4 (3.3)	8 (3.3)
脑动脉阻塞/脑血管意外	4 (3.2)	2 (1.7)	6 (2.4)
肠系膜/内脏静脉血栓形成或梗死	3 (2.4)	2 (1.7)	5 (2.0)
脑静脉阻塞	1 (0.8)	3 (2.5)	4 (1.6)
肺栓塞	0	4 (3.3)	4 (1.6)
真皮血栓形成	2 (1.6)	1 (0.8)	3 (1.2)
心肌梗死	0	3 (2.5)	3 (1.2)
急性周围血管阻塞	1 (0.8)	1 (0.8)	2 (0.8)
肠系膜/内脏动脉血栓形成或梗死	0	2 (1.7)	2 (0.8)
短暂性脑缺血发作	1 (0.8)	1 (0.8)	2 (0.8)
截肢（非创伤性；非糖尿病性）	0	0	0
坏疽（非创伤性；非糖尿病性）	0	0	0
肾动脉血栓形成	0	0	0
肾静脉血栓形成	0	0	0
不稳定型心绞痛	0	0	0
其他	0	2 (1.7)	2 (0.8)

[0589] 注:可以将患者计入一个以上类别。

[0590] 缩写:MAVE＝主要不良血管事件

[0591] 观察到ALXN1210和依库珠单抗各自的一例抗药抗体(ADA)的治疗紧急案例。这些明显的瞬时ADA均未产生中和抗体,并且对PK、PD、功效或安全性无影响。图15是III期

ALXN1210-PNH-301临床试验中的关键安全性结果的制表。

[0592] 如图19所示,对于该临床试验,药物依从性接近完美。如图19所示,依库珠单抗组中仅有单发的药物不依从。

[0593] 4.药代动力学结果

[0594] 各治疗组的平均(±SD)ALXN1210和依库珠单抗血清浓度与时间的概况(线性标度)示于图20中。各个治疗组的平均(±SD)ALXN1210和依库珠单抗血清浓度与时间的概况(半对数标度)示于21。

[0595] 表18和表19分别汇总了第一(诱导)剂和最后一(维持)剂的ALXN1210的药代动力学参数。所有患者第一剂量后的ALXN1210的几何平均值(几何CV%)$C_{最大值}$和$C_{波谷值}$分别为753.7(22.45)和376.44(26.17)μg/mL。之后最后一剂ALXN1210,所有患者的几何平均值(%CV)$C_{最大值}$和$C_{波谷值}$分别为1350.5(20.8)和446.1(36.2)μg/mL。

[0596] 表18:第一(负荷)剂ALXN1210后的ALXN1210药代动力学参数($C_{最大值}$和$C_{最小值}$)(药代动力学分析集)

[0597]

参数	统计	所有患者 (N=125)	≥ 40 至< 60 kg (N=41)	≥ 60 至< 100 kg (N=79)	≥ 100 kg (N=5)
C 最大值 (μg/mL)	平均值	771.4	846.7	740.3	645.0
	SD	165.89	174.34	146.62	181.25
	CV%	21.51	20.59	19.80	28.10
	中位数	761.0	846.0	736.0	656.0
	最小值	403	470	414	403
	最大值	1310	1160	1310	905
	几何平均数	753.7	828.6	726.2	623.9
	几何 CV%	22.45	21.60	20.99	29.96
C 波谷值 (μg/mL)	平均值	391.21	424.15	377.8	333.6
	SD	136.774	116.191	146.30	93.26
	CV%	34.96	27.39	38.73	27.96
	中位数	358.00	412.00	351.0	308.0
	最小值	199.0	199.0	257	252
	最大值	1500.0	775.0	1500	482
	几何平均数	376.44	409.51	363.8	324.2
	几何 CV%	26.17	27.30	24.56	26.71

[0598] 缩写:$C_{最大值}$=最大血清浓度;$C_{波谷值}$=波谷血清浓度;CV=变异系数;SD=标准偏差

[0599] 表19:ALXN1210的最终维持剂量后的ALXN1210药代动力学参数($C_{最大值}$和$C_{波谷值}$)(药代动力学分析集)

[0600]

参数	统计	所有患者 (N=124)	≥ 40 至< 60 kg (N=41)	≥ 60 至< 100 kg (N=77)	≥ 100 kg (N=6)
$C_{最大值}$ (μg/mL)	平均值	1378.5	1528.8	1292.9	1450.0
	SD	275.94	279.47	242.83	219.00
	CV%	20.02	18.28	18.78	15.10
	中位数	1365.0	1520.0	1280.0	1365.0
	最小值	780	909	780	1260
	最大值	2100	2100	1790	1790
	几何平均数	1350.5	1502.8	1269.6	1436.9
	几何 CV%	20.80	19.17	19.63	14.63
$C_{波谷值}$ (μg/mL)	平均值	472.7	548.3	438.8	391.8
	SD	157.94	167.99	139.25	143.75
	CV%	33.41	30.64	31.74	36.69
	中位数	463.5	538.0	433.0	353.5
	最小值	135	257	135	250
	最大值	1000	1000	790	579
	几何平均数	446.1	524.0	415.5	370.8
	几何 CV%	36.22	31.47	35.61	37.44

[0601] 缩写:$C_{最大值}$=最高血清浓度;$C_{波谷值}$=波谷血清浓度;CV=变异系数;SD=标准偏差

[0602] 仅测量了ALXN1210组的非房室PK参数。表20显示了ALXN1210最后维持剂量后的结果。对于所有基于体重的维持剂量,多次剂量施用后达到ALXN1210 PK稳态(表21)。表20:最后ALXN1210维持剂量后的ALXN1210非房室分析药代动力学参数的汇总(药代动力学分析集)

[0603]

	所有患者 (N=124)	≥ 40 至< 60 kg (N=41)	≥ 60 至< 100 kg (N=77)	≥ 100 kg (N=6)

[0604]

PK 参数 (单位)	平均值 ± SD (%CV)	平均值 ± SD (%CV)	平均值 ± SD (%CV)	平均值 ± SD (%CV)
$t_{最大值}$ (h)[a]	2.5 (2.0, 335.8)	2.75 (2.4, 309.1)	2.3 (2.0, 335.8)	2.6 (2.3, 2.9)
$C_{最大值}$ (μg/mL)	1378.5 ± 275.9 (20.0)	1528.8 ± 279.5 (18.3)	1292.9 ± 242.8 (18.8)	1450.0 ± 219.0 (15.1)
$C_{波谷值}$ (μg/mL)	472.7 ± 157.9 (33.4)	548.3 ± 168.0 (30.6)	438.8 ± 139.25 (31.7)	391.8 ± 143.75 (36.7)
AUC_τ (h·μg/mL)	1007169.4 ± 237539.3 (23.6)	1148146.3 ± 235621.5 (20.5)	939779.2 ± 205402.5 (21.9)	908666.7 ± 240977.7 (26.5)
CL (mL/h)	2.0 ± 0.8 (41.6)	1.5 ± 0.5 (34.3)	2.2 ± 0.9 (38.9)	2.5 ± 0.9 (36.6)
V_z (mL)	2989.4 ± 715.0 (23.9)	2494.8 ± 568.0 (22.8)	3194.7 ± 646.0 (20.2)	3653.3 ± 691.1 (18.9)

[0605] 注:因持续的治疗性维持剂量,无法可靠地估计平均半衰期。

[0606] [a] $t_{最大值}$值以中位数(最小,最大)表示。

[0607] 缩写:AUC_τ=给药间隔内血清浓度与时间曲线下的面积;$C_{最大值}$=最大观察到的血清浓度;$C_{波谷值}$=给药间隔结束时的浓度;CL=总清除率;CV=变异系数;SD=标准偏差;$t_{最大值}$=最大观察到的血清浓度的时间;V_z=稳态分布容量

[0608] 表21:ALXN1210药代动力学稳态到达的评估(药代动力学分析集)

[0609]

稳态到达	维持剂量 mg (体重组)	斜率	下限 95%CI	上限 95%CI	是否达到稳态?
第 15, 71, 127, 183 天	3000 (≥ 40 to < 60 kg)	0.00007432	-0.00010259	0.00025123	是
第 15, 71, 127, 183 天	3300 (≥ 60 to < 100 kg)	0.00000884	-0.00008491	0.00010259	是
第 15, 71, 127, 183 天	3600 (≥ 100 kg)	0.00001494	-0.00026602	0.00029591	是
第 15, 71, 127, 183 天	所有患者	0.00001751	-0.00007316	0.00010817	是

[0610] 缩写:CI=置信区间

[0611] 5.药代动力学结果

[0612] 在整个完整8周剂量间隔内,用ALXN1210治疗导致立即,完全和持续的补体C5抑制。见图19。基于每8周给药的体重导致最大稳态和波谷暴露量,如图19所示。

[0613] 表22汇总了使用ALXN1210(q8w基于体重的剂量)或依库珠单抗(900mg q2w)治疗后的血清游离C5浓度自基线的平均百分比变化。排除了一些游离C5样品,因为认为他们在

生物学上不可信。由于PK与游离C5的样品均自同一次采血中收集,因此用配对的PK数据证实了这些排除。这些排除情况如下:ALXN1210组:3名患者(2.4%),输注结束时的第1天游离C5样品具有与治疗前的值相似的值;依库珠单抗组:3名患者(2.5%),第1天游离C5样品低于治疗前限定的量化(BLQ);5名患者(4.1%),EOI时的第1天游离C5样品具有与治疗前相似的值。

[0614] 在ALXN1210组中,最早在首次输注结束时以及随后的所有波谷的平均血清游离C5浓度<0.5μg/mL。该阈值与依库珠单抗组中的不一致。此外,更多的个体游离C5值大于0.5μg/mL的目标游离C5阈值在依库珠单抗组中比在ALXN1210组中更明显。游离C5对照的失衡似乎可以解释在治疗组之间的突破性溶血事件中注意到的差异(ALXN1210:n=5,依库珠单抗:n=15)。

[0615] 表22:随时间的平均血清游离C5浓度和血清游离C5浓度>0.05μg/mL的患者的数量(百分比)(全分析集)

[0616]

	ALXN1210			依库珠单抗		
访视[a]	n	平均血清游离C5浓度,μg/mL	n(%)的患者血清游离C5浓度>0.5μg/mL	n	平均血清游离C5浓度,μg/mL	n(%)的患者血清游离C5浓度>0.5μg/mL
第1天	122	0.01	0	114	0.01	10 (8.62)
第8天	120	0.04	0	116	3.60	1 (0.85)
第15天	125	0.05	0	117	0.28	0
第22天	124	0.03	0	117	0.05	0
第29天	125	0.03	0	116	0.05	0
第43天	125	0.04	0	116	0.05	1 (0.87)
第57天	124	0.05	0	115	0.26	2 (1.74)

[0617]

访视[a]	ALXN1210 n	ALXN1210 平均血清游离C5浓度，μg/mL	ALXN1210 n（%）的患者血清游离C5浓度> 0.5 μg / mL	依库珠单抗 n	依库珠单抗 平均血清游离C5浓度，μg/mL	依库珠单抗 n（%）的患者血清游离C5浓度> 0.5 μg / mL
第71天	125	0.06	0	115	0.76	1 (0.88)
第85天	124	0.03	0	114	0.18	3 (2.61)
第99天	124	0.04	0	115	0.70	2 (1.74)
第113天	124	0.05	0	115	0.22	2 (1.72)
第127天	124	0.06	0	116	0.29	1 (0.86)
第141天	125	0.04	0	116	0.15	4 (3.45)
第155天	125	0.05	0	116	0.53	4 (3.48)
第169天	123	0.06	0	115	0.94	5 (4.31)
第183天	125	0.07	0	116	3.00	10 (8.62)

[0618] 第一次输注ALXN1210结束时,平均游离C5水平被抑制大于99%,并且在研究治疗期间仍被抑制大于99%。相反,在依库珠单抗组中在所有时间,游离C5并没有始终被抑制超过99%(见图22)。

[0619] ALXN1210和依库珠单抗组的总C5水平相似。图23显示了总血清C5浓度自基线的平均(±95%CI)百分比变化相对时间的概况。血清总C5的变化速率和变化幅度在治疗之间相似。基线定义为第一剂量研究药物之前的最后非缺失评估值。ˆ表示第1天的数据来自输注结束时,而在第8、22、29、43、57、85、99、113、141、155和169天,该数据对于ALXN1210组来自任何时间以及对于依库珠单抗组来自给药前;对于两个治疗组,在第15、71和127天的数据来自给药前;对于两个治疗组,在第183天的数据来自随机治疗期结束。

[0620] 实施例3:在补体抑制剂无经验的非典型溶血性尿毒症综合征(aHUS)的成年患者的ALXN1210的三期、单臂、多中心研究

[0621] 在补体抑制剂治疗无经验的非典型溶血性尿毒症综合征(aHUS)的成人和青少年患者中进行了ALXN1210(ALXN1210 aHUS 311)的单臂研究。

[0622] aHUS是一种血栓性微血管病(TMA),通常由编码参与补体旁路(APC)的蛋白质的基因突变或针对APC调节蛋白的自身抗体引起(Noris等,Clin.J.Am.Soc.Nephrol.2010;5:1844-59)。患有aHUS的患者处于由内皮损害引起疾病的威胁生命的临床表现的风险,包括

血小板减少症、血管内溶血、急性肾衰竭和肾外组织损伤。重要的是,大约20%的患者经历疾病的肾脏以外的表现,包括中枢神经系统、心脏、GI、肢体远端,严重的全身器官受累(Loirat等人,Orphanet J.Rare Dis.2011;6:60和Brodsky,Blood.2015;126:2459-65)。在可以得到依库珠单抗之前,aHUS患者在疾病死亡率在疾病的急性进展期期间高达15%(Noris等,Clin.J.Am.Soc.Nephrol.2010;5:1844-59和Sellier-Leclerc,J.Am.Soc.Nephrol.2007;18:2392-2400)。多达50%的患者通常在疾病发作的一年内进展为终末期肾脏疾病(ESKD),需要透析或肾脏移植以支持生命。慢性不受控制的终末补体激活,特别是补体成分5(C5)的激活和补体活动的失调,是aHUS发病机理和该疾病的毁灭性表现的核心。作为结果,C5的靶向阻断代表了治疗的重要治疗机制,选择性抑制生成C5a和C5b9。

[0623] 1.目的

[0624] 本研究的主要目的是评估ALXN1210在补体抑制剂治疗无经验的患有aHUS的青少年和成年患者中对抑制补体介导的以血小板减少、溶血和肾功能损害为特征的TMA的功效。

[0625] 该研究的次要目的是(1)在该患者群体中表征ALXN1210的安全性和耐受性,(2)通过其他测量(例如,透析需求状况,完全TMA反应的时间,随时间的完全TMA反应状态,估算的肾小球滤过率(eGFR)的观察值及自基线的改变,慢性肾脏疾病(CKD)阶段(在选择的目标日期进行评估,并与基线相比分类为改善、稳定(无变化)或恶化),血液学参数(血小板,LDH,血红蛋白)的观察值和自基线的变化,血红蛋白自基线的增加≥20g/L(持续相隔至少4周获得的连续2次测量),生存质量自基线的变化(QoL)(通过EuroQol 5维度3级水平(EQ-5D-3L;所有患者)测量的,慢性疾病治疗功能评估(FACIT)疲劳量表第4版(患者<18岁),和儿科FACIT疲劳量表(患者<18岁)的问卷)评价ALXN1210的功效。(3)通过血清ALXN1210浓度随时间的变化和游离C5浓度随时间的变化表征ALXN1210的PK/药效学(PD),和(4)评价ALXN1210的长期安全性和功效。

[0626] 2.终点

[0627] 本研究的主要功效终点是在26周的初始评价期内的完全TMA反应,由血液学参数(血小板计数和LDH)的正常化和血清肌酸酐自基线的改善≥25%来证明,并通过相隔至少4周获得的连续两次测量证实。

[0628] 该研究的次要功效终点如下:

[0629] A.透析需要的状态;

[0630] B.完全TMA反应的时间;

[0631] C.随时间的完全TMA反应状态;

[0632] D.eGFR的观察值和自基线的变化;

[0633] E.CKD阶段,由研究者在选择的目标日期进行评价,相较于基线分为改善,稳定(无变化)或恶化;

[0634] F.血液学参数(血小板,LDH,血红蛋白)的观察值及自基线的变化;

[0635] G.血红蛋白从基线的增加≥20g/L,持续相隔至少4周获得的至少两次连续测量;

[0636] H.通过EQ-5D-3L(所有患者),FACIT疲劳量表第4版(患者≥18岁)和小儿FACIT疲劳量表(患者≤18岁)问卷测量的QoL自基线的变化。

[0637] 这项研究的药代动力学(PK)和药效学(PD)终点是血清ALXN1210浓度随时间的变

化以及游离C5浓度随时间的变化。

[0638] 通过体格检查、生命体征、心电图(ECG)、实验室评估以及AE和SAE的发生率评价ALXN1210的安全性和耐受性。还评估了产生抗药抗体(ADA)的患者比例。

[0639] PD作用的探索性生物标志物包括但不限于补体调节异常(例如Ba因子)、血管炎症(例如,可溶性肿瘤坏死因子受体1[sTNFR1])、内皮细胞活化/损伤(例如,可溶性血管粘附分子1[sVCAM1],血栓调节蛋白)、凝血(例如,D-二聚体)和肾损伤(例如,胱抑素C(cystatin C))的标志物水平自基线的改变。其他评估可包括尿液中的ALXN1210排泄、鸡红细胞(cRBC)溶血、总C5、抗补体蛋白的自身抗体(例如抗因子H)和APC活性(例如改良哈姆试验,补体沉积测定)的测量。

[0640] 可进行探索性遗传学研究已知与aHUS相关的基因中的遗传变体,以及鉴定与aHUS、补体失调或ALXN1210的代谢或功效相关的新的遗传变体。患者可以不参加提供用于探索性遗传学的样品,但仍可以参加研究。

[0641] 3.研究设计的汇总

[0642] ALXN1210-aHUS-311研究是一项3期、开放标签、单臂、多中心研究,评价通过静脉内(IV)输注向具有aHUS的青少年(12至<18岁)和成人(≥18岁)患者施用ALXN1210的安全性和功效。该研究注册了约55名患者接受ALXN1210。图24阐明研究设计。所有患者对补体抑制剂治疗无经验,包括至少6名至多达10名青少年(筛选时12至<18岁)患者和至少10至名多达25名先前肾脏移植的患者。

[0643] 该研究由长达7天的筛选期,26周的初始评价期和长达2年的延长期组成。剂量基于患者最后记录的研究访视体重(表27)。患者在第1天通过IV接受负荷剂量的ALXN1210(体重≥40至<60kg的患者为2400mg,体重≥60至<100kg的患者为2700mg,体重≥100kg的患者为3000mg),然后在第15天通过IV接受和此后每8周(q8w)一次通过IV接受维持剂量的ALXN1210(体重≥40至<60kg的患者为3000mg,体重≥60至<100kg的患者为3300mg,体重≥100kg的患者为3600mg),总共治疗26周。在初始评价期之后,患者进入延长期并接受ALXN1210直到产品被注册或批准(根据国家特定法规)或长达2年(以先到者为准)。试验结束定义为最后一位患者的最后一次访视。

[0644] 本3期、开放标签、单臂研究评价了ALXN1210治疗的安全性和功效。尽管未计划进行此研究的正式比较分析,但根据在使用依库珠单抗治疗的患者的历史对照组中观察到的结果的上下文中评价了ALXN1210治疗的患者的结果。历史对照组由在C08-002A/B,C10-003和C10-004前瞻性注册研究中使用依库珠单抗治疗的aHUS患者组成,其研究设计和可能影响效果大小的感兴趣的实施特征与当前研究相似。此外,对照组被限制在≥12岁且在依库珠单抗治疗之前使用PE/PI治疗4周或更少的患者,以进一步对齐当前研究的资格标准。

[0645] 表23显示了筛选评估时间表和初始评价期(Initial Evaluation Period)。表24显示了延长期的评估时间表。在指定访视之外的其他(计划外的)访视是在研究者的判断下许可的。程序、检验和评估在研究者的判断下进行。在计划外的访视进行的任何检验,程序或评估都记录在电子病例报告表(eCRF)中。当地实验室或中心试验室分析用于计划外的访视检验。但是,如果要使用当地实验室检验,则在计划外的访视收集一式两份的样品以进行中心实验室测试。

[0646] 表23:研究访视和评估的时间表:到初始评价期结束的筛选

[0647]

时期	筛选	初始评价期

[0648]

研究日	–7至–1	1	8	15	22	29	43	57	71	85	99	113	127	141	155	169	183[v]/ET
窗口（天）	N/A		±2	±3	±3	±3	±3	±3	±3	±3	±5	±5	±5	±5	±5	±5	±2
知情同意	X																
确认或施用脑膜炎球菌疫苗接种[a]	X																
病史和人口统计学	X																
ADAMTS13	X																
HIV 筛选[b]	X																
肺炎链球菌 HUS 检验	X																
ST-HUS 筛选[c]	X																
身高	X																
体重	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X
妊娠检验[d]	X	X		X					X				X				X
FACIT-疲劳值问卷/儿科 FACIT-疲劳值问卷[e,f]		X	X			X			X				X				X
EQ-5D-3L 问卷[f]		X	X			X			X				X				X
患者报道的 aHUS 症状问卷[f]		X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X
资源利用患		X				X			X				X				X

[0649]

时期	筛选	初始评价期															
研究日	–7至–1	1	8	15	22	29	43	57	71	85	99	113	127	141	155	169	183[v]/ET
窗口（天）	N/A		±2	±3	±3	±3	±3	±3	±3	±3	±5	±5	±5	±5	±5	±5	±2
者问卷[f]																	
体格检查	X																X
简短的体格检查[g]		X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	
aHUS 的肾外体征或症状的评估	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X
生命体征[h]	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X
安全性 12 导联 ECG[i]	X							X									X
化学[j]	X[u]	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X
LDH 同工酶[k]	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X
血液学，含游离血红蛋白及凝血[l]	X[u]	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X
尿分析和尿液化学	X	X		X		X		X		X		X		X			X
PK/PD 采样[m]		X[m]		X[m]		X[m]	X[m]	X[m]	X[m]	X[m]	X[m]	X[m]	X[m]	X[m]	X[m]	X[m]	X[m]
尿液样品[n]		X		X		X			X								
探索性 APC 活性[o]		X		X			X		X		X		X		X		X
探索性生物		X		X					X				X				X

[0650]

时期	筛选	初始评价期															
研究日	–7至–1	1	8	15	22	29	43	57	71	85	99	113	127	141	155	169	183[v]/ET
窗口（天）	N/A		±2	±3	±3	±3	±3	±3	±3	±3	±5	±5	±5	±5	±5	±5	±2
标志物[p]																	
探索性遗传样品[q]		X															
免疫原性（ADA）[r]		X							X				X				X
审核健康卡		X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X
伴随药物[s]		←持续监测→															
记录血浆置换		←持续监测→															
不良事件		←持续监测→															
ALXN1210施用[t]		X		X					X				X				

[0651] 缩写:ADA＝抗药抗体;ADAMTS13＝一种具有血小板反应蛋白1型基序的解整合素和金属蛋白酶,成员13;aHUS＝非典型溶血性尿毒症综合征;APC＝旁路补体途径;ECG＝心电图;EQ-5D-3L＝EuroQol 5维3级水平;ET＝提前终止;FACIT＝慢性病治疗功能评估;HUS＝溶血性尿毒症综合征;LDH＝乳酸脱氢酶;N/A＝不适用;PD＝药效学;PK＝药代动力学;QoL＝生活质量;ST-HUS＝志贺氏毒素相关溶血性尿毒症综合征

[0652] [a]在开始研究药物之前或之时的三年内,所有患者均接种了针对脑膜炎球菌感染疫苗。在接受脑膜炎球菌疫苗后少于2周开始研究药物治疗的患者在接种疫苗后2周之前使用适当的预防性抗生素治疗。在开始ALXN1210治疗之前未接种疫苗的患者在脑膜炎球菌疫苗接种之前和之后至少两周接受预防性抗生素治疗。

[0653] [b] 1型人免疫缺陷病毒和2型人类免疫缺陷病毒筛选。

[0654] [c]粪便样品用于志贺氏毒素酶免疫测试。

[0655] [d]仅限有生育能力的女性患者。在筛选和第183天进行血清妊娠检验;在所有其他要求的时间点进行的尿液妊娠检验。可能性研究访视中,向有生育能力的女性患者施用研究药物之前,要求阴性尿液检验结果。

[0656] [e]使用FACIT疲劳量表第4版筛选≥18岁的患者。在筛选时,儿科FACIT疲劳量表用于年龄<18岁的患者。

[0657] [f]在给药日,在给药前进行患者报道的评估。

[0658] [g]简短的体格检查由基于研究者(或指定人员)的判断和患者症状的身体系统相关的检查组成。必须检查至少一个身体系统以进行简短的检查。

[0659] [h]病人休息至少5分钟后进行生命体征测量,包括收缩压和舒张压BP(毫米汞柱[mmHg]),脉搏血氧定量法,心率(搏动/分钟),呼吸频率(呼吸/分钟),以及口腔或鼓膜温度

(摄氏度[℃]或华氏度[℉])。在给药时,给药前获取生命体征。

[0660] [i]在筛选、第57天和第183天给药前收集单一12导联心电图。在收集ECG之前,患者仰卧约5至10分钟,并且在收集ECG期间应保持仰卧但清醒。

[0661] [j]在给药日给药前收集临床安全性实验室测量值。由化学评估测定合格的LDH。仅在筛选期间测量促卵泡激素水平,以确认绝经后状态。

[0662] [k]在ALXN1210给药前的任何/全部时间点仅在选择的地点收集用于LDH同工酶检验的血清样品,这取决于样品检验可用性。

[0663] [l]安全性以及主要和次要终点的评估。

[0664] [m]在第1、15、71和127天给药前(输注开始前0.5小时之内)和输注结束(EOI)之后(EOI之后0.5小时之内);在第29、43、57、85、99、113、141、155和169天的任何时间,以及第183天给药前(注意,在第183天,作为延长期的一部分,收集用于PK/PD额外的样品)收集用于PK/PD分析的血清样品。输注结束时的样品是从患者对侧的未输注的手臂中抽取的。所有收集时间都记录在eCRF中。

[0665] [n]在第1、15和71天输注结束(EOI后0.5小时内)以及第29天的任何时间收集用于药物测量的尿液样品.

[0666] [o]收集血清样品是在给药日的给药前以及一天的任何时间不给药的日子。所有收集时间都记录在eCRF中。

[0667] [p]在基线和刚好在ALXN1210给药前的治疗后时间点收集用于探索性生物标志物分析的血清、血浆和尿液的收集物。

[0668] [q]在研究期间的任何时间可收集来自同意进行基因检验的患者的单次全血收集物。[r] ADA血清样品在第1、71和127天给药前进行收集。第183天收集发生在延长期的第一剂量之前。所有收集时间都记录在eCRF中。如果检验结果为阳性,则每3个月重复检验,直到基于测量的效价和安全性评估,结果变为阴性或稳定为止。

[0669] [s]必须在所有研究访视时收集伴随药物,并对照禁止药物清单进行检查。

[0670] [t] ALXN1210的剂量基于患者最后记录的研究访视体重。

[0671] [u]筛选时可以使用当地实验室或中心实验室分析以确定资格。但是,如果使用当地实验室检验,则在该访视时收集LDH、血小板计数、血红蛋白和血清肌酸酐的一式两份样品用于中心实验室检测。

[0672] [v]在第183天给药之前进行主要功效终点评估。第183天的给药是延长期的开始。

[0673] 表24:研究访视及评估的时间表:延长期

[0674]

时期	延长期													
研究日	183[l]	239	295	351	407	463	519	575	631	687	743	799	855	911/ET/EOS
窗口（天）	±2	±7	±7	±7	±7	±7	±7	±7	±7	±7	±7	±7	±7	±7
体重		X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X
妊娠检验[a]		X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X
FACIT-疲劳问卷/儿科FACIT-疲劳问卷[b,c]				X				X			X			X
EQ-5D-3L问卷[c]				X				X			X			X
患者报道的aHUS症状问卷[c]		X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X
资源利用患者问卷[c]		X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X
体格检查														X

[0675]

时期	延长期													
研究日	183[l]	239	295	351	407	463	519	575	631	687	743	799	855	911/ET/EOS
窗口（天）	±2	±7	±7	±7	±7	±7	±7	±7	±7	±7	±7	±7	±7	±7
简短的体格检查[d]		X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	
aHUS 的肾外体征或症状评估		X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X
生命体征[e]		X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X
安全性 12 导联 ECG[f]														X
化学		X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X
血液学与凝血[g]		X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X
尿分析和尿液化学		X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X
PK/PD 采样[h]	X[h]			X[h]				X[h]			X[h]			X[h]
探索性生物标志物[i]		X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X
免疫原性（ADA）[j]				X[j]				X[j]			X[j]			X[j]
审核健康卡		X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X
伴随药物[k]	←持续监测→													
记录血浆置换	←持续监测→													
不良事件	←持续监测→													
ALXN1210 施用[l]	X[l]	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	

[0676] 缩写:ADA＝抗药抗体;aHUS＝非典型溶血性尿毒症综合征;

[0677] ECG＝心电图;EOS＝研究结束;EQ-5D＝EuroQol五维;ET＝提前终止;FACIT＝慢性病治疗功能评估;PD＝药效动力学;PK＝药代动力学;QoL＝生活质量

[0678] [a]仅限有生育能力的女性患者。仅在ET进行的血清妊娠检测;在所有其他要求的时

间点进行的尿液妊娠检验。在指定的研究访视中,向有生育能力的女性患者施用ALXN1210之前,要求阴性尿液检验结果。

[0679] [b]使用FACIT疲劳量表第4版筛选≥18岁的患者。在筛选时,儿科FACIT疲劳量表用于筛选年龄<18岁的患者。

[0680] [c]在给药日,在给药前进行患者报道的评估。

[0681] [d]简短的体格检查由基于研究者的判断及患者症状的与身体系统相关的检查组成。

[0682] [e]病人休息至少5分钟后进行生命体征测量,包括收缩压和舒张压BP(毫米汞柱[mmHg]),脉搏血氧定量法,心率(搏动/分钟),呼吸频率(呼吸/分钟),以及口腔或鼓膜温度(摄氏度[℃]或华氏度[℉])。在给药时,给药前获取生命体征。

[0683] [f]在第911天或ET时收集单一12导联ECG。在收集ECG之前,患者必须仰卧约5至10分钟,并且在ECG收集期间保持仰卧但需清醒。

[0684] [g]安全性以及主要和次要终点的评估。

[0685] [h]在第351、575和743天给药前(开始输注前0.5小时内)及EOI时(在EOI之后0.5小时内);第183天在EOI(在EOI之后0.5小时内)时;及第911天或ET时的任意时间收集用于PK/PD分析的血清样品。输注结束时的样品是从患者对侧未输注的手臂中抽取的。所有收集时间都记录在eCRF中。

[0686] [i]在ALXN1210给药之前的指定时间点;及第911天或ET的任意时间收集用于探索性生物标志物分析的血清、血浆和尿液。所有收集时间都记录在eCRF中。

[0687] [j]在第351、575和743天收集给药前的血清样品。在第911天或ET日的任何时间也收集血清样品。所有收集时间都记录在eCRF中。如果检验的结果为阳性,则基于测量的效价和安全性评估,每3个月重复检测,直到结果变为阴性或稳定为止。

[0688] [k]在所有研究访视时收集伴随药物,并对照禁止药物清单进行检查。

[0689] [l]延长期开始于第183天给药开始。ALXN1210的剂量基于患者最后记录的研究访视体重。

[0690] 4.受试群体

[0691] 在全球约200个研究地点注册了总共约55名证明aHUS的患者,并将其分配接受ALXN1210的治疗。该研究注册了至少6至多达10名青春期(筛选时12至<18岁)的患者以及至少10至多达25名先前肾脏移植的患者。

[0692] 不符合参加本研究的标准(筛选失败)的个体可以经重新筛选。可以重新筛选患者最多2次。不允许事先批准的方案偏离招募和注册标准,也称为方案弃权或免除。

[0693] 如果患者符合所有以下标准且不符合任一排除标准,则有资格在研究中注册:

[0694] ≥12岁且同意时体重≥40kg的男性或女性患者。

[0695] • TMA的证据,包括血小板减少症,溶血的证据,和肾功能不全,基于以下筛选访视实验室发现:血小板计数<150,000每微升(μL),LDH≥1.5×正常上限(ULN),和血红蛋白≤年龄和性别的正常下限(LLN),并且血清肌酸酐水平≥成年人(≥18岁)的ULN,或≥青少年筛选时年龄的第97.5百分位数(12至<18岁)(要求透析以治疗急性肾损伤的患者也有资格)。

[0696] • 在肾移植的患者中:当前肾移植之前有aHUS的已知病史,或无已知aHUS的病史,

并且在停止给药神经钙蛋白抑制剂([CNI];例如环孢霉素,他克莫司(tacrolimus)),或雷帕霉素(rapamycin)抑制剂([mTORi];例如西罗莫司(sirolimus),依维莫司(everolimus))的哺乳动物靶标后最少4天最多7天的TMA持续证据。

[0697] • 产后TMA发作的患者中,在分娩日后>3天的TMA持续证据。

[0698] • 为了降低脑膜炎球菌感染(脑膜炎奈瑟氏球菌)的风险,应在开始研究药物之前或之时的3年内所有患者接种针对脑膜炎球菌感染疫苗。在开始ALXN1210治疗之前少于2周接受脑膜炎球菌疫苗的患者在接种疫苗后2周之前接受适当的预防性抗生素。在开始ALXN1210治疗之前未接种疫苗的患者在脑膜炎球菌疫苗接种之前和之后至少两周接受预防性抗生素。

[0699] • <18岁的患者必须根据国家和当地的接种时间表指南接种针对b型流感嗜血杆菌(Hib)和肺炎链球菌(Streptococcus pneumoniae)疫苗。

[0700] • 有生育能力的女性患者和有生育能力有女性伴侣的男性患者必须遵循治疗方案特定的指导,避免在治疗期间和最后一剂研究药物后的8个月内妊娠。

[0701] • 愿意并且能够给出书面知情同意并依从研究访视时间表。对于<18岁的患者,患者的法定监护人必须愿意并且能够给出书面知情同意,并且患者必须愿意给出书面知情同意。

[0702] 筛选时采集的样品可以在当地或中心实验室进行检验。如果使用当地实验室检验的LDH,血小板计数,血红蛋白和血清肌酸酐,则收集一式两份样品用于中心实验室检验,以确保用于分析的基线和基线后测量值来自中心实验室。尽管可以使用当地实验室结果来加快资格的评估,但是这些纳入标准的最终确定基于中心试验室的结果。

[0703] 如果患者符合任何以下标准,则将其从研究注册中排除:

[0704] A.已知的‘一种具有血小板反应蛋白1型基序的解聚素和金属蛋白酶,成员13’(ADAMTS13)缺陷(活性<5%)。

[0705] B.志贺氏毒素相关的溶血性尿毒症综合征(ST-HUS)。

[0706] C.链球菌性肺炎(Streptococcal pneumoniae)相关溶血性尿毒症综合征(HUS),通过直接的库姆斯阳性试验和链球菌性肺炎的感染(例如培养,抗原试验)证明。

[0707] D.已知的人免疫缺陷病毒(HIV)感染。

[0708] E.未解决的全身性脑膜炎球菌病。

[0709] F.患者确诊为持续性败血症,其定义为开始筛选前7天内阳性血液培养物,且未经抗生素治疗。

[0710] G.研究者认为,混淆aHUS的准确诊断或妨碍解决aHUS疾病的能力的现有或疑似的活动性和未经治疗的系统性细菌感染。

[0711] H.妊娠或哺乳。

[0712] I.心脏、肺、小肠或肝移植。

[0713] J.在肾移植患者中,以下任何一项:

[0714] a.根据Banff 2013标准,移植的4周内的急性肾功能障碍与抗体介导的急性排斥反应(AMR)的诊断一致,或者

[0715] b.移植的4周内的急性肾功能障碍和供体特异性抗体(DSA)升高与急性AMR的临床诊断一致。

[0716] c.多囊肾病史。

[0717] K.在呈现收缩压(SBP)≥170mmHg的≥18岁的患者或呈现临床诊断高血压的12至<18岁的患者中,以下任何一项:

[0718] a.在不足4天的血压(BP)降低至≤140mmHg后的TMA持续证据(纳入标准2)。

[0719] b.已知的左心室肥大。

[0720] c.超声检查已知的小且回声高的肾脏。

[0721] L.经鉴定的药物暴露相关HUS。

[0722] M.在开始针对当前TMA筛选之前,接受28天或更长时间的PE/PI。

[0723] N.筛选的5年内的恶性病史,除非黑色素瘤皮肤癌或子宫颈原位癌外,未经治疗无复发的证据。

[0724] O.在开始筛选之前的最后90天内的骨髓移植(BMT)/造血干细胞移植(HSCT)。

[0725] P.与维生素B12缺乏相关的HUS。

[0726] Q.已知的系统性硬化症(硬皮病),系统性红斑狼疮(SLE)或抗磷脂抗体阳性或综合征。

[0727] R.长期透析(定义为定期透析,作为ESKD的肾替代疗法)。

[0728] S.在开始筛选之前的8周内接受长期静脉内免疫球蛋白(IVIg)的患者,除非由于无关的医学病况(例如,低血红蛋白血症);或在开始筛选之前的12周内接受长期利妥昔单抗治疗的患者。

[0729] T.排除接受其他免疫抑制疗法,例如类固醇,mTORi(例如西罗莫司,依维莫司),CNI(例如环孢霉素或他克莫司(tacrolimus))的患者,除非是:a)移植后抗排斥方案的一部分,或b)患者已确认要求免疫抑制治疗的抗补体因子抗体,或c)类固醇激素用于除aHUS以外的其他病况(例如哮喘)。

[0730] U.在本研究的第1天开始研究药物之前的30天内或在该研究产品的5个半衰期内参加另一项介入治疗研究或使用任何实验疗法(以较大者为准)。

[0731] V.事先使用了依库珠单抗或其他补体抑制剂。

[0732] W.对鼠蛋白质或其中赋形剂之一过敏。

[0733] X.研究者认为,可能因参加研究或混淆研究结果而增加患者风险的任何医学或心理病况。

[0734] Y.筛选开始前一年内已知或疑似的药物或酒精滥用或依赖史。

[0735] 排除标准号1中的实验室结果在第一剂量之前不可获得。排除标准号A的后续结果可导致患者停药和替换。

[0736] 患者有权随时退出研究。如果患者撤回同意,则进行对提前终止(ET)访视特定的评估。不替换退出研究的患者。如果研究者或赞助者有理由相信停止治疗符合患者的最大利益,则患者可以从研究药物中中止。

[0737] 先前肾移植发展出AMR(C4d阳性肾活检)的患者以及认为利妥昔单抗是适当疗法的患者必须退出研究,并接受标准的护理治疗。终止的主要原因和任何其他原因都记录在eCRF中。

[0738] 如果患者因持续AE或明显超出参考范围且具有临床意义的未解决的实验室结果而中止研究,则研究者尝试提供随访,直到获得对实验室结果或不良事件的满意临床解决

方案为止。

[0739] 赞助者或主管当局可以出于合理原因终止本研究。授权终止研究的条件包括但不限于:(1)发现研究中注册的患者有意料之外的、严重或不可接受的风险,(2)赞助者决定暂停或中止对研究药物的测试、评价或开发(3)研究者依从批准方案、相关指南和/或规定失败,以及(4)研究者向赞助者和/或监管机构提交已知虚假信息。

[0740] 在接受至少1剂研究产品后,如果在任何时候确定的是患者的筛选数据不满足一项或多项以下纳入/排除标准(包括纳入标准号2或排除标准号1)(例如,用于确定资格标准的患者当地实验室数据随后由中心试验室确定为不再符合资格标准),患者将从研究中终止,且可被替换。对提前终止的患者执行提前终止程序,并收集所有AE直到患者最后一剂研究药物后60天为止。

[0741] 研究的结束时间定义为延长期内最后一位患者的最后访视的日期。

[0742] 5.研究治疗

[0743] ALXN1210是由两条448个氨基酸的重链和两条214个氨基酸的轻链组成的人源化抗C5单克隆抗体,是一种IgG2/4κ免疫球蛋白,其由人恒定区和嫁接于人框架轻及重链可变区的鼠互补性决定区组成。ALXN1210和依库珠单抗共享超过99%的一级氨基酸序列同一性,并且具有非常相似的药理学。

[0744] ALXN1210药品在一次性使用的小瓶中作为无菌,不含防腐剂的10mg/mL溶液提供给临床研究,并设计通过稀释到市售生理盐水(0.9%氯化钠注射液;国家特定药典)中进行输注经IV输注施用。表25和现行IB提供了更多信息。

[0745] 表25:研究药物

[0746]

产品名	**ALXN1210**
剂型	输注用浓缩液(10 mg/mL)
施用途径	静脉输注
物理描述	透明至半透明，略带白色，基本无颗粒
生产商	亚力克兄制药公司（Alexion Pharmaceuticals，Inc.）或合同生产组织

[0747] ALXN1210包装在美国药典(USP)/欧盟药典(EP)1型硼硅酸盐玻璃小瓶中,并用丁基橡胶瓶塞加铝顶封和可掀盖固定。研究药物以试剂盒提供。基于适用法规,在收到所有要求的基本文件后,ALXN1210释放至各个地点。

[0748] 当研究药物试剂盒到达研究地点后,药剂师(或受过训练的指定人员)立即将研究药物试剂盒从运输冷却器中取出,并在2℃至8℃(35°℉-47℉)的冷藏条件下将其储存于其原始纸箱中并避光。不冷冻ALXN1210。将研究药物储存在安全的、限制访问的存储区域中,并且每天监测温度。

[0749] 施用前,药品在室温。除使用环境空气温度以外,不加热材料(例如,通过使用微波或其他热源)。

[0750] 不以IV推注或弹丸注射施用ALXN1210。使用无菌技术制备研究药物的输注液。将患者要求剂量的ALXN1210进一步稀释到表26中指定的体积的市售盐溶液(0.9%氯化钠;国

家特定药典)中。使用IV输液管施用套件通过输注泵将ALXN1210稀释的溶液施用于患者。要求使用串联过滤器进行输注。

[0751] 表26:ALXN1210剂量制备的剂量参考表

[0752]

剂型	体重 (kg)a	剂 量 (mg)	ALXN 1210 体 积 (mL)	盐溶液体 积 (mL)	总 体 积 (mL)	最小输注持续时间分钟 (小时)	最大输液速率(mL/小时)
负荷	≥40 至< 60	2400	240	240	480	114 (1.9)	253
	≥60 至< 100	2700	270	270	540	102 (1.7)	333
	≥100	3000	300	300	600	108 (1.8)	333
保持	≥40 至< 60	3000	300	300	600	138 (2.3)	267
	≥60 至< 100	3300	330	330	660	120 (2.0)	333
	≥100	3600	360	360	720	132 (2.2)	333

[0753] 参考其他剂量制备说明的“药剂手册”(Pharmacy Manual)。

[0754] [a]最后研究访视时记录的体重。

[0755] 研究药物的剂量仅由药剂师或医学上具有资格的工作人员准备和分配。研究药物仅分配给已确认有资格参加本研究的注册的患者。为某一患者准备的研究药物,仅施用于该患者。小瓶的研究药物仅使用一次,小瓶中剩余的任何药品均用于另一个患者。输注管或输注袋中剩余的任何药物均不用于另一个患者。

[0756] 所有临床研究材料均存储在安全的地方,并由经过适当培训的人员进行分发和分配。保留接受、分配和毁坏的研究产品的量的详细记录。除非另行通知,否则在按照临床研究药物的当地药房标准操作程序(SOP)毁坏或处理之前,保留空瓶和带有剩余物质的小瓶用于研究监测员的检查和问责。为了满足有关药品问责的法规要求,在研究结束时,根据适用法规对所有剩余的ALXN1210库存进行核对,并毁坏或退还给亚力克兄(Alexion)。

[0757] 患者接受ALXN121026周。以超过大约2小时的缓慢IV输注施用ALXN1210。不以静脉推注或弹丸注射施用ALXN1210。

[0758] 初始评价期间,ALXN1210的剂量方案基于患者最后记录的研究访视体重(表27)。患者在第1天通过IV接受负荷剂量的ALXN1210,然后在第15天和此后的q8w(每8周)通过IV接受ALXN1210的维持给药。

[0759] 表27:负荷及维持治疗方案

[0760]

体重[a]	负荷剂量(第1天)	维持剂量(第15、71、及127天)
≥40至<60kg	2400mg	3000mg
≥60至<100kg	2700mg	3300mg
≥100kg	3000mg	3600mg

[0761] [a]最后研究访视时记录的体重。

[0762] 在初始评价期之后,所有患者都进入长达2年的延长期,在此期间,所有患者都接受q8w(每8周)的ALXN1210。所有剂量施用的实际时间都记录在患者的eCRF中。

[0763] 这是一个开放标签的研究。符合所有注册标准的患者在基线访视(第1天)时分配至使用ALXN1210的研究治疗。使用交互式语音或网络响应系统(IxRS)向每个患者分配包含ALXN1210的小瓶。

[0764] 本研究中基于体重的ALXN1210剂量(表27)是以健康成人志愿者的早期开发研究中的PK/PD数据,以及正在进行的1b期剂量发现研究(ALXN1210-PNH-103)和正在进行的2期概念验证研究(ALXN1210-PNH-201)中PNH患者的可用数据为前提的。针对aHUS患者的ALXN1210剂量方案的选择基于在PNH患者中以迅速、完全且持续抑制终末补体为目的,这有望与aHUS患者的终末补体的立即、完全和持续抑制相对应,如同PNH及aHUS患者的依库珠单抗临床试验数据显示的那样。

[0765] 其他单克隆抗体的输注与输注反应相关,通常在输注完成期间或之后不久开始发作。

[0766] 在患者的eCRF上记录先前的药物(包括维生素和草药制剂)-包括患者在筛选开始前的28天(或接种脑膜炎球菌疫苗的证明的3年)内直至第一剂量ALXN121时采用或经受的在排除标准和程序(任何治疗性干预,例如手术/活检或物理疗法)中所讨论的那些。

[0767] 出于分析目的,在第一剂量ALXN1210后不久的14天期间进行的任何透析均不视为“新透析”。

[0768] 研究期间进行的所有药物使用和程序均记录在患者的源文件/医学图表和eCRF中。该记录包括所有处方药、草药产品、维生素、矿物质、非处方药和当前药物。从首次输注研究药物至患者最后研究药物后56天,记录伴随药物。伴随药物的任何变化也都记录在患者的源文件/病历表和eCRF中。研究者酌情给予研究期间为患者的标准护理或任何AE治疗所必需的任何伴随药物,以及下述允许的药物。但是,研究者有责任确保将有关所有药物的细节完整记录在患者的源文档/医学图表和eCRF中。

[0769] 第一剂量研究药物后,禁止患者在任何时候接受任何以下药物和程序:依库珠单抗或其他补体抑制剂、使用作为临床试验的一部分的任何其他研究用药物或设备、IVIg(除非用于非相关医疗需求,例如低丙种球蛋白血症)、利妥昔单抗(Rituximab)、第一剂量后的PE/PI,以及第一剂量ALXN1210后的第一个48小时时期内的新透析,除非有通过(1)对利尿剂无应答的血容量过多,(2)难治性电解质失衡或(3)新发作性尿毒症脑病来评估的迫切的医疗需求。例外必须在施用透析前由赞助者视情况而定来批准。

[0770] 在某些情况下,并具有以下限制,允许以下伴随药物治疗和程序:不允许在筛选之前或研究期间使用其他免疫抑制疗法(例如类固醇,mTORi[例如西罗莫司,依维莫司],CNI[例如环孢霉素或他克莫司]),除非是:a)已建立的移植后抗排斥方案的一部分,或b)患者具有已确认的抗补体因子抗体要求免疫抑制治疗,或c)类固醇用于aHUS以外病况(例如,哮喘)。

[0771] 在使用第一剂量研究药物后接受其他补体抑制剂(包括依库珠单抗)或经历PE/PI的任何患者均退出研究。

[0772] 由于其作用机理,ALXN1210的使用增加了患者对感染的敏感性。为了降低感染的风险,所有患者均接种了针对脑膜炎奈瑟氏球菌(N.meningitidis)、b型流感嗜血杆菌(Hib)和肺炎链球菌(Streptococcus pneumoniae)的疫苗。

[0773] 在接受第一剂量ALXN1210之前或之时的三年内,患者接种了针对脑膜炎奈瑟氏球

菌(N.meningitidis)疫苗。在接受脑膜炎球菌疫苗后不到2周使用药物治疗的患者接受适当的预防性抗生素治疗直到接种疫苗后2周。如果有的话,则建议针对血清型A,C,Y,W135和B的疫苗,以预防常见的致病性脑膜炎球菌血清型。根据现行的国家疫苗接种指南或使用补体抑制剂(例如依库珠单抗)进行疫苗接种的当地实践为患者接种疫苗或重新接种疫苗。

[0774] 已认识到在接受第一剂量的ALXN1210之前的三年内未接种过针对脑膜炎奈瑟氏球菌疫苗的一些患者可能在首剂不能接受疫苗。在开始ALXN1210治疗之前未接种疫苗的患者在脑膜炎球菌疫苗接种之前和之后至少两周接受预防性抗生素。

[0775] 疫苗接种可能不足以预防脑膜炎球菌感染。根据官方指导和地方实践,对适当使用抗菌剂应该给予考虑。监测所有患者的脑膜炎球菌感染的早期迹象,如果怀疑感染立即进行评价,并使用适当的抗生素治疗,如果有需要。为了提高风险意识并促进在研究过程中患者经历的感染的任何潜在迹象或症状的快速披露,提供给患者安全卡,以便随时携带。在特定时间点的潜在风险、体征和症状的额外的讨论和解释,作为患者安全卡的审核的一部分,并且在整个研究期间如评估时间表中所述(表23和表24)。

[0776] 在接受第一剂量ALXN1210之前或之时,根据国家和当地疫苗接种计划指南,为患者接种针对b型流感嗜血杆菌(Haemophilus influenzae type b,Hib)和肺炎链球菌(Streptococcus pneumoniae)疫苗。将脑膜炎奈瑟氏球菌、Hib和肺炎链球菌的疫苗接种状态记录在患者的eCRF上。

[0777] 在研究者或指定人员的指导下,在可控环境中向患者施用研究药物,由此确保符合研究药物施用。研究者或指定人员确保所有患者充分了解符合研究方案要求的特定给药方案,确保患者在研究期间的指定时间点接受适当的剂量,并且在输注过程中进行充分的安全监测。

[0778] 在接受研究药物之前,认为自己是绝经后的女性患者必须提供基于闭经至少一年且血清促卵泡激素(FSH)水平升高(>30IU/L)(例如,在没有激素替代疗法、饮食中的植物雌激素的情况下)组合的绝经证据。

[0779] 有生育能力的女性患者使用一种高效的避孕方法(如下定义),其从筛选开始,持续至最后一剂研究药物后的至少8个月。高效的避孕方法包括:与排卵抑制有关的激素避孕、宫内节育器、宫内激素释放系统、双侧输卵管阻塞,伴侣输精管切除(前提是该伴侣是患者的唯一性伴侣),性禁欲(定义为在与研究药物治疗相关的整个风险期间内避免异性性交;需要根据临床研究的持续时间以及患者的偏好和惯常生活方式来评估性禁欲的可靠性),带帽、隔膜或海绵的男性避孕套与杀精剂的组合(双重屏障方法)。在治疗时及最后一剂研究药物后的至少8个月内,具有有生育能力的女性配偶/伴侣或妊娠或哺乳期配偶或伴侣的男性患者,同意使用双重屏障避孕(男性避孕套加上对女性伴侣适当的屏障方法)。即使有有证明的输精管切除手术成功的医学评估,也需要双重屏障避孕。

[0780] 男性患者在治疗时以及最后一剂研究药物后至少8个月不捐赠精子。

[0781] 6.功效评估

[0782] 主要功效评估是26周的初始评价期期间的完全TMA反应。完全TMA反应的标准是(1)血小板计数正常化;(2)LDH正常化;以及(3)血清肌酸酐自基线提高≥25%。

[0783] 通过至少4周间隔的2次连续测量确认的,符合所有完全TMA反应标准的患者分类为已达到主要功效终点。

[0784] 本研究中检测的次要疗效终点如下：

[0785] A.透析要求的状态；

[0786] B.完全TMA反应的时间

[0787] C.随时间的完全TMA反应状态

[0788] D.eGFR的观查值和自基线的变化

[0789] E.CKD阶段，由研究者在选择的目标日期评价，相较于基线分为改善，稳定(无变化)或恶化

[0790] F.血液学参数(血小板，LDH，血红蛋白)的观查值及自基线的变化

[0791] G.血红蛋白自基线的增加≥20g/L，并且持续相隔至少4周获得的至少2次连续测量；

[0792] H.QoL自基线的变化，如通过EQ-5D-3L(所有患者)，FACIT疲劳量表第4版(患者≥18岁)和小儿FACIT疲劳量表(患者≤18岁)问卷所测量的。

[0793] 7.安全性评估

[0794] 研究者或他/她的指定人员与患者会面，讨论ALXN1210的潜在安全风险，并给研究者机会以解决对本研究的任何患者安全疑虑。

[0795] 从获得知情同意的时间到研究完成，监测AE的收集。研究者跟随任何AE至得出他们的结论(解决或稳定)。如果患者退出研究，则AE监测持续至最后一位患者的最后一次研究访视，如果可能。按照评估的时间表(表23和24)进行临床和实验室评估的时间安排。跟随任何临床上明显异常的结果，直至解决或稳定。

[0796] 进行了人口统计学参数的审核，包括年龄，性别，人种和种族。取得并记录了完整的病史。记录体重和身高。身高仅在筛选时测量。

[0797] 患者的aHUS病史，包括首次aHUS症状发作和确诊的日期，都记录在筛选访视中。

[0798] 在筛选访视时记录患者的病史，包括先前及伴随的病况/疾病。还要记录除脑膜炎球菌疫苗接种以外，在筛选开始前28天(或脑膜炎球菌疫苗接种的证明的3年)内使用药物(处方或非处方药，包括维生素和/或草药补充品)。

[0799] 体格检查包括以下评估：一般外观；皮肤；头，耳，眼，鼻，和喉；颈部；淋巴结；胸部；心；腹腔；四肢；中枢神经系统；和肌肉骨骼系统。简短的体格检查由与身体系统相关的检查组成，这些检查基于研究者的判断和患者症状。在患者已近休息至少5分钟后进行生命体征测量，包括收缩压和舒张压BP(毫米汞柱[mmHg])，脉搏血氧定量法，心率(搏动/分钟)，呼吸频率(呼吸/分钟)，以及口腔或鼓膜温度(摄氏度[℃]或华氏度[℉])。

[0800] 在评估时间表中规定的时间进行用于血清妊娠、血液学、化学、凝血和尿分析的样品采集(表23和24)。在每个研究药物施用之前，都要收集用于实验室评估的样品。

[0801] 筛选时收集的样品可以在当地或中心实验室进行检验。如果使用当地试验室检验LDH、血小板计数、血红蛋白、和血清肌酸酐，则应收集一式两份的样品以确保基线和基线后测量结果由中心实验室得出。如果一式两份的样品来自本地和中心试验室，则使用中心试验室的结果用于分析。

[0802] 预期一些实验室数值由于潜在疾病可超出正常值范围。在评估这些值的临床意义时，研究者应使用医学判断。临床意义定义为具有医学相关和导致医学护理改变的实验室测量值的任何变化。如果注意到自基线的临床上显著的实验室值改变，则在AE eCRF上将变

化记录为AE。研究者评估所有临床上显著的超范围值与研究治疗的关系。研究者继续通过额外的实验室评估来监测患者,直到(1)数值恢复到正常范围或基线水平,或者(2)根据研究者的判断,超出正常范围的值与研究药物的施用或其他的方案规定的程序无关。

[0803] 对于有生育能力的女性,根据评估时间表(表23和24)进行血清或尿液妊娠检验(即β-人绒毛膜促性腺激素[β-hCG])。分析血液样品的血液学参数。

[0804] 分析血液样品的血清化学参数。间接胆红素由总胆红素值和直接胆红素值计算;因此,如果直接胆红素低于定量的极限,则无法获得间接胆红素结果。在筛选绝经后女性患者期间测量血清FSH水平,以确认其绝经后状态。

[0805] 化学评估在评估时间表(表23和24中)指定的时间点进行。计算所有访视的eGFR,此时收集血清化学物,对于≥18岁的患者,使用"肾脏疾病的饮食调整(Modification of Diet in Renal Disease)"公式,对于<18岁的患者使用"肾脏疾病的饮食调整"Schwartz公式。

[0806] 分析血液样品的凝血参数。

[0807] 分析尿液样品。如果肉眼分析结果异常,则进行尿液样品的显微镜检查。还要分析尿液样品以测量蛋白质和肌酸酐,以计算尿液总蛋白质:肌酸酐的比率。

[0808] 对于每位患者,根据评估时间表(表23和24)收集单一12导联数字ECG。在收集ECG之前,患者必须仰卧约5至10分钟,并且在ECG收集期间保持仰卧但需清醒。负责审核ECG的研究者或指定人员评估ECG是否在正常限度内并确定结果的临床意义。这些评估显示在CRF中。

[0809] 如评估表中所示,在研究药物施用之前,收集血液样品以检验血清中针对ALXN1210的ADA的存在和效价(见表23和表24)。如果检验结果为阳性,则每3个月可重复检验,基于测量的效价和安全性评估,直到结果变为阴性或稳定为止。可以进行抗体反应的进一步表征,如果适当,其包括结合和中和抗体、PK/PD、安全性和ALXN1210的活性。

[0810] AE是在施用药物产品的患者中的任何不利医学事件,并且不一定与此治疗有因果关系。因此,AE可以是与使用药品暂时相关的任何不利或意外的迹象(例如,异常的实验室发现),症状或疾病,无论是否被认为与药品相关。

[0811] 未发生不利医疗事件的情况(例如,如果在计划研究开始之前住院进行择期手术,是出于社会原因或为方便起见),以及在研究开始时存在或检测到的没有恶化的先前存在的疾病或病况的预期日常波动不是AE。

[0812] 在临床研究中缺乏药物效果不是AE,因为临床研究的目的是建立药物效果。

[0813] 药物错误(包括产品的故意误用,滥用和过量)或除方案中定义以外的均不视为AE,除非有不利医学事件作为药物错误的结果。

[0814] 在研究者/现场意识的24小时内报道母亲或父亲暴露于研究产品期间发生的妊娠的案例。收集有关胎儿结果和母乳喂养的数据进行监管报道和安全性评价。

[0815] 从签署同意书的时间记录不良事件。在知情同意后但研究药物施用之前报道的AE被视为治疗前AE。

[0816] 以下事件是本研究中重要的鉴定的风险:脑膜炎球菌感染。

[0817] 使用4.03或更高版本的"不良事件通用术语标准(Common Terminology Criteria for Adverse Events,CTCAE)"对AE的严重程度进行分级。每个CTCAE术语是"监管活动医学

词典(MedDRA®)”的最低级别术语(LLT)。每个LLT以MedDRA首选术语(PT)编码。等级是指AE的严重性。CTCAE分配1到5的等级,具有每种AE严重性的独特临床描述(表28)。

[0818] 表28:不良事件严重性分级量表

[0819]

等级	描述
1 级	轻微；无症状或轻微症状；仅临床或诊断观察；未指示的介入
2 级	中等；指示的最少的、局部或非侵入性介入；适合年龄的工具性日常生活活动（ADL）受限[a]
3 级	严重或有医学意义，但不立即威胁生命；指示住院或住院延长；失能；自我护理受限[b]
4 级	威胁生命的后果；指示的紧急介入。
5 级	与 AE 相关的死亡。

[0820] 缩写:ADL=日常生活活动;AE=不良事件

[0821] [a]工具性ADL是指准备膳食、购买杂货或衣服、使用电话、管理资金等。

[0822] [b]自我护理ADL是指洗澡、穿衣和脱衣、自我喂食、上厕所、服药和非卧床不起。

[0823] 基于“eCRF完成指导(eCRF Completion Guidelines)”中的特定指导,记录AE的严重性的任何变化。严重性(severity)和严重性(seriousness)不同:严重性(severity)描述了AE的强度,而术语严重性(seriousness)指的是满足严重不良事件(SAE)特定标准的AE。

[0824] 研究者必须基于研究者的医学判断和观察到的与事件相关的症状(表29),为所有AE(严重和非严重)提供因果关系评估(不相关,不太可能,可能,很可能或确定)。该评估记录在eCRF和任何其他适当的表格中。

[0825] 表29:因果关系评估描述

[0826]

评估	描述
无关联/不相关	表明调查产品和所报道事件之间没有因果关系。
不太可能相关	表明临床现象与调查产品以外的原因高度一致，但不能绝对确定归因，也不能完全肯定地排除调查产品与 AE 之间的关系。
可能相关	表明用调查产品进行治疗可引起或有助于 AE（即，该事件遵循了自药物施用时起的合理时间顺序和/或遵循对调查产品的已知反应模式，但也可由其他因素引起）。
很可能相关	表明存在事件与调查产品施用的合理时间顺序，以及事件与调查产品的可能因果关系。这基于调查产品的已知药理作用、已知或先前报道的对调查产品或药物类别的不良反应、或基于研究者临床经验的判断。
确认相关	与调查产品的时间关系，其他情形（并发疾病，并发药物反应或疾病状态的进展/表现）似乎不能解释这一事件，与已知的药物特征相符，停药时改善，再挑战时再现。

[0827] 严重不良事件(SAE)是指任何不良医学事件：

[0828] • 导致死亡

[0829] • 威胁生命(即,患者在事件发生时处于死亡的危险)

[0830] • 要求住院病人住院治疗或延长现有住院

[0831] • 导致持续或严重的残疾/无能力

[0832] • 是先天性异常/出生缺陷

[0833] 当基于适当的医学判断,可危及患者或要求干预以防止出现以上所列结果之一时,可能不会导致死亡,立即威胁生命或要求住院的重要医学事件可以认为是严重的不良事件。

[0834] 疑似非预期的严重不良反应(SUSAR)是未在IB中列出的严重事件且研究者鉴定为与调查产品或程序有关。美国联邦法规(CFR)21条312.32和欧盟临床试验指令2001/20/EC(European Union Clinical Trial Directive 2001/20/EC)以及参与国的相关细则指南或国家法规要求都要求报道SUSAR。

[0835] 从ICF的签署,直到ET患者的最后一剂研究药物后56天,或直到完成研究的患者最后一剂研究药物后56天,收集所有AE(严重或非严重的)。所有AE在研究者或他/她的工作人员意识到它们发生后记录在eCRF上。

[0836] 记录所有AE,无论研究者对其因果关系的评估是什么。对报道被认为与研究药物因果上相关的SAE不存在时间限制。研究者随时自由报道SAE,无论因果关系是什么。

[0837] 对于所有SAE,研究者必须提供以下信息:适当及要求的随访信息、SAE的因果关系,SAE的治疗/干预,SAE的结果、以及支持医疗记录和实验室/诊断信息。

[0838] 在本研究期间收集了所有患者以及男性患者的女性配偶/伴侣的妊娠数据。妊娠期间的暴露(也称为子宫内暴露)可以是母亲暴露或父亲暴露后药品通过精液传播的结果。妊娠本身不被视为AE,除非怀疑研究产品可干扰避孕药的有效性。但是,妊娠并发症和妊娠异常结果是AE且可符合SAE的标准(例如异位妊娠,自然流产,子宫内胎儿死亡,新生儿死亡或先天性异常)。没有并发症的选择性流产不应报道为AE。

[0839] 8.药代动力学和药效学评估

[0840] 在研究药物施用之前和之后,在评估时间表中指定的时间点收集用于确定血清药物浓度和PD评估的血液样品(见表23和24)。记录每个采样的实际日期和时间(24小时制)。任何给定患者的PK采样时间点数均不超过当前计划的时间点数。

[0841] 从输注药物使用的手臂的对侧手臂收集用于PK和PD评估的血液样品。PK/PD的评估如下:(1)血清ALXN1210浓度随时间的变化,以及(2)游离C5浓度的变化。

[0842] 9.探索性评估

[0843] 对于探索性生物标志物分析,显示汇总统计数据自基线的实际变化值和百分比变化。

[0844] 可以通过图形展示评估ALXN1210浓度与探索性生物标志物之间的关系,或临床利益与关键探索性生物标志物之间的相互关系。还可以进行探索性分析以及临床结果、PK/PD,遗传概况和生物标志物水平之间的潜在关系。如有进行评价,则汇总APC活性和自身抗体结果。

[0845] 可以进行探索性遗传学以研究已知与aHUS相关的基因中的遗传变体,以及鉴定与aHUS、补体失调、或ALXN1210的代谢或功效相关的新的遗传变体。

[0846] 由研究者将aHUS中已知临床相关性的基因突变传达给患者或患者的监护人,同时给予适当的遗传咨询。不将未知临床意义的遗传变异传达给患者或其研究者。

[0847] 使用“资源利用患者问卷”和“患者报道的aHUS症状问卷”评估aHUS的其他体征或症状。

[0848] aHUS的肾外体征或症状的组分,包括生命体征和临床实验室数据,可以在基线和基线后的时间点进行描述性总结,以反映自基线的变化。可以提供按患者的列表。

[0849] 对体征,症状学和资源利用的分析可以包括采用或不采用重复测量的分类结果的标准方法。

[0850] 如果缺少第1天的评估,则筛选评估用作基线评估。

[0851] 对于在26周的初始评价期(主要终点)期间完全TMA反应的评价,仍处于研究中但缺少完全TMA反应定义的一部分的功效评估的患者具有其最后一次观察结转(last observation carried forward,LOCF)。对于在第26周前中止研究的患者,将其直至中止时的数据用于评估完全TMA反应。

[0852] QoL仪器中缺少的数据按照每种仪器的说明处理。

[0853] 在所有患者均已完成或退出26周初始评价期后,在26周初始评价期结束时计划本研究的中期分析。此外,在2年延长期结束时进行第二项分析,以总结长期功效、安全性和PK参数。

[0854] 实施例4:,先前使用依库珠单抗治疗的阵发性夜间性血红蛋白尿症(PNH)成人患者的ALXN1210对比依库珠单抗的3期、随机、开放标签、阳性对照研究。

[0855] 进行了一项3期、开放标签、随机、阳性对照、多中心研究,以评价通过静脉内(IV)输注向已经使用依库珠单抗治疗至少6个月的PNH成年患者施用的ALXN1210(也称为Ultomiris™,抗体BNJ441或ravulizumab)相对依库珠单抗的安全性及功效。

[0856] 1.目的及终点

[0857] 主要目的是评估在已经使用依库珠单抗治疗至少6个月的PNH成年患者中,ALXN1210(ravulizumab)与依库珠单抗相比的非劣效性。

[0858] 如果治疗26周后,LDH水平的变化百分比(LDH-PCHG)的差值(ALXN1210-依库珠单抗)的95%置信区间(CI)的上限小于15%,则认为非劣效。

[0859] 次要目的包括表征在从依库珠单抗转换为ALXN1210的患者中ALXN1210的安全性和耐受性,这通过其他功效量度评价ALXN1210的功效,表征ALXN1210的药代动力学/药效学(PK/PD)和免疫原性以及评价ALXN1210的长期安全性和功效。

[0860] 本研究的主要功效终点是溶血,如通过自基线至第183天的乳酸脱氢酶水平(LDH-PCHG)的百分比变化直接测量的。本研究的关键次要功效终点(以分层方式进行测试)为:

[0861] 1.突破性溶血的患者比例,定义为在升高的LDH≥2×正常上限(ULN)存在的情况下,至少一种新的或恶化的血管内溶血的症状或体征(疲劳、血红蛋白尿、腹痛、呼吸急促(呼吸困难)、贫血(血红蛋白<10g/dL)、主要不良血管事件(MAVE)(包括血栓形成)、吞咽困难或勃起功能障碍),。

[0862] 2.如通过慢性疾病治疗功能评估(FACIT)-疲劳量表,第4版,评估的生活质量(QoL)自基线到第183天的变化。

[0863] 3.输血避免(TA),定义为自基线到第183天保持无输血且根据方案特定的指南没有要求输血的患者的比例

[0864] 4.血红蛋白稳定的患者比例,定义为在不存在自基线至第183天无输血的情况下,避免血红蛋白水平自基线降低≥2g/dL

[0865] 本研究其他次要功效终点包括以下的评估:(1)自基线至第183天输血的压积红细胞(pRBC)单位的总数,(2)在第183天LDH处于正常范围的患者比例,(3)自基线至第183天,欧洲癌症研究和治疗组织(EORTC)生活质量问卷核心30量表(QLQ-C30)3.0版的变化,(4)自基线至第183天PNH临床表现(疲劳、血红蛋白尿、腹痛、呼吸急促、贫血、吞咽困难和勃起功能障碍)的改变,以及(5)自基线至第183天,经历MAVE的患者比例。

[0866] 药代动力学和药效学终点包括以下的评估:(1)血清ALXN1210和依库珠单抗浓度随时间的变化;(2)鸡红细胞(cRBC)溶血活性随时间的变化(探索性);以及(3)游离C5浓度随时间的变化。

[0867] 探索性终点包括评估患者报道的PNH症状和医疗资源利用。

[0868] 通过体格检查、生命体征、心电图(ECG)、实验室评估以及不良事件(AE)和严重不良事件(SAE)的发生率评价ALXN1210相较于依库珠单抗的安全性和耐受性。到研究结束还评估了产生抗药抗体(ADA)的患者比例。

[0869] 2.研究设计

[0870] 这项研究评价了通过静脉(IV)输注向已经使用依库珠单抗治疗至少6个月的PNH成年患者施用的ALXN1210(ravulizumab)对比依库珠单抗安全性和功效。设计的研究预计包括大约192位患者(每个治疗组96位患者),但最终有195位受试者在该研究中注册,且有

186位受试者作为符合方案分析的一部分进行了分析。本研究包括4周的筛选期,26周的随机治疗期以及长达2年的延长期。基于患者的输血史将患者分层进入2组中的1组(在第1天之前的12个月内接受了压积红细胞(pRBC)的输血,是或否)。两组的各自的患者均按1:1比例随机分配,以继续依库珠单抗或转换到ALXN1210。将97位患者分配到ALXN1210组,将98例患者分配到依库珠单抗组。研究完成后,有191位受试者继续在延长研究中注册,因为有4位受试者(ALXN1210组有1位,依库珠单抗组有3位)中断治疗。

[0871] 在随机化之前和第1天研究药物施用之前的5天内,每位患者的血红蛋白均由当地或中心实验室进行评价。如果当时患者的血红蛋白值符合方案特定的输血指南,则患者使用pRBC输血至方案特定的输血阈值以上的血红蛋白水平,以符合随机化的资格。在当地或中心实验室确认患者输血后血红蛋白值是在方案特定的输血阈值以上。

[0872] 研究治疗的第1天自最后一剂依库珠单抗起的2周后发生的。随机分配至ALXN1210组的患者在第1天接受负荷剂量的ALXN1210(见表7),然后在第15天和此后每8周(q8w)接受维持剂量的ALXN1210总共26周的治疗。随机分配至依库珠单抗组的患者继续接受批准剂量的依库珠单抗用于PNH的治疗(每2周[q2w]900mg),总共26周的研究治疗。

[0873] 在第183天完成所有评估后,进入延长期并接受过ALXN1210的患者且将继续接受ALXN1210直到产品注册或批准(根据国家特定的法规)或长达2年(以先到者为准)。从第183天开始,随机分配到ALXN1210治疗组的患者每8周(q8w)接受维持剂量(如上所述)的ALXN1210,随机分到依库珠单抗组的患者接受负荷剂量(入上所述)的ALXN1210,然后在2周后和此后每8周(q8w)接受基于体重的维持剂量的ALXN1210。图25和26示例说明了研究设计。

[0874] 当患者的血红蛋白值为9g/dL或更低且具有足够严重的体征或症状以保证输血正当,或无论临床体征或症状是否存在,血红蛋白值为7g/dL或更低时,施用pRBC输血。

[0875] 在表30中提供了“筛选和随机治疗期”的评估时间表,表31(从ALXN1210组进入的患者)和表32(从依库珠单抗组进入的患者)中提供了延长期的评估时间表。

[0876] 由研究者自己决定允许在特定访视之外的其他(计划外)访视。进行程序、检验和评估由研究者自己决定。在计划外访视进行的任何检验,程序或评估都记录在电子病历报告表(eCRF)中。

[0877] 此外,如果发生突破性溶血疑似事件,则在中心实验室分析LDH,PK和PD参数。如果在计划访视中未发生突破的疑似事件,则发生计划外访视,用于评价患者并收集要求的LDH,PK和PD参数。为了定义突破性溶血的目的,LDH的评估基于中心实验室的值。

[0878] 表30:研究访视及评估的时间表:到随机治疗期结束的筛选

[0879]

时期	筛选	随机治疗期															
研究日	–28至–1	1	8	15	22	29	43	57	71	85	99	113	127	141	155	169	183/ET
窗口（天）	N/A		±2	±2	±2	±2	±2	±2	±2	±2	±2	±2	±2	±2	±2	±2	±2
知情同意	X																
确认或施用脑膜炎球菌接种 a	X	X															
病史和人口统计学	X																
HIV 检验	X																
PNH 克隆大小 [b]	X	X							X								X
身高	X																
体重	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X
妊娠检验 [c]	X	X		X					X				X				X
记录输血和输血参数 [d]	Xe	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X
PNH 症状学 [f,g]	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X
FACIT-疲劳 [g]	X	X	X			X			X				X				X
EORTC QLQ-C30[g]	X	X	X			X			X				X				X

[0880]

PNH 症状患者问卷[g]		X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X
资源利用患者问卷[g]		X				X			X				X			X
体格检查	X															
简短的体格检查[h]		X							X							X
生命体征[i]	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X
安全性 12 导联 ECG[j]	X							X								X
化学，包括 LDHk	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X
血液学，包括游离血红蛋白及凝血[k]	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X
尿分析和尿液化学[k]	X	X		X		X			X				X			X
PK/PD 采样		Xl	Xm	Xl	Xm	Xm	Xm	Xm	Xl	Xm	Xm	Xm	Xl	Xm	Xm	Xm	Xl
免疫原性（ADA）[n]		X							X				X			X
审核健康卡		X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X
突破性溶血[o]		←持续监测→														
伴随药物	X	←持续监测→														
不良事件	X	←持续监测→														
随机化[p]		X														
ALXN1210 施用[q]		X		X					X				X			--r
依库珠单抗施用		X		X		X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	

[0881] 缩写:ADA＝抗药抗体;心电图＝心电图;EORTC QLQ-C30＝欧洲癌症研究与治疗组织,生活质量问卷-核心30量表;ET＝提前终止;FACIT-疲劳＝慢性疾病治疗功能评估-疲劳量表;HIV＝人类免疫缺陷病毒;LDH＝乳酸脱氢酶;N/A＝不适用;PD＝药效学;PK＝药代动力学;PNH＝阵发性夜间性血红蛋白尿症

[0882] [a]在开始研究药物之前或之时的3年内,所有患者均接种了针对脑膜炎球菌疫苗。

在接种脑膜炎球菌疫苗后不到2周就开始研究药物治疗的患者在接种疫苗后2周之前接受适当的预防性抗生素治疗。

[0883] [b]在筛选和第1天通过高灵敏度流式细胞术测量白细胞(WBC;粒细胞和单核细胞)和红细胞(RBC)克隆大小;在第71天和第183天仅测量RBC克隆大小。

[0884] [c]仅限于具有生育能力的女性患者。筛选和第183天的血清妊娠检验;在所有其他要求的时间点的尿液妊娠检验。在指定的访视向有生育能力的女性患者施用ALXN1210或依库珠单抗之前,要求阴性尿液检验结果。

[0885] [d]记录访视时和各访视之间的输血。

[0886] [e]在随机化之前和第1天研究药物施用之前的5天内,每位患者的血红蛋白均由当地或中心实验室评价。如果当时患者的血红蛋白值符合方案特定的输血指南,则患者用pRBC输血至在方案特定的输血阈值以上的血红蛋白水平,以符合随机化的资格。由当地或中心实验室确认患者输血后血红蛋白值是在方案特定的输血阈值以上。

[0887] [f]以下事件的研究者或指定人员评估:疲劳,腹痛,呼吸困难,吞咽困难,胸痛和勃起功能障碍。

[0888] [g]在研究药物施用之前进行医师和患者报道的评估。

[0889] [h]简短的体格检查由基于研究者(或指定人员)的判断和患者症状的身体系统相关检查组成。检查至少一个身体系统进行简短的体格检查。

[0890] [i]患者休息至少5分钟后进行生命体征测量,包括收缩压和舒张压(毫米汞柱[mmHg]),心率(搏动/分钟),呼吸频率(呼吸/分钟)和体温(摄氏度[℃]或华氏度[℉])。在研究药物施用之前获取生命体征。

[0891] [j]在筛选及第57天和第183天给药前收集单一12导联心电图。在收集ECG之前,患者仰卧约5至10分钟,并且在ECG收集期间保持仰卧,但清醒。

[0892] [k]在给药日施用前收集临床实验室测量值。仅在筛选期间测量促卵泡激素水平,以确认绝经后状态。

[0893] [l]在给药前(开始输注前0.5小时内)和输注结束时(输注结束后0.5小时内)收集用于PK/PD分析的血清样品。为尽量减少对患者针刺,在施用剂量前,可通过为剂量输注创造的静脉通路抽取给药前的样品。输注结束后的样品从患者对侧的非输注臂中抽取。注意,第183天输注结束时的样品视为延长期评估(见表31和表32)。所有收集时间都记录在eCRF中。如果发生突破性溶血,收集用于PK/PD分析的血清样品。

[0894] [m]对于依库珠单抗治疗的患者在给药前(输液开始前0.5小时内)收集了用于PK/PD分析的血清样品,对于ALXN1210治疗的患者在任何时间收集。所有收集时间均记录在eCRF中。倘若发生突破性溶血,则收集用于PK/PD分析的血清样品。

[0895] [n]在给药前收集用于ADA的样品。

[0896] [o]如果突破性溶血的疑似事件发生,则在中心实验室分析LDH,PK和PD参数。如果在计划访视时未发生突破的疑似事件,则发生计划外的访视,用于评价患者并收集要求的LDH,PK和PD参数。

[0897] [p]通过交互式语音或网络响应系统(IxRS)随机分配患者进行治疗。

[0898] [q] ALXN1210的剂量基于患者最后记录的研究访视体重。

[0899] [r]主要功效终点评估是在第183天给药前。第183天给药是延长期的开始。请参考表

31和表32中的其他第183天的给药后程序。

[0900] 表31:研究访视及评估的时间表:延长期-从ALXN1210组进入的患者

[0901]

时期	延长期													
研究日	183[a]	239	295	351	407	463	519	575	631	687	743	799	855	911 EOS/ET
窗口（天）	±2	±7	±7	±7	±7	±7	±7	±7	±7	±7	±7	±7	±7	±7
PNH 克隆大小[b]		X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X
体重		X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X
妊娠检验[c]		X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X
记录输血和输血参数[d]		X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X
PNH 症状学[e]		X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X
FACIT-疲劳[f]				X				X			X			X

[0902]

EORTC QLQ-C30[f]				X				X			X			X
PNH 症状患者问卷[f]		X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X
资源利用患者问卷[f]		X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X
简短的体格检查[g]		X		X		X		X		X		X		X
生命体征[h]		X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X
安全性 12 导联 ECG[i]														X
化学，包括 LDH[j]		X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X
血液学，包括游离血红蛋白及凝血[j]		X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X
尿分析和尿液化学[j]		X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X
PK/PD 采样[k]	X			X				X			X			X
免疫原性（ADA）[l]		X		X		X		X		X		X		X
审核健康卡		X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X
突破性溶血[m]	←持续监测→													
伴随药物	←持续监测→													
不良事件	←持续监测→													
ALXN1210 施用[n]	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	

[0903] 缩写:ADA＝抗药抗体;心电图＝心电图;EORTC QLQ-C30＝欧洲癌症研究与治疗组织,生活质量问卷-核心30量表;EOS＝研究结束;ET＝提前终止;FACIT-疲劳＝慢性疾病治疗功能评估-疲劳量表;LDH＝乳酸脱氢酶;PD＝药效学;PK＝药代动力学;PNH＝阵发性夜间性血红蛋白尿症

[0904] [a]在进行所有评估后,所有进入延长期的患者均在第183天接受了ALXN1210。

[0905] [b]在第351天和743天通过高灵敏度流式细胞术测量的粒细胞和红细胞(RBC)克隆大小;在其他访视仅测量RBC克隆大小。

[0906] [c]仅限具有生育能力的女性患者。仅在ET的血清妊娠检验;在所有其他时间点的尿液妊娠检验。在给药日向有生育能力的女性患者施用ALXN1210前,要求阴性尿液检验结果。

[0907] [d]记录访视期间和之间给予的输血。

[0908] [e]研究者或指定人员对以下事件进行评估:疲劳,腹痛,呼吸困难,吞咽困难,胸痛和勃起功能障碍。

[0909] [f]在研究药物施用之前进行医师和患者报道的评估。

[0910] [g]简短的体格检查由基于研究者(或指定人员)的判断和患者症状的身体系统相关检查组成。检查至少一个身体系统以进行简短的体格检查。

[0911] [h]患者休息至少5分钟后进行生命体征测量,包括收缩压和舒张压(毫米汞柱[mmHg])、心率(搏动/分钟)、呼吸频率(呼吸/分钟)和体温(摄氏度[℃]或华氏度[℉])。在每个研究药物施用之前获得生命体征。

[0912] [i]在第911天或ET收集单一12导联ECG。在ECG收集之前,患者仰卧约5至10分钟,并且在收集ECG期间保持仰卧,但清醒。

[0913] [j]在给药日给药之前收集临床实验室测量值。

[0914] [k]在第183天输注结束时,第351、575和743天给药前(开始输注前0.5小时内)和输注结束时(输注结束后0.5小时内);以及第911天或ET的任何时间收集用于PK/PD分析的血清样品。为了最大程度地减少对患者的针刺,在施用剂量前,通过为剂量输注创造的静脉通路抽取给药前的样品。输液结束时的样品从患者对侧的非输注臂中抽取。在eCRF中记录所有收集时间。如果发生突破性溶血,收集用于PK/PD分析的血清样品。

[0915] [l]在给药前收集用于ADA的样品。

[0916] [m]如果发生突破性溶血的疑似事件,则在中心实验室分析LDH,PK和PD参数。如果在计划访视未发生突破的疑似事件,则发生计划外的访视,用于评价患者并收集要求的LDH,PK和PD参数。

[0917] [n] ALXN1210的剂量基于患者最后记录的研究访视体重。

[0918] 表32:研究访视及评估的时间表:延长期-从依库珠单抗组进入的患者

[0919]

时期	延长期

[0920]

研究日	183[a]	197	225	253	309	365	421	477	533	589	645	701	757	813	869	925 EOS/ET
窗口（天）	±2	±3	±7	±7	±7	±7	±7	±7	±7	±7	±7	±7	±7	±7	±7	±7
PNH 克隆大小[b]		X		X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X
体重		X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X
妊娠检验[c]		X		X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X
记录输血和输血参数[d]		X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X
PNH 症状学[e]		X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X
FACIT-疲劳[f]						X				X			X			X
EORTC QLQ-C30[f]						X				X			X			X
PNH 症状患者问卷[f]		X		X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X
资源利用患者问卷[f]		X		X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X
简短的体格检查[g]		X	X	X		X		X		X		X		X		X
生命体征[h]		X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X
安全性 12 导联 ECG[i]																X
化学，包括 LDH[j]		X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X
血液学，包括游离血红蛋白及凝血[j]		X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X

[0921]

尿分析和尿液化学[j]		X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X
PK/PD 采样[k]	X	X	X			X				X			X			X
免疫原性（ADA）[l]				X		X		X		X		X		X		X
审核健康卡		X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X
突破性溶血[m]		←持续监测→														
伴随药物		←持续监测→														
不良事件		←持续监测→														
ALXN1210 施用[n]	X	X		X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	

[0922] 缩写:ADA＝抗药抗体;心电图＝心电图;EORTC QLQ-C30＝欧洲癌症研究与治疗组织,生活质量问卷-核心30量表;EOS＝研究结束;ET＝提前终止;FACIT-疲劳＝慢性疾病治疗功能评估-疲劳量表;LDH＝乳酸脱氢酶;PD＝药效学;PK＝药代动力学;PNH＝阵发性夜间性血红蛋白尿症

[0923] [a]在进行所有评估后,所有进入延长期的患者均在第183天接受了ALXN1210。

[0924] [b]在第365天和757天通过高灵敏度流式细胞术测量的粒细胞和红细胞(RBC)克隆大小;在其他访视时仅测量RBC克隆大小。

[0925] [c]仅具有生育能力的女性患者。仅在ET的血清妊娠检验;在所有其他时间点的尿液妊娠检验。在给药日向有生育能力的女性患者施用ALXN1210前,要求阴性尿液测试结果。

[0926] [d]记录访视期间和之间的输血情况。

[0927] [e]研究者或指定人员对以下事件的评估:疲劳,腹痛,呼吸困难,吞咽困难,胸痛和勃起功能障碍。

[0928] [f]在研究药物施用之前进行医师和患者报道的评估。

[0929] [g]简短的体格检查由基于研究者(或指定人员)的判断和患者症状的与身体系统相关检查组成。检查至少一个身体系统以进行简短的体格检查。

[0930] [h]患者休息至少5分钟后进行生命体征测量,包括收缩压和舒张压(毫米汞柱[mmHg])、心率(搏动/分钟)、呼吸频率(呼吸/分钟)和体温(摄氏度[℃]或华氏度[℉])。在每个研究药物施用之前收集生命体征。

[0931] [i]在第925天或ET收集单一12导联ECG。在ECG收集之前,患者仰卧约5至10分钟,并且在ECG收集期间保持仰卧,但清醒。

[0932] [j]在给药日给药之前收集临床实验室测量值。

[0933] [k]在第197、365、589和757天给药前(开始输注前0.5小时内)和输注结束(输注结束后0.5小时内);在第183天输注结束;以及第225及925天或ET的任何时间收集用于PK/PD分析的血清样品。为了最大程度地减少对患者的针刺,在剂量输注前,通过为剂量输注创造的静脉通路抽取给药前的样品。输液结束的样品从患者对侧的非输注臂中抽取。在eCRF中记录所有收集时间。如果发生突破性溶血,收集用于PK/PD分析的血清样品。

[0934] [l]在给药前收集用于ADA的样品。

[0935] [m]如果发生突破性溶血的疑似事件,则在中心实验室分析LDH,PK和PD参数。如果在计划访视未发生突破的疑似事件,则发生计划外的访视用于评价患者并收集要求的LDH,PK和PD参数。

[0936] [n] ALXN1210的剂量基于患者最后记录的研究访视体重。

[0937] 3.受试群体

[0938] 总共195名记录PNH的患者注册,并在全球约50个研究地点随机分配至使用ALXN1210(ravulizumab)或依库珠单抗治疗。不符合参加本研究的标准(筛选失败)的个体可以经再次筛选。不允许事先批准的方案偏离招募及注册标准,也称为方案弃权或免除。

[0939] 如果患者符合所有以下标准且不符合任一排除标准,才有资格在研究中注册:

[0940] 1.男性或女性,同意时18岁或更大。

[0941] 2.在第1天之前根据标签上的PNH剂量建议使用依库珠单抗治疗了至少6个月。

[0942] 3.筛选时的乳酸脱氢酶(LDH)≤1.5X ULN。样品必须在剂量施用前(即在波谷依库珠单抗水平)在计划的依库珠单抗给药日获得,并由中心实验室分析。

[0943] 4.记录的PNH诊断,其通过高灵敏度流式细胞术评价(Borowitz MJ等,Cytometry Part B,78B:211-230,2010)RBC和白细胞(WBC)进行确认,粒细胞或单核细胞克隆大小≥5%。

[0944] 5.为了降低脑膜炎球菌感染(脑膜炎奈瑟氏球菌)的风险,所有患者必须在开始研究药物之前或之时三年内接种针对脑膜炎球菌感染疫苗。在接受脑膜炎球菌疫苗后不到2周就开始研究药物治疗的患者在接种疫苗后2周之前接受适当的预防性抗生素治疗。

[0945] 6.要求有生育能力的女性患者和有生育能力的女性伴侣的男性患者遵循治疗方案特定的指导,以避免在治疗期间和最后一剂研究药物后的8个月内妊娠。

[0946] 7.患者必须愿意并且能够给予书面知情同意,并遵守所有研究访视和程序,包括使用任何数据收集设备直接记录患者数据。

[0947] 如果患者符合任何以下标准,则将其排除在研究注册之外:

[0948] 1.第1天之前的6个月内LDH值>2X ULN。

[0949] 2.在第一天之前的六个月内的MAVE。

[0950] 3.筛选时血小板计数<30,000/mm^3(30×10^9/L)。

[0951] 4.筛选时中性粒细胞绝对计数<500/μL(0.5×10^9/L)。

[0952] 5.骨髓移植史。

[0953] 6.筛选时体重＜40kg。

[0954] 7.脑膜炎奈瑟氏球菌(N.meningitidis)感染史。

[0955] 8.无法解释的反复感染的病史。

[0956] 9.在第1天研究药物施用之前的14天内的活动性全身细菌、病毒或真菌感染。

[0957] 10.在第1天研究药物施用前7天内出现发烧≥38℃(100.4°F)。

[0958] 11.人免疫缺陷病毒(HIV)感染(由HIV-1或HIV-2抗体效价证明)。

[0959] 12.在第1天研究药物施用前1个月使用减毒活疫苗免疫。

[0960] 13.筛选的5年之内的恶性病史,排除治疗没有复发证据的非黑色素瘤皮肤癌或子宫颈原位癌。

[0961] 14.研究者或赞助者认为的排除患者参与研究性临床试验的重大心脏,肺,肾,内

分泌或肝脏疾病(例如活动性肝炎)的病史或正在进行重大心脏,肺,肾,内分泌或肝脏疾病(例如活动性肝炎)。

[0962] 15.不稳定的医学条件(例如,心肌缺血、活动性胃肠道出血,严重性充血性心力衰竭,预期在随机化的6个月内需要进行大手术,与PNH无关的并存的慢性贫血)会使他们不太可能耐受方案的要求(例如,输血指南)。

[0963] 16.如果在第1天之前至少2周没有在稳定的治疗方案中,则禁止抗凝血剂的伴随使用。

[0964] 17.对研究药物中所含任何组分的超敏性的历史,包括对鼠蛋白的超敏性的历史。

[0965] 18.计划妊娠或现在正在妊娠或哺乳的女性。

[0966] 19.在筛选或第1天具有阳性妊娠检验结果的女性。

[0967] 20.本研究的第1天开始研究药物前30天内或该调查产品的5个半衰期内(以较大者为准)参与另一项介入治疗研究或使用任何实验疗法。

[0968] 21.在开始筛选之前的一年内,已知或疑似的药物或酒精滥用或依赖的历史。

[0969] 22.研究者认为的,可能干扰患者完全参与研究、对患者造成额外风险或混淆对患者或研究结果的评估的已知医学或心理病况或危险因素。

[0970] 患者有权随时退出研究。如果患者撤回同意,则进行针对提前终止(ET)访视的评估。不替换退出研究的患者。

[0971] 如果在研究期间发生以下任意情况,则患者永久终止ALXN1210治疗:

[0972] 1.在药物施用后1至14天出现的严重输注反应(如支气管痉挛伴喘息或要求呼吸机支持或症状性低血压)或血清疾病样反应;

[0973] 2.严重的不受控制的感染;

[0974] 3.妊娠或计划妊娠;或者

[0975] 4.如果这符合患者的最大利益。

[0976] 如果患者中止研究药物,则鼓励患者返回剩余的他或她计划的方案访视,直到开始另一种靶向补体的治疗。

[0977] 如果患者因持续不良事件,或研究者认为的、明显超出参考范围且临床上有意义的、未解决的实验室结果而终止研究,则研究者尝试提供随访,直到获得实验室结果或不良事件的获得令人满意的临床解决方案为止。如果女性患者因妊娠而永久终止ALXN1210治疗,则研究者将尝试随访直至妊娠的结果。

[0978] 赞助者或卫生当局可出于合理原因终止研究。研究的结束时间定义为在延长期中患者最后访视的日期。

[0979] 6.研究治疗

[0980] 本研究中的研究药物为ALXN1210(ravulizumab)和依库珠单抗(阳性对照)。ALXN1210和依库珠单抗均为人源化的抗C5单克隆抗体。

[0981] ALXN1210和依库珠单抗药品在一次性小瓶中作为无菌、不含防腐剂的10mg/mL溶液提供给临床研究,并设计为通过稀释到市售盐水(0.9%氯化钠注射液;国家特定药典)中进行输注,经IV输注施用(见表33)。

[0982] 表33:研究药物

[0983]

	研究药物

[0984]

	研究药物	
产品名	**ALXN1210**	**依库珠单抗**
剂型	输注用浓缩液(10 mg/mL)	输注用浓缩液(10 mg/mL)
施用途径	静脉输注	静脉输注
物理描述	透明至半透明，略带白色，基本无颗粒	透明、无色的溶液，基本无颗粒
制造商	亚力克兄制药公司（Alexion Pharmaceuticals，Inc.）或合同生产组织	亚力克兄制药公司（Alexion Pharmaceuticals，Inc.）或合同生产组织

[0985] ALXN1210和依库珠单抗包装在美国药典(US Pharmacopeia)/欧洲药典(European Pharmacopeia)的1型硼硅酸盐玻璃小瓶中,并用丁基橡胶瓶塞加铝顶封和可掀盖固定。研究药物以试剂盒提供。基于适用法规,在收到所有要求的文件后,研究药物订单将释放到每个地点。

[0986] 当研究药物试剂盒到达研究地点后,药剂师或指定人员立即将研究药物试剂盒从运输冷却器中移出,并将其在2℃至8℃(35℉-47℉)的冷藏条件下储存在其原始纸箱中并避光。不冷冻ALXN1210及依库珠单抗。将研究药物储存在安全的、限制访问的存储区域中,并且每天监测温度。

[0987] 依库珠单抗或ALXN1210不以静脉(IV)推注或弹丸注射施用。使用无菌技术制备研究药物的输注液。将患者要求剂量的ALXN1210或依库珠单抗以如表34(ALXN1210)或表35(依库珠单抗,也可参见依库珠单抗已批准的当地标签或现行IB)中特定的体积进一步稀释到市售生理盐水(0.9％氯化钠;国家特定的药典)中。通过输注泵使用IV输液管施用套件,将ALXN1210或依库珠单抗混合物施用于患者。输注ALXN1210期间要求使用0.2微米的过滤器。

[0988] 表34:ALXN1210剂量制备的给药参考表

[0989]

剂型	体重 (kg)[a]	剂量 (mg)	ALXN1210 体积 (mL)	生理盐水体积 (mL)	总体积 (mL)	最小输注时长分钟 (小时)	最大输注速率 (mL/小时)
负荷	≥40 至<60	2400	240	240	480	114 (1.9)	253
	≥ 60 至 < 100	2700	270	270	540	102 (1.7)	318
	≥100	3000	300	300	600	108 (1.8)	333
维持	≥40 至<60	3000	300	300	600	140 (2.4)	250
	≥ 60 至 < 100	3300	330	330	660	120 (2.0)	330
	≥100	3600	360	360	720	132 (2.2)	328

[0990] 注:对于其他剂量制备说明,请参考药房手册。

[0991] [a]最后研究访视记录的体重。

[0992] 表35:依库珠单抗剂量制备的给药参考表

[0993]

剂型	剂量 (mg)	依库珠单抗体积(mL)	生理盐水体积(mL)	总体积 (mL)	输注时长（分钟）	大约输注速率 (mL/小时)
保持	900	90	90	180	35	300

[0994] 研究药物的剂量仅由药剂师或医学上有资格的工作人员制备和分配。研究药物仅分配给已确认有资格参加本研究的注册的患者。一旦为患者准备研究药物,仅施用于该患者。研究药物的小瓶仅是一次性的,小瓶中剩余的任何药品均不用于另一个患者。输液管或输液袋中剩余的任何药物均不用于另一个患者。

[0995] 患者以1:1比例随机分配,继续依库珠单抗或转换到ALXN1210持续26周。研究药物以缓慢的IV输注施用(见表34和表35)。研究治疗的第1天是从患者最后一剂依库珠单抗起的2周后发生的。

[0996] ALXN1210的剂量方案为第1天负荷剂量,然后在第15天以及此后每8周(q8w)为维持剂量。如表36所示,ALXN1210的剂量基于患者最后记录的研究访视体重。

[0997] 表36:ALXN1210基于体重的剂量

[0998]

ALXN1210 治疗组 体重	负荷剂量	维持剂量
≥ 40 至< 60 kg	2400 mg	3000 mg
≥ 60 至< 100 kg	2700 mg	3300 mg
≥ 100 kg	3000 mg	3600 mg

[0999] 经随机分配继续依库珠单抗的患者继续按照PNH适应症批准的给药方案,即q2w为900mg,接受依库珠单抗维持给药。

[1000] 在随机治疗期之后,所有患者进入延长期并且接受并会继续接受ALXN1210,直到产品注册或批准(根据国家特定法规)或长达2年(以先到者为准)。从第183天开始,随机到ALXN1210治疗组的患者每8周(q8w)接受基于其体重的维持剂量的ALXN1210,接着随机到依库珠单抗组的患者在2周后接受基于体重的负荷剂量的ALXN1210,此后每8周(q8w)接受基于体重的维持剂量的ALXN1210(表36;图26)。所有剂量施用的实际时间都记录在患者的电子病历报告表(eCRF)中。

[1001] 符合注册的所有标准的患者在基线访视(第1天)随机分配到接受ALXN1210或依库珠单抗的研究治疗。使用交互式语音或网络响应系统(IxRS),通过计算机生成的随机序列确定治疗组的分配。随机化是分层随机化的。基于患者的输血史(在第1天之前的12个月内接受了pRBC输血,是或否)将患者分层入2组中的1组。然后将两组中的患者按1:1的比例随机分配,以在26周的随机治疗期间继续依库珠单抗或转换为ALXN1210。

[1002] 本研究中基于体重剂量的ALXN1210(表36)以健康成人志愿者早期开发研究的PK/PD数据,以及正在进行的1b期剂量发现研究(ALXN1210-PNH-103)和正在进行的2期概念验证研究(ALXN1210-PNH-201)中PNH患者的可用数据为前提。ALXN1210剂量方案的选择基于在PNH患者中迅速、完全和持续抑制终末补体为目的。

[1003] 依库珠单抗剂量是用于治疗PNH患者的批准剂量(Soliris®美国处方信息[United States Prescribing Information,USPI]和产品特性摘要[Summary of Product Characteristics,SmPC])。

[1004] 输注反应与其他单克隆抗体的输注相关,通常在输注完成期间或之后不久发作。在患者的电子病历报告表(eCRF)上记录先前的医学治疗(包括维生素和草药制剂)-包括患者在筛选开始前的28天(或接种脑膜炎球菌疫苗的证明文件的3年)内直至第一剂研究药物所采用或经历的那些排除标准和程序(任何治疗性干预,例如手术/活检或物理疗法)中所讨论的那些医学治疗。

[1005] 在患者的eCRF上记录第一个研究药物施用前1年内接受的pRBC输血。

[1006] 研究期间使用的所有药物和进行的程序均记录在患者的源文件/医学图表和eCRF中。该记录包括所有处方药、草药产品、维生素、矿物质、非处方药以及当前用于PNH的药物。从首次输注研究药物到患者最后一剂研究药物用药后的56天后记录伴随药物。将伴随药物的任何变化也记录在患者的源文件/病历表和eCRF中。由研究者自己决定给予被认为是对研究过程中患者的护理标准或任何不良事件(AE)的治疗有必要性的任何伴随用药,以及下述允许的药物。

[1007] 如果在第1天之前至少2周不在稳定剂量方案中,则禁止抗凝剂的伴随使用。除分配给研究治疗的患者外,禁止使用补体抑制剂。

[1008] 由于其作用机理,使用依库珠单抗或ALXN1210增加患者对脑膜炎球菌感染(脑膜炎奈瑟氏球菌,N.meningitidis)的敏感性。为了降低脑膜炎球菌感染的风险,所有患者在开始研究药物之前或之时的三年内接种针对脑膜炎球菌感染的疫苗。在接受脑膜炎球菌疫苗后不到2周就开始研究药物治疗的患者,在接种疫苗后2周之前接受适当的预防性抗生素治疗。推荐针对血清型A,C,Y,W135和B的疫苗,如果有的话,以预防常见的致病性脑膜炎球菌血清型。根据现行的国家疫苗接种指南或使用补体抑制剂(例如依库珠单抗)进行疫苗接种的当地实践为患者接种疫苗或重新接种疫苗。

[1009] 疫苗接种可能不足以预防脑膜炎球菌感染。根据官方指导和当地实践,对适当使用抗菌剂可以给予考虑。可监测所有患者的脑膜炎球菌感染的早期征兆,如果怀疑感染立即进行评价,并用适当的抗生素治疗,如果有必要。

[1010] 7.功效评估

[1011] 当患者具有以下情况时,施用压积红细胞(pRBC)输血:

[1012] • 血红蛋白值为9g/dL或更低,且具有足够严重的体征或症状以保证输血正当

[1013] • 血红蛋白值为7g/dL或更低,无论是否存在临床体征或症状

[1014] 在eCRF记录每一位个体患者的与患者需要输血典型相关或促使患者需要输血的体征或症状。保证输血正当的典型贫血相关症状包括心绞痛、精神状态改变(例如晕厥、轻度头痛、神志不清、中风、短暂性脑缺血发作),严重或恶化的呼吸急促以及严重或恶化的疲劳。其他促使潜在需要输血的症状已经在给予输血之前与医学监察员讨论。

[1015] 如果患者在研究过程中符合任一输血标准,则研究者确定要输血的pRBC单位的适当数量。建议在负责输血的血红蛋白测定后48小时内进行输血。在eCRF中记录施用输血,包括血红蛋白结果和触发输血的症状,以及输血的单位数。

[1016] 在随机化之前和第1天研究药物施用之前的5天内,每位患者的血红蛋白均由当地或中心实验室进行评价。如果当时患者的血红蛋白值符合这些输血指导,则患者使用pRBC输血至输血阈值以上的血红蛋白水平,以有随机化的资格。由当地或中心实验室确认患者的输血后血红蛋白值在输血阈值以上。

[1017] E.LDH及其他疾病相关实验室参数

[1018] 收集血液和尿液样品。在研究过程中测量以下与疾病相关的实验室参数:LDH、游离血红蛋白、隐血、尿液、总C5,触珠蛋白,网织红细胞计数,通过高灵敏度流式细胞术评价的PNH RBC克隆大小、D-二聚体浓度、估算的肾小球滤过率(使用“肾脏疾病的饮食调整(Modification of Diet in Renal Disease)”公式计算的),点时间尿(spot urine)白蛋白:肌酸酐比值和C反应蛋白。

[1019] F.生活质量,PNH的其他体征和症状,以及资源利用问卷。

[1020] 在研究药物施用之前,向患者施用两个有效的QoL量表。FACIT疲劳量表(4.0版)是QoL问卷的集合,有关由慢性疾病引起的疲劳症状的管理。FACIT-疲劳量表是一个13项的问卷,用于评估自我报道的疲劳及其对前7天内日常活动和功能的影响。患者以5分制对每个项目评分:0(完全没有)至4(非常)。总得分范围从0到52,得分越高表明QoL越好。

[1021] 欧洲癌症研究与治疗组织(EORTC)生活质量问卷核心30量表(QLQ-C30)3.0版是开

发用于评估癌症患者QoL的问卷。问卷包括以下子量表:总体健康状况、功能量表(身体功能、角色功能、情绪功能、认知功能和社交活动),症状量表(疲劳、恶心和呕吐、和疼痛)和单个项目(呼吸困难、失眠、食欲不振、便秘、腹泻和经济困难)。与QoL相关的30个问题,前28个问题的评分为4分制(1=完全不至4=非常),最后2个问题探查患者的整体健康且QoL以1(非常差)至7(优秀)分制评分。每个子量表的范围为0到100%,得分高代表较高的应答水平。因此,功能量表的高分代表高水平的功能,但是症状量表的高分值代表高水平的症状学/问题。

[1022] 患者完成另外两份问卷以评估疾病负担。这些问卷是在输注研究药物之前施用于患者的。"PNH症状问卷(PNH Symptoms Questionnaire)"列出了以下症状:眼睛发黄、尿液变色、胸痛、呼吸急促、头痛、疲劳、腹痛、神志不清、勃起功能障碍,吞咽困难等。患者指出过去一周其是否经历过每种症状,如果是,则他们定级频率(4分制,从很少到几乎常常),严重性(4分制,从轻微到非常严重),及与之相关的痛苦/麻烦的程度(5分制,范围从根本不到很大)。

[1023] 资源利用调查表要求患者提供过去一个月中他们具有以下情况的次数:拜访了他们的医疗服务提供者主要为了治疗其PNH(不包括方案特定的研究访视),去急诊室主要为了治疗其PNH,被许可入院主要为了治疗其PNH,有深色尿,和/或因PNH症状导致失去工作。

[1024] a)主要不良血管事件

[1025] 将主要不良血管事件(MAVE)评估为不良事件(AE)计划评价的一部分。在eCRF上收集MAVE的描述,包括诊断方法和解决日期(或进行中),作为患者病史(基线之前)的一部分。

[1026] MAVE如下定义:血栓性静脉炎/深静脉血栓形成,肺栓塞,心肌梗死,短暂性脑缺血发作,不稳定型心绞痛,肾静脉血栓形成,急性周围性血管阻塞,肠系膜/内脏静脉血栓形成或梗死,肠系膜/内脏动脉血栓形成或梗死,肝/门静脉血栓形成(Budd-Chiari综合征),脑动脉阻塞/脑血管意外,脑静脉阻塞,肾动脉血栓形成,坏疽(非创伤性;非糖尿病),截肢(非创伤性;非糖尿病),以及真皮血栓形成等。

[1027] G.安全性评估

[1028] 研究者或他/她的指定人员与患者会面,讨论ALXN1210(ravulizumab)和依库珠单抗的潜在安全风险,并给予研究者机会以解决任何患者对该研究的安全性担忧。研究者跟随任何AE到得出他们的结论(解决方案或稳定化)。评估时间表(Schedule of Assessments)指定了临床和实验室评估的时机。跟随任何临床上明显的异常结果,直至解决或稳定化。

[1029] 进行了人口统计学参数的审核,包括年龄,性别,人种和种族。取得并记录了完整的病史。记录体重和身高。身高仅在筛选时测量。

[1030] 在筛选访视时记录患者的PNH病史,包括首次PNH症状的发作、诊断日期、PNH克隆大小、pRBC输血、以及任何MAVE的病史。

[1031] 在筛选访视时记录患者的病史,包括先前和伴随的病况/疾病和输血史。还记录开始筛选之前28天内使用的药物(处方药或非处方药,包括维生素和/或草药补充剂),以及第一剂研究药物之前3年内的脑膜炎球菌疫苗接种情况。

[1032] 体格检查包括以下评估:一般外观;皮肤;头,耳,眼,鼻,和喉;颈部;淋巴结;胸部;心;腹腔;四肢;中枢神经系统;和肌肉骨骼系统。简短的体格检查由与身体系统相关的检查

组成,这些检查基于研究者的判断和患者症状。

[1033] 患者休息至少5分钟后进行生命体征测量,包括收缩压和舒张压(BP;毫米汞柱[mmHg]),心率(搏动/分钟),呼吸频率(呼吸/分钟),以及口腔或鼓膜温度(摄氏度[℃]或华氏度[℉])。

[1034] 收集用于血清妊娠、血液学、化学、凝血和尿分析的样品。在每次研究药物施用之前,收集用于实验室评估的样品。如果发生了突破性溶血的疑似事件,则应进行计划外的访视,在该访视中收集样品以供中心实验室分析LDH和PK/PD。

[1035] 预期一些实验室数值可能由于潜在疾病超出正常值范围。在评估这些数值的临床意义时,研究者使用他们的医学判断。临床意义定义为实验室测量的任何变化,其具有医学相关性和导致医学护理的改变。如果注意到自基线值的临床上显著的实验室变化,则在AE eCRF上将变化记录为AE。研究者还评估所有临床上显著超出范围的值与研究治疗的关系。研究者通过额外的实验室评估来继续监测患者,直到(1)数值恢复到正常范围或基线水平,或者(2)根据研究者的判断,超出正常范围的数值与研究药物的施用或其他的方案特定的程序无关。

[1036] 对于有生育能力的女性,进行血清或尿液妊娠检验(即β-人绒毛膜促性腺激素[β-hCG])。

[1037] 分析血液样品的血清化学参数。间接胆红素由总胆红素值和直接胆红素值计算;因此,如果直接胆红素在定量的极限以下,则无法获得间接胆红素结果。在筛选绝经后女性患者期间测量血清FSH水平,以确认其绝经后状态。进行化学评估。对于其中收集血清化学物的所有访视,使用"肾脏疾病的饮食调整(Modification of Diet in Renal Disease)"公式计算肾小球滤过率。分析血液样品的凝血参数。

[1038] 分析尿液样品。如果肉眼分析结果异常,则对尿液样品进行显微镜检查。还分析尿液样品以测量蛋白质和肌酸酐,以计算尿蛋白:肌酸酐的比率。

[1039] 所有患者注册前均需要进行针对人类免疫缺陷病毒1型(HIV-1)和人类免疫缺陷病毒2型(HIV-2)的HIV检测。不注册已知的HIV阳性的患者。

[1040] 对每位患者,收集单一12导联的数字ECG。在ECG收集之前,患者仰卧约5至10分钟,并且在ECG收集期间仰卧,但清醒。

[1041] 在研究药物施用之前,收集血液样品以检验血清中对ALXN1210或依库珠单抗的ADA的存在性和效价。进行抗体反应的进一步表征,如果适当,包括结合和中和抗体、PK/PD、安全性和ALXN1210或依库珠单抗的活性。

[1042] 不良事件(AE)是在施用药品的患者中任何不良医疗事件发生,并且不一定与此治疗有因果关系。因此,AE可能是与使用药品暂时相关的任何不利或意料之外的迹象(例如,异常的实验室检查结果),症状或疾病,无论是否被认为与药品相关。

[1043] 未发生不利医疗事件的情况(例如,如果计划在研究开始之前住院进行择期手术,出于社会原因或为方便起见),以及在研究开始时存在检测到的没有恶化的先前存在的疾病或病况的预期日常波动不是AE。

[1044] 在临床研究中缺乏药物效果不是AE,因为临床研究的目的是建立药物效果。

[1045] 除非因药物错投导致不利医学事件,药物错投(包括产品的故意误用,滥用和过量)或除方案中定义以外的用途均不视为AE。

[1046] 在研究者/现场察觉的24小时内,报道母亲或父亲暴露于调查产品期间发生妊娠的病例。收集有关胎儿结局和母乳喂养的数据以进行监管报道和安全性评价。

[1047] 从签署同意书开始记录不良事件。在知情同意后但研究药物施用之前报道的AE被视为治疗前AE。

[1048] 已知对C5的抑制增加对由荚膜细菌特别是脑膜炎奈瑟氏球菌(N.meningitidis)引起的感染的敏感性。以下事件是本研究中鉴定的重要风险:脑膜炎球菌感染、败血症、严重感染、曲霉菌感染、输注反应。本研究中感兴趣的其他事件包括以下:严重的皮肤不良反应、心脏疾病(包括心室纤颤)和血管性水肿。

[1049] 使用4.03或更高版本的“不良事件通用术语标准(Common Terminology Criteria for Adverse Events,CTCAE)”对AE的严重性进行分级。为每个AE术语提供了等级(严重性)量表。每个CTCAE术语都是根据“监管活动医学词典(MedDRA®)”的最低级别术语(LLT)。每个LLT均以MedDRA首选术语(PT)编码。

[1050] 等级是指AE的严重性。CTCAE分配1到5的等级,具有每种AE的严重性的独特临床描述(表38)。

[1051] 表37:不良事件严重性分级量表

[1052]

等级	描述
1 级	轻微；无症状或轻微症状；仅临床或诊断观察；未指示的干预
2 级	中等；指示的最少的、局部或非侵入性介入；适合年龄的工具性日常生活活动（ADL）受限 [a]
3 级	严重或有医学意义，但不立即威胁生命；指示住院或住院延长；失能；自我护理受限 [b]
4 级	威胁生命的后果；指示的紧急介入。

[1053]

5 级	与 AE 相关的死亡。

[1054] 缩写:ADL=日常生活活动;AE=不良事件

[1055] [a]工具性ADL是指准备膳食、购买杂货或衣服、使用电话、管理资金等。

[1056] [b]自我护理ADL是指洗澡、穿衣和脱衣、自我喂食、上厕所、服药和非卧床不起。

[1057] 基于“eCRF完成指导(eCRF Completion Guidelines)”中的特定指导,记录AE的严重性的任何变化。严重性(severity)和严重性(seriousness)不同:严重性(severity)描述了AE的强度,而术语严重性(seriousness)指的是满足SAE特定标准的AE。

[1058] 研究者必须基于研究者的医学判断和观察到的与事件相关的症状(表38),为所有AE(严重和非严重)提供因果关系评估(不相关,不太可能,可能,很可能或确定)。该评估记录在eCRF和任何其他适当的表格中。

[1059] 表38:因果关系评估描述

[1060]

评估	描述
无关联/不相关	表明调查产品和所报道事件之间没有因果关系。
不太可能相关	表明临床现象与调查产品以外的原因高度一致，但不能绝对确定归因，也不能完全肯定地排除调查产品与 AE 之间的关系。
可能相关	提示用调查产品进行治疗可引起或有助于 AE（即，该事件遵循了自药物施用时起的合理时间顺序和/或遵循对调查产品的已知反应模式，但也可由其他因素引起）。
很可能相关	表明存在事件与调查产品施用的合理时间顺序，以及事件与调查产品的可能因果关系。这基于调查产品的已知药理作用、已知或先前报道的对调查产品或药物类别的不良反应、或基于研究者临床经验的判断。
确认相关	与调查产品的时间关系，其他情形（并发疾病，并发药物反应或疾病状态的进展/表现）似乎不能解释这一事件，与已知的药物特征相符，停药时改善，再挑战时再现。

[1061] 严重不良事件(SAE)是指任何不良医学事件：

[1062] 1.导致死亡

[1063] 2.威胁生命(即,患者在事件发生时处于死亡的危险)

[1064] 3.要求住院病人住院治疗或延长现有住院

[1065] 4.导致持续或严重的残疾/无能力

[1066] 5.是先天性异常/出生缺陷

[1067] 当基于适当的医学判断,可危及患者或要求干预以防止出现以上所列结果之一时,可能不会导致死亡,立即威胁生命或要求住院的重要医学事件可以认为是严重的不良事件。

[1068] 疑似非预期的严重不良反应(SUSAR)是未在IB中列出的严重事件且研究者鉴定为与调查产品或程序有关。

[1069] 从ICF的签署,直到ET患者的最后一剂研究药物后56天,或直到完成研究的患者最后一剂研究药物后56天,收集所有AE(严重和非严重)。

[1070] (i)药代动力学和药效学

[1071] 在施用研究药物之前和之后,收集用于确定血清药物浓度和PD评估的血液样品。记录每个采样的实际日期和时间(24小时制)。任何给定患者的PK采样时间点数均不超过当前计划的时间点数。如果发生突破性溶血,则要求另外的PK/PD样品。

[1072] 从用于输注药物的手臂的对侧手臂收集用于PK和PD评估的输注结束时的血液样品。

[1073] PK/PD的评估如下:血清ALXN1210和依库珠单抗浓度随时间的变化,cRBC溶血活动随时间的变化(探索性)以及游离和总C5浓度随时间的变化。

[1074] (ii)统计方法和计划分析

[1075] 收集的所有数据均以汇总表的形式显示。所有数据以及从数据中得出的任何结果都显示在详细的数据列表中。适当时,还提供图形展示。所有分析都是使用SAS®发行9.4或更高版本(SAS Institute Inc.,Cary,NC,USA)或其他有效的软件进行。连续变量使用描述性统计数据进行汇总,包括观察次数以及平均值,标准偏差,中位数,最小值和最大值。分类变量通过频率计数和患者百分比进行汇总。除非另有规定,否则进行的所有统计检验均基于2侧5%水平的显著性。任何和所有排除都记录在患者列表中。

[1076] 在数据库锁定和分析之前,在单独的统计分析计划(SAP)中指定了以下统计分析的细节。对方案中描述的数据分析方法的任何更改如果它改变主要或次要目的或研究行为,才仅要求进行修改。临床研究报告(CSR)中描述了对方案或SAP中描述的数据分析方法的任何其他更改以及进行更改的理由。如认为适当,进行数据的其他探索性分析。

[1077] 当所有仍处于研究中的患者均已完成26周的随机治疗期时,基于疗效、安全性、PK和PD以及免疫原性数据产生CSR。在研究完成时,产生总结长期疗效、安全性、PK和PD以及免疫原性数据的最终CSR。

[1078] 195名患者按1:1比例随机分配到继续依库珠单抗(N=98)或转换到ALXN1210(N=97)以确保至少172名可评价的患者(假设脱落率不超过10%)。样品容量估算基于使用ALXN1210治疗的患者相较于使用依库珠单抗治疗的患者的非劣效性设计。使用自基线至第183天通过LDH-PCHG直接测量的溶血的主要终点来评估非劣效性。

[1079] 表39:估算样品容量中使用的参数的汇总

[1080]

参数	LDH的百分比变化
权重	90%
I类误差	1-侧0.025
非劣效性界值	0.15
分配比率	1:1
依库珠单抗/ALXN1210应答的标准偏差	0.30/0.30
假定的治疗差异	0
估算的样品容量(SS)	172
按10%的脱落调整的SS	192

[1081] 注:软件包:Hintze,J.(2011).PASS11.NCSS,LLC.Kaysville,Utah,US.www.ncss.com。

[1082] 在全分析集(FAS)上进行功效分析。主要功效终点分析以及关键次要终点分析也在符合方案集(符合方案(PP)set)上进行。FAS是所有功效分析的主要群体。FAS包括所有接受至少1剂ALXN1210或依库珠单抗的患者。

[1083] PP集,在数据库锁定之前完成,由符合所有以下标准的FAS患者组成:

[1084] • 在26周的随机治疗期间未失去任何剂量的ALXN1210或不超过1剂的依库珠单抗

[1085] • 符合纳入标准#2,3,和4

[1086] • 不符合排除标准#1,2,3,4,或5

[1087] • 从未接受过错误的随机治疗

[1088] • 遵循方案特定的输血指导

[1089] 在“安全集”上进行安全性分析,“安全集”定义为接受至少1剂ALXN1210或依库珠

单抗的所有患者。对接受至少1剂研究药物且具有可评价的PK和PD数据的所有患者进行药代动力学和PD分析。按治疗组和整体汇总FAS和安全集的患者人口统计学和基线特征,包括病史和输血史,以及总体情况。对于FAS和安全集,按治疗组列出每位患者接受的输液次数。

[1090] 主要功效终点是自基线至第183天的LDH-PCHG的治疗组之间的差值。基线定义为在首次研究药物施用之前由中心实验室分析的所有评估的平均值。

[1091] 使用重复测量混合模型(MMRM)分析LDH的百分比变化,该模型具有固定的、分类的治疗效果,研究访视及基于治疗组相互作用的研究访视,以及连续、固定的基线LDH协变量和pRBC输血史的分层随机化指标(第一天前12个月内,是/否)。使用Kenward-Roger近似法估算分母自由度。计算ALXN1210和依库珠单抗治疗组之间的LDH-PCHG的差值以及2侧95%CI。

[1092] 如果差值(ALXN1210-依库珠单抗)的95%CI的上限小于15%的NIM,则总结ALXN1210治疗不劣于依库珠单抗。如果建立了非劣效性,并且观察到ALXN1210的更大效果,则使用2侧5%检验评估其优越性。

[1093] 按治疗组总结突破性溶血患者比例、FACIT-疲劳自基线的变化、不要求输血的患者比例,以及具有稳定的血红蛋白的患者比例的关键次要功效终点。计算ALXN1210和依库珠单抗治疗组的突破性溶血患者的百分比。计算两个治疗组中突破性溶血患者的百分比的差值,以及差值的95%CI。使用Newcombe置信区间法计算ALXN1210和依库珠单抗治疗组之间的差值的95%CI。对输血避免和稳定血红蛋白,采用相同的方法。只有没有接受输血并且不符合方案特定的输血指导的那些患者才实现输血避免。对于FACIT-疲劳自基线的变化,采用用于主要终点的相同方法。

[1094] 这些关键次要终点以分层的方式进行检验,前提是声明主要终点的非劣效性。如果在关键次要终点建立了非劣效性,并且观察到ALXN1210的更大效果,则使用2侧0.05检验来评估每个参数的优越性。

[1095] 在对关键次要功效终点进行分析时,使用封闭检验程序;缺乏检验显著性妨碍后续检验的评估。计算所有关键次要功效终点的估值和置信区间,无论是否缺乏检验显著性妨碍后续检验的评估。

[1096] 1.如果ALXN1210和依库珠单抗治疗组之间突破性溶血患者比例的差值的95%CI的上限小于20%的NIM,则声明对于该参数ALXN1210非劣效并检验下一个参数。

[1097] 2.如果中ALXN1210和依库珠单抗治疗组之间FACIT-疲劳值自基线变化的差值的95%CI下限大于-3的NIM,则声明对于该参数ALXN1210非劣效,并检验下一个参数。

[1098] 3.如果ALXN1210和依库珠单抗治疗组之间TA的差值的95%CI下限大于-20%的NIM,则声明ALXN1210不劣于依库珠单抗,并检验下一个参数。

[1099] 4.如果ALXN1210和依库珠单抗治疗组之间稳定血红蛋白的患者比例的差值的95%CI下限大于-20%的NIM,则声明ALXN1210对于该参数非劣效。

[1100] 计算ALXN1210和依库珠单抗治疗组在治疗期间输注的pRBC的总单位数,以及每个研究访视时LDH处于正常范围的患者数量(%)。按治疗组在基线和在收集这些评估值的研究访视时汇总EORTC-QLQ-C30自基线的变化。按治疗组和在收集这些评估值的研究访视时汇总PNH的临床表现自基线的转换。按治疗组展示任何治疗紧急MAVE数量(n)和有事件的患者数量(n,%)。

[1101] 对安全集进行所有安全分析,安全集定义为接受至少1剂ALXN1210或依库珠单抗的所有患者。安全结果按治疗组进行报道。

[1102] 用于AE的以下定义:

[1103] • 治疗前不良事件:提供知情同意后但在首次输注研究药物之前开始的任何AE。

[1104] • 治疗紧急不良事件(TEAE):在首次输注研究药物期间或之后开始的任何AE。

[1105] 总结TEAE、导致退出研究的TEAE,导致研究治疗中止的TEAE,药物相关的TEAE,研究药物施用期间的TEAE,严重的TEAE和SAE的发生率。所有AE均使用MedDRA 18版或更高版本进行编码,并按系统器官分类(SOC)和PT进行汇总。

[1106] 体格检查结果自基线的不良变化被归类为AE并据此进行分析。在基线和基线后的时间点,描述性地总结生命体征,并按治疗组对自基线的变化进行总结。

[1107] 在基线和基线后每个时间点,描述性地总结了临床化学,血液学和尿分析中的观察值和自基线的变化。对于可以基于正常范围值分为正常、低或高的实验室结果,总结所有研究访视的分类自基线的转换。

[1108] 提供了ECG参数的患者数据列表。按治疗组提供心电图间期(PR,RR,QT和QTcF)自基线的变化。使用Fridericia公式校正(QTcF)心率的QT间隔。

[1109] 治疗组以表格形式总结了异常的免疫原性发现,包括ADA对ALXN1210或依库珠单抗的发生率和效价。可探索一直阳性的患者比例和总是阴性的患者比例。

[1110] 使用接受至少1剂研究药物(即ALXN1210或依库珠单抗)以及具有可评价的PK数据的所有患者的个体血清浓度数据得出ALXN1210和依库珠单抗的PK参数。

[1111] 构建了平均血清浓度-时间概况的图。还可提供个体患者的血清浓度-时间概况的图。实际剂量施用和采样时间用于所有计算。为血清浓度数据,在每个采样时间计算描述性统计数据如适当。可使用本研究的数据或与其他研究的数据组合来考虑评估群体PK。

[1112] 在每次采样时对所有ALXN1210和依库珠单抗PD终点呈现描述性统计。通过评估随时间变化的总的以及游离的C5血清浓度及cRBC溶血的绝对值、以及自基线的变化和百分比变化,来评价IV施用的ALXN1210和依库珠单抗的PD效果,如适当。可使用来自本研究的数据或与来自其他研究的数据组合探索ALXN1210 PK/PD关系的评估。

[1113] 如果缺少第1天的评估,则将筛选评估用作基线评估。QoL仪器缺少的数据按照每个仪器的说明中特定的来处理。

[1114] 实施例5:来自先前使用过依库珠单抗治疗的阵发性夜间性血红蛋白尿症(PNH)成人患者的ALXN1210对比依库珠单抗的3期、随机、开放标签、阳性对照研究的结果

[1115] 以下是从根据上述实施例4中所述方案进行的持续开放标签的、3期临床研究中获得的数据的汇总。功效和安全性结果的汇总如下。

[1116] 1.试验概述

[1117] 进行此3期人临床试验是一项开放标签、随机、阳性对照、多中心研究,以评价通过静脉内(IV)输注施用于已使用依库珠单抗治疗至少6个月的PNH成年患者的ALXN1210(也称为Ultomiris™,抗体BNJ441或ravulizumab)对比依库珠单抗(Soliris®)的安全性及功效。本研究总共注册了195名患者。总共191位患者完成了研究,并且在符合方案分析中包括了这些患者中的186位。在研究过程中仅有4名受试者中止(ALXN1210组1名,依库珠单抗组3名)。

[1118] 这项3期研究达到了其主要目的,并证明ALXN1210(ravulizumab)不劣于依库珠单

抗。具体而言,本研究达到了自基线的LDH百分比变化(LDH-PCHG)的预先指定的非劣效性界值(NIM),优于FDA要求和方案中规定的15%的界值,但在这项研究中并未完全取得优势(p<0.0583)。此外,所有4个关键次要终点偏好ALXN1210,并证明其不劣于依库珠单抗。突破性溶血(BTH)也显示出相对依库珠单抗偏好ALXN1210的数值趋势,为0%相对5.1%。实际上,与5名依库珠单抗(1位依库珠单抗患者有3次BTH事件)相比,没有ALXN1210患者经历BTH。重要的是,敏感性分析在所有功效终点均显示出可靠的结果。数据显示在附图和表格中,下面将进行更全面的讨论。

[1119] 图25显示了比较ALXN1210和依库珠单抗的非劣效性研究的设计。该研究将PNH中ALXN1210的个性化的基于体重的给药方案与依库珠单抗的现有批准的给药方案进行了比较,试图显示在开始这项研究之前已接受依库珠单抗至少6个月的PNH患者中的非劣效性。ALXN1210的剂量选择基于体重,包括第一天的负荷剂量(≥40kg至<60kg的患者为2400mg,≥60kg至<100kg的患者为2700mg,≥100kg的患者为3000mg),随后在第15天及此后每8周维持剂量的ALXN1210(≥40kg至<60kg的患者为3000mg,≥60kg至<100kg的患者为3300mg,≥100kg的患者为3600mg)。见图25。相反,依库珠单抗剂量包括在第1天和此后每2周通过IV施用的900mg的维持剂量。见图25。完成研究后,ALXN1210和依库珠单抗组的受试者均进入延长期,如实施例4所述。在延长期中,ALXN1210组继续接受每8周的ALXN1210。依库珠单抗组接受第183天的ALXN1210负荷剂量(≥40kg至<60kg的患者为2400mg,≥60kg至<100kg的患者为2700mg,≥100kg的患者为3000mg),随后第197天及此后每8周的维持剂量的ALXN1210(≥40kg至<60kg的患者为3000mg,≥60kg至<100kg的患者为3300mg,≥100kg的患者为3600mg)。ALXN1210和依库珠单抗组的完整给药示意图示于图26。

[1120] 本研究注册比原计划更多的患者。具体地,有195名患者注册了研究,并随机到ALXN1210组或依库珠单抗组(见图27)。共有13名受试者筛选失败。在进入并完成26周治疗期的195位患者中,有191位进入了正在进行的延长研究(见图27)。图28显示了研究群体的基线特征和人口统计学。图29显示了疾病的基线特征。

[1121] 在197名随机化的患者中,在FAS和安全集中包括195名接受治疗的患者(ALXN1210组为97名患者,依库珠单抗组为98名患者),如下表40所示。

[1122] 表40:分析数据集(所有随机化的患者)

[1123]

	ALXN1210 n (%)	依库珠单抗 n (%)	总数 n (%)
随机化的患者的数量	98 (100)	99 (100)	197 (100)
FAS 中患者的数量	97 (99.0)	98 (99.0)	195 (99.0)
从 FAS 中排除的患者的数量	1 (1.0)	1 (1.0)	2 (1.0)
PP 集中患者的数量	93 (94.9)	93 (93.9)	186 (94.4)
从 PP 集中排除的患者的数量	5 (5.1)	6 (6.1)	11 (5.6)
安全集中患者的数量	97 (99.0)	98 (99.0)	195 (99.0)
从安全集中排除的患者的数量	1 (1.0)	1 (1.0)	2 (1.0)
PK 分析集中患者的数量	97 (99.0)	98 (99.0)	195 (99.0)
从 PK 分析集中排除的患者的数量	1 (1.0)	1 (1.0)	2 (1.0)

[1124] 缩写:FAS＝全分析集;PP＝符合方案

[1125] 11例患者从PP集排除(ALXN1210:n＝5,依库珠单抗,n＝6)。以下是排除的原因。两名患者经随机化,但由于患者在第一次剂前退出而未经治疗(见表41)。根据在第1天前的6个月针对PNH的贴上标签的给药建议(每14±2天使用依库珠单抗),确定ALXN1210组中的两名患者不符合使用依库珠单抗治疗的标准,因为有几剂依库珠单抗在±2天窗口期外施用。在第1天之前的6个月内确定依库珠单抗组中的两名患者具有LDH值>2×ULN。五名患者(ALXN1210:n＝2,依库珠单抗:n＝3)符合方案特定的pRBC输血标准(血红蛋白≤7g/dL),但当时或在主要评价期期间的任何时候未输血。尽管其他患者符合特定访视时的输血标准,但没有接受输血,这些患者依然包括在PP集中,因为他们根据输血标准接受了至少1次输血。

[1126] 在本研究中发生的,随机化时的实际分层与观察到的输血史分层相比有3个差异,示于表41。在经分层到输血史“是”的24名患者中,有1名患者确定为没有输血史。在173名分层为输血史“否”的患者中,有2名患者具有输血史。

[1127] 表41:随机化及观察到的分层组(所有随机化的患者)

[1128]

随机化时的分层组	观察到的分层组	ALXN1210 (N=98)	依库珠单抗 (N=99)	总数 (N=197)
输血史, n (%)				
是	是	12 (12.2)	11 (11.1)	23 (11.7)
是	否	0	1 (1.0)	1 (0.5)
否	是	1 (1.0)	1 (1.0)	2 (1.0)
否	否	85 (86.7)	86 (86.9)	171 (86.8)

[1129] 注:基线定义为第一剂研究药物前的最后一个非缺失值。LDH的ULN为246U/L。

[1130] 如表42所示,在稳定疾病的患者的研究群体中,只有12.8%的在第一剂研究药物之前的一年有pRBC输血史。在第一剂的1年内输血平均次数,ALXN1210组高于依库珠单抗

组,平均输血单位数也是如此。这种差异可归因于2名严重输血依赖的ALXN1210患者。

[1131] 表42:第一剂前12个月内的红细胞输血(全分析集)

[1132]

变量 分类	ALXN1210 (N=97)	依库珠单抗 (N=98)	总数 (N=195)
第一剂前 1 年内使用 pRBC/全血输注的患者的数量, n (%)	13 (13.4)	12 (12.2)	25 (12.8)
第一剂前一年内的 pRBC/全血输血			
总数	64	30	94
平均值 (SD)	4.9 (5.51)	2.5 (2.32)	3.8 (4.38)
中位数	3.0	1.5	2.0
最小值，最大值	1, 17	1, 8	1, 17

[1133]

第一剂前 1 年内输血的 pRBC/全血的单位			
总数	103	50	153
平均值 (SD)	7.9 (8.78)	4.2 (3.83)	6.1 (7.00)
中位数	4.0	2.5	3.0
最小值，最大值	1, 32	2, 15	1, 32

[1134] 缩写:max=最大值;min=最小值;pRBC=压积红细胞;SD=标准偏差

[1135] 在治疗组之间,患者在知情同意之前经历的PNH症状类型相似,最常见的(>20%所有患者)为疲劳或虚弱(全身无力),红色或黑色尿液,腹痛气短(呼吸困难),CNS相关症状,例如头痛、头晕或难以集中,黄疸(皮肤或眼睛发黄)和吞咽困难。

[1136] 在总群体中,有95.4%的患者证明了在知情同意之前诊断的PNH相关病况,如表43所示。值得注意的是,有37.4%的患者有再生障碍性贫血病史,有9.2%的患者有肾衰竭史,4.6%的患者有骨髓增生异常综合症。

[1137] 表43:在知情同意前任何时间诊断的PNH相关病况(全分析集)

[1138]

PNH 相关病况，n（%）	ALXN1210 (N=97)	依库珠单抗 (N=98)	总数 (N=195)
在知情同意之前患有任何 PNH 病况的患者	90 (92.8)	96 (98.0)	186 (95.4)
贫血	64 (66.0)	67 (68.4)	131 (67.2)
血尿或血红蛋白尿	47 (48.5)	48 (49.0)	95 (48.7)
再生障碍性贫血	34 (35.1)	39 (39.8)	73 (37.4)
肾衰竭	11 (11.3)	7 (7.1)	18 (9.2)
妊娠并发症	4 (4.1)	9 (9.2)	13 (6.7)
骨髓增生异常综合症	3 (3.1)	6 (6.1)	9 (4.6)
其他 [a]	14 (14.4)	14 (14.3)	28 (14.4)

[1139] 注:如患者病历中记录的病况。可以将患者计入一个以上类别。

[1140] [a]“其他”类别包括中性粒细胞减少症(n＝3)、蛋白尿、肾功能不全(n＝3)、淋巴样增生、全血细胞减少症(n＝2)、血小板减少症(n＝3)、缺铁性贫血(n＝2)、非严重性发育不全、脾肿大、肝细胞溶解症1级(n＝2)、溶血性贫血、触珠蛋白崩溃(haptoglobin collapse)、肺动脉高压、单体7,轻度低细胞性骨髓,三谱系造血细胞减少,髓质发育不全,触珠蛋白缺乏和网织红细胞增多症,白细胞减少症,粒细胞生成异常、红细胞生成异常(dyserythropoiesis)、发育异常性红细胞生成异常(dysplasia dyserythropoiesis)、特发性髓质发育不全复发,血小板增多症,血小板减少,白细胞增多,肌肉疼痛和胆结石。缩写:PNH＝阵发性夜间性血红蛋白尿症

[1141] 报道有一个或多个MAVE病史占总患者共的25.6%,如下表44所示。

[1142] 表44:重大不良血管事件的历史(全分析集)

[1143]

MAVE 类别	ALXN1210 (N=97)	依库珠单抗 (N=98)	总数 (N=195)
有 MAVE 病史的患者	28 (28.9)	22 (22.4)	50 (25.6)
血栓性静脉炎/深静脉血栓形成	11 (11.3)	5 (5.1)	16 (8.2)
肝/门静脉血栓形成（Budd-Chiari 综合征）	8 (8.2)	6 (6.1)	14 (7.2)
脑动脉阻塞/脑血管意外	5 (5.2)	6 (6.1)	11 (5.6)
脑静脉阻塞	3 (3.1)	2 (2.0)	5 (2.6)
肠系膜/内脏动脉血栓形成或梗死	2 (2.1)	3 (3.1)	5 (2.6)
肠系膜/内脏静脉血栓形成或梗死	1 (1.0)	4 (4.1)	5 (2.6)
肺栓塞	5 (5.2)	0 (0.0)	5 (2.6)
真皮血栓形成	2 (2.1)	0 (0.0)	2 (1.0)
短暂性脑缺血发作	1 (1.0)	1 (1.0)	2 (1.0)
心肌梗死	1 (1.0)	0 (0.0)	1 (0.5)
急性周围性血管阻塞	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
截肢（非创伤性；非糖尿病性）	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
坏疽（非创伤性；非糖尿病性）	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
肾动脉血栓形成	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
肾静脉血栓形成	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)

[1144]

不稳定型心绞痛	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
其他 [a]	2 (2.1)	3 (3.1)	5 (2.6)

[1145] 注:可以将患者计入一个以上类别。

[1146] [a]“其他”类别包括经颈静脉肝内门体分流术的复发性血栓形成、下腔静脉血栓形成、视网膜静脉血栓形成、左心房血栓、左小腿浅表血栓形成、缺血性小肠炎。

[1147] 缩写:MAVE＝主要不良血管事件

[1148] 如所要求的,所有195位患者都有使用依库珠单抗的病史。在开始研究药物之前或之时的三年内,ALXN1210组中的两名患者未接种脑膜炎球菌感染疫苗。所有其他患者在不迟于第1天接受了脑膜炎球菌疫苗。

[1149] 除脑膜炎球菌疫苗以外,最常报道的(≥10%的)先前药物分组是维生素B12和叶酸(59.5%),β-内酰胺类抗生素(青霉素)(43.1%),抗血栓形成剂(19.0%),用于消化性溃疡和胃食管反流病(15.4%)的药物,以及其他镇痛药和退烧药(12.8%)。总体而言,97.9%的患者(ALXN1210组为97.9%,依库珠单抗组为98.0%)服用至少一种伴随用药。最常报道(≥10%的患者)的伴随药物分组是维生素B12和叶酸(62.1%),β-内酰胺类抗生素(青霉素)(52.8%),其他镇痛药和退热药(36.9%),细菌疫苗(29.2%),抗血栓形成剂(22.6%),病毒疫苗(19.5%),用于消化性溃疡和胃食管反流疾病药物(19.0%),喹诺酮类抗菌药物

(16.4%),抗炎和抗风湿产品:非甾体类(13.3%)和阿片类药物(10.3%)。在研究过程中,共有30.3%的患者经历了非药理学医学程序。

[1150] 2.主要/次要终点和疾病相关参数

[1151] 对于FAS,ALXN1210相较于依库珠单抗在主要终点,自基线至第183天的LDH(LDH-PCHG)的百分比变化,获得统计上显著的非劣效性。具体地,如图30所示,已非常清楚地达到并超过了LDH百分比变化(LDH-PCHG)的主要功效终点。图30中的红色三角形表示FDA要求的以及方案中特定的非劣效性界值。对于LDH-PCHG终点,大大超过了15%的非劣效性界值,达到了好于1%的非劣效性界值。见图30。

[1152] 关键的次要终点,突破性溶血(BTH),FACIT疲劳评分的变化,输血避免(TA)和血红蛋白稳定(HGB-S)也为阳性的,并且相对于依库珠单抗偏好ALXN1210(见图30)。此外,不仅所有次要终点偏好ALXN1210,且它们均大大超过了图中红色三角形所示的非劣效性界值(见图30)。

[1153] 表31中列出了关键的主要和次要终点。还显示了相对于依库珠单抗,在每个终点的治疗效果偏好ALXN1210。例如,第一行显示与依库珠单抗相比,ALXN1210的LDH百分比变化的治疗效果为-9.2%,远大于的15%的所要求非劣效性界值,成为清晰的非劣效性发现。同样,所有主要和次要终点均导致相同结论:相对于依库珠单抗,ALXN1210非劣效。换句话说,发现ALXN1210比依库珠单抗更好,可能由于样品容量的原因,无法得出统计优越性的结论(见图31)。

[1154] LDH-PCHG的本研究的功效数据经受多种不同的敏感性分析。结果显示在图32中。例如,1210的治疗效果(点估计值)比依库珠单抗好-9.2%,95%的置信区间(CI)为-18.8%至0.42%。0.42%的数字大大好于预定义的非劣效性界值15%。该表显示了多种敏感性分析,所有这些都支持该主要分析的可靠发现。值得注意的是,这种一致性对于这种类型的临床试验而言是不寻常的,支持了本研究以高质量进行的观点。

[1155] LDH-PCHG主要终点的功效结果按患者群体的亚组进行分析,示于图33。LDH-PCHG(乳酸脱氢酶百分比变化)是指从基线到第183天的LDH的百分比变化。LDH-PCHG的亚组分析显示,多数证据支持ALXN1210。灰线是95%的置信区间,蓝色方块是点估计。估计基于广义估计方程(GEE)法。该模型包括以下术语:治疗组、输血史和基线LDH水平。在1的右侧,估计值偏好ALXN1210,在左侧,估计值偏好依库珠单抗。所有的点估计值都在预定义的非劣效性界值(红色三角形)(15%)的右侧。没有终点明确偏好依库珠单抗。总之,相对于依库珠单抗,所有亚组都偏好ALXN1210(见图33)。

[1156] 图34显示了LDH随时间自基线的百分比变化平均值(上部)和总水平(下部)。如图34所示,在研究开始时,患者群体LDH水平的平均值在的正常范围内,并且在整个ALXN1210治疗组的研究中仍低于正常上限(1X ULN LDH)。相反,在第29、113和127天,在依库珠单抗治疗组平均LDH水平超过了正常上限。图34中的虚线显示了LDH的正常上限或1X ULN LDH。图表下方的方框显示当天各组中有助于平均值的患者的数量。总之,很清楚,ALXN1210的患者的LDH平均值仍低于1.5X ULN的临界水平(见图34)。在研究过程中的多个时间点维持LDH正常化的患者百分比显示在图35中。整个研究中,超过50%的ALXN1210和依库珠单抗患者均停留在正常范围内(请参见图35)。图36显示了通过慢性疾病治疗功能评估(FACIT)-疲劳量表,第4版评估的生活质量随时间自基线的平均变化。图37显示了FACIT疲劳随时间的平

均评估计值。如图36所示,所述自基线的平均变化显示,在整个研究过程中,ALXN1210治疗组的改善,并且在大多数时间点上均高于依库珠单抗治疗组所见的改善。然而。尽管相对于基线,FACIT疲劳评分比基线有所改善,但两组均未显示出超过3分(>3分)的平均增长,如虚线所示。图表下方的方块显示当天各组中有助于平均值的患者的数量。如图37所示,它显示了FACIT疲劳量表的平均估计得评分(0-52,得分越高,表明疲劳越少),在所有时间点,ALXN1210治疗组显示比依库珠单抗治疗组更高的FACIT疲劳评分。

[1157] 除了主要和次要终点外,研究期间测量了以下与疾病相关的实验室参数:游离血红蛋白、尿液潜血、总C5、触珠蛋白、网织红细胞计数、PNH RBC克隆大小、D-二聚体浓度、eGFR、点时间尿(spoturine)白蛋白:肌酸酐比值和C反应蛋白。基线时各治疗组之间总PNH RBC克隆大小相似,研究期间任一组均无明显变化。在任一治疗组中均未观察到平均游离血红蛋白自基线随时间的变化的明显趋势。在任一治疗组中,大多数基线后研究访视中,平均D二聚体水平从基线降低。两个治疗组在基线时和整个26周治疗期间,平均触珠蛋白较低(参考范围:0.4-2.4g/L)(从基线到第183天,ALXN1210:0.283g/L至0.298g/L;依库珠单抗:0.255g/L至0.257g/L)。在ALXN1210和依库珠单抗治疗组中,大多数患者中尿潜血为阴性,在治疗期间仍保持阴性。在整个26周的治疗期间,两个组的网织红细胞/红细胞比率稳定且一致(从基线到第183天,ALXN1210:5.70%到6.54%;依库珠单抗:5.54%到5.87%)。在两个治疗组中随时间均未观察到平均尿微量白蛋白:肌酸酐比值自基线的显著变化。治疗组之间的平均C反应蛋白水平在基线时相似,在任一治疗组中随时间几乎没注意到变化。

[1158] 3.安全性

[1159] 图38列出了III期ALXN1210-PNH-301临床试验中的关键安全性结果。ALXN1210和依库珠单抗中观察到的不良事件(AE)总体安全性差异通常相似,并且在主要评价期间未观察到因AE或死亡引起的中止(参见图38)。如图39所示,ALXN1210与依库珠单抗相比(4%比8%)严重不良事件(SAE)是较低频率的。最频繁的AE为头痛(27%对比17%)和鼻咽炎(22%对比20%),如图40和41所示。此外,在主要评价期间没有脑膜炎球菌感染(见图42)。

[1160] 针对ALXN1210,没有观察到的抗药抗体(ADA)的治疗紧急病例的观察结果,针对依库珠单抗,有观察到的1例病例。没有中和抗体的产生,并且对PK/PD、功效或安全性无明显影响。

[1161] 本临床试验的药物依从性是完美的,在6个月的治疗期内显示了100%的药物依从性(见图43)。

[1162] 2.药代动力学结果

[1163] 在下表45和46中汇总了ALXN1210的药代动力学参数,分别为第一(诱导)和最后(维持)剂量。第一剂后所有患者ALXN1210的$C_{最大值}$和$C_{波谷值}$的几何平均值(几何CV%)分别为822.3(22.03)和390.9(26.78)μg/mL。在最后一剂ALXN1210后,所有患者$C_{最大值}$和$C_{波谷值}$的几何平均值(%CV)分别为1359.3(19.50)和479.8(30.68)μg/mL。

[1164] 表45:第一(负荷)剂量的ALXN1210后ALXN1210的药代动力学参数($C_{最大值}$和$C_{波谷值}$)(药代动力学分析集)

[1165]

参数	统计学	所有患者 (N=96)	≥40 至<60 kg (N=26)	≥60 至 <100 kg (N=63)	≥100 kg (N=7)
$C_{最大值}$ (μg/mL)	n	95	26	62	7
	Mean	842.9	903.2	823.1	794.7
	SD	203.47	150.42	216.00	239.70
	CV%	24.14	16.65	26.24	30.16
	中位数	811.0	893.0	779.5	802.0
	最小值	511	656	536	511
	最大值	1750	1450	1750	1240
	几何平均值	822.3	892.6	801.0	765.1
	几何 CV%	22.03	15.41	22.77	30.39
$C_{波谷值}$ (μg/mL)	n	96	26	63	7
	Mean	405.4	448.2	394.5	344.3
	SD	121.24	151.41	108.28	50.29
	CV%	29.91	33.78	27.45	14.61
	中位数	384.0	440.5	373.0	352.0
	最小值	197	219	197	294
	最大值	1040	1040	896	421
	几何平均值	390.9	428.6	382.1	341.2
	几何 CV%	26.78	30.34	25.37	14.61

[1166] 缩写:$C_{最大值}$=最大血清浓度;$C_{波谷值}$=波谷血清浓度;CV=变异系数;SD=标准偏差

[1167] 表46:最后保持剂量的ALXN1210后ALXN1210药代动力学参数($C_{最大值}$及$C_{波谷值}$)(药代动力学分析集)

[1168]

参数	统计	所有患者 (N=96)	≥40 to<60 kg (N=27)	≥60 to<100 kg (N=61)	≥100 kg (N=8)
C 最大值 (μg/mL)	n	96	27	61	8
	平均值	1384.5	1561.1	1347.4	1071.1
	SD	267.61	261.30	231.75	115.87
	CV%	19.33	16.74	17.20	10.82
	中位数	1395.0	1520.0	1360.0	1040.0
	最小值	902	1040	902	924
	最大值	2320	2320	1850	1240
	几何平均值	1359.3	1540.8	1327.6	1065.8
	几何 CV%	19.50	16.57	17.60	10.68
C 波谷值 (μg/mL)	n	95	27	60	8
	平均值	500.8	560.7	484.1	423.5
	SD	143.17	135.18	143.05	108.74
	CV%	28.59	24.11	29.55	25.68
	中位数	508.0	542.0	472.5	472.5
	最小值	232	340	240	232
	最大值	854	854	853	520
	几何平均值	479.8	544.9	462.9	408.9
	几何 CV%	30.68	25.00	31.38	30.43

[1169] 缩写:$C_{最大值}$=最大血清浓度;$C_{波谷值}$=波谷血清浓度;CV=变异系数;SD=标准偏差

[1170] 表47中展示了ALXN1210的最后维持剂量后的非房室PK参数。对于所有基于体重的维持剂量,在多次剂量施用后,达到ALXN1210 PK稳态。(表48)

[1171] 表47:最后ALXN1210维持剂量后的ALXN1210非房室分析药代动力学参数的汇总(药代动力学分析集)

[1172]

	所有患者	≥40 至<60kg	≥60 至<100kg	≥100kg

[1173]

PK 参数 (单位)	(N=96) 平均值 ± SD (%CV)	(N=27) 平均值 ± SD (%CV)	(N=61) 平均值 ± SD (%CV)	(N=8) 平均值 ± SD (%CV)
$t_{最大值}$ (h)[a]	2.42 (2.0, 307.0)	2.58 (2.3, 3.5)	2.32 (2.0, 307.0)	2.43 (2.3, 2.8)
$C_{最大值}$ (μg/mL)	1384.5 ± 267.6 (19.3)	1561.1 ± 261.3 (16.7)	1347.4 ± 231.8 (17.2)	1071.1 ± 115.9 (10.8)
$C_{波谷值}$ (μg/mL)	500.8 ± 143.2 (28.6)	560.7 ± 135.2 (24.1)	484.1 ± 143.1 (29.6)	423.5 ± 108.7 (25.7)
AUC_τ (h·μg/mL)	1043617.0 ± 205648.0 (19.7)	1178769.2 ± 185661.1 (29.8)	1004866.7 ± 192953.0 (19.2)	895000.0 ± 137834.3 (15.4)
CL (L/h)	0.0015 ± 0.0006 (35.8)	0.0019 ± 0.0004 (29.0)	0.002 ± 0.0007 (34.5)	0.0022 ± 0.0007 (33.1)
V_z (L)	3.0± 0.7 (22.7)	2.4 ± 0.4 (18.2)	3.2 ± 0.5 (17.3)	3.8 ± 0.9 (23.7)

[1174] 注:因持续的治疗性维持给药,无法准确估算平均半衰期。

[1175] [a] $t_{最大值}$值以中位数(最小值,最大值)表示。

[1176] 缩写:AUC_τ=给药间隔内血清浓度对比时间曲线下的面积;$C_{最大值}$=最大观查到的血清浓度;$C_{波谷值}$=给药间隔结束时的浓度;CL=总清除率;CV=变异系数;SD=标准偏差;$t_{最大值}$=相对于最大观查到的血清浓度的时间;V_z=稳态的分布容积.

[1177] 表48:ALXN1210药代动力学稳态达到的评估(药代动力学分析集)

[1178]

稳态达到	维持剂量 mg (体重组)	斜率	下限 95%CI	上限 95%CI	达到稳态?
第 15, 71, 127, 183 天	3000 (≥ 40 至 < 60 kg)	-0.00001448	-0.00019039	0.00016143	是
第 15, 71, 127, 183 天	3300 (≥ 60 至 < 100 kg)	0.00003648	-0.00006497	0.00013793	是
第 15, 71, 127, 183 天	3600 (≥ 100 kg)	-0.00001702	-0.00021949	0.00018545	是
第 15, 71, 127, 183 天	所有患者	0.00001648	-0.00007798	0.00011093	是

[1179] 缩写:CI=置信区间.

[1180] 图44显示了整个研究过程中每种研究药物,ALXN1210和依库珠单抗的平均血清浓度。每8周一次基于体重的给药导致最大的稳态和波谷暴露量,如图44所示。此外,在每个时间点,ALXN1210的血清浓度持续高于相应的依库珠单抗的浓度(见图44)。

[1181] 4.药效学

[1182] 与依库珠单抗治疗组所见的更大的波动相比,使用ALXN1210的治疗在整个试验和每个给药间隔中导致了持续且完全的补体C5抑制,如图45所示。表49汇总了用ALXN1210

(q8w基于体重的剂量)或依库珠单抗(q2w为900mg)治疗后,随时间的平均的血清游离C5浓度和血清游离C5浓度≥0.5μg/mL的患者的数量(%)。首次输注ALXN1210结束时,平均游离C5水平被抑制大于99%,并且在研究治疗期间仍保持大于99%的抑制(见图45,上部)。相反,依库珠单抗组中游离C5并没有始终仍被抑制超过99%(参见图45,下部)。

[1183] 表49:随时间的平均血清C5浓度及血清游离C5浓度≥0.5μg/mL患者的数量(百分比)(全分析集)

[1184]

	ALXN1210 (N=97)			**依库珠单抗 (N=98)**		
访视	**n**	**平均血清游离 C5 浓度, μg / mL**	**n（%）的血清游离 C5 浓度≥0.5μg/mL 的患者**	**n**	**平均血清游离 C5 浓度, μg / mL**	**n（%）的血清游离 C5 浓度≥0.5μg/mL 的患者**
基线	96	0.02	0	97	0.05	0
第 1 天, EOI	97	0.01	0	98	0.02	0
第 8 天	95	0.02	0	98	0.03	0
第 15 天,给药前	96	0.02	0	96	0.06	1 (1.0)
第 15 天, EOI	93	0.01	0	94	0.02	0
第 22 天	95	0.02	0	96	0.03	0
第 29 天	95	0.02	0	96	0.55	2 (2.1)

[1185]

第 43 天	96	0.04	0	97	0.20	3 (3.1)
第 57 天	96	0.05	0	97	0.33	2 (2.1)
第 71 天,给药前	96	0.06	0	96	0.52	2 (2.1)
第 71 天, EOI	94	0.02	0	92	0.02	0
第 85 天	95	0.04	0	97	0.12	2 (2.1)
第 99 天	93	0.05	0	96	0.26	3 (3.1)
第 113 天	94	0.06	0	96	0.06	1 (1.0)
第 127 天,给药前	96	0.08	0	95	0.44	1 (1.1)
第 127 天, EOI	95	0.02	0	91	0.02	0
第 141 天	96	0.05	0	95	0.07	1 (1.1)
第 155 天	95	0.06	0	95	0.06	1 (1.1)
第 169 天	95	0.07	0	94	0.49	1 (1.1)
第 183 天	95	0.08	0	94	0.36	3 (3.2)

[1186] 注:排除来自每个治疗组的一个第一天基线游离C5样品,因为认为该数据被在生物学上不可信的(biologically implausible)。该排除得到了成对PK数据的证实,因为PK和游离C5样品收集自同一次抽血。

[1187] 注:第29、43、57、85、99、113、141、155和169天代表ALXN1210的任何时间,以及衣库珠单抗的给药前。对于游离C5,BLOQ/2＝0.00915μg/mL用作BLOQ的结果。使用n作为分母计算百分比。

[1188] ALXN1210和依库珠单抗的游离C5数据是从不同的生物分析测定生成的。

[1189] 缩写:BLOQ＝低于定量的极限;C5＝补体成分5;EOI＝输注结束

[1190] 图46显示了血清总C5浓度自基线变化的平均(±95％CI)变化对比时间的概况。治疗之间的血清总C5值在基线时相似,并且在整个治疗期间保持相对稳定,观察到ALXN1210的总C5浓度在所有输注后的EOI均有瞬时减少。

[1191] 实施例6:

[1192] 来自上述3期ALXN-PNH-301和ALXN-PNH-302的ravulizumab的药代动力学参数的描述性统计在下表50中列出。

[1193] 表50:3期研究中(ALXN-PNH-301和ALXN-PNH-302)的Ravulizumab的PK模型参数的群体的汇总

[1194]

给药组	算数平均值 (SD) 中位数 [第 2.5 – 第 97.5 百分位]					
	CL (L/h)	Q (L/h)	Vc (L)	Vp (L)	Vss (L)	t1/2β （天）
2400/3000 mg (N=68)	0.00266 (0.000544) 0.00260 [0.00172 – 0.00388]	0.0131 (0.000803) 0.0133 [0.0114 – 0.0141]	2.87 (0.401) 2.86 [2.18 – 3.76]	1.55 (0.121) 1.58 [1.28 – 1.78]	4.42 (0.475) 4.47 [3.52 – 5.34]	50.6 (8.38) 50.9 [38.0 – 64.3]
2700/3300 mg (N=141)	0.00354 (0.000897) 0.00341 [0.00220 – 0.00584]	0.0165 (0.00140) 0.0162 [0.0144 – 0.0196]	3.65 (0.529) 3.61 [2.63 – 4.71]	2.02 (0.216) 1.98 [1.68 – 2.45]	5.67 (0.668) 5.69 [4.44 – 6.92]	49.5 (9.25) 48.9 [33.5 – 69.2]
3000/3600 mg (N=13)	0.00441 (0.000964) 0.00440 [0.00334 – 0.00608]	0.0208 (0.00108) 0.0202 [0.0199 – 0.0231]	4.28 (0.709) 4.08 [3.30 – 5.58]	2.48 (0.221) 2.42 [2.20 – 2.94]	6.77 (0.830) 6.53 [5.71 – 8.34]	47.1 (8.29) 50.3 [34.5 – 58.2]
所有 3 期患者 (N=222)	0.00332 (0.000941) 0.00320 [0.00190 – 0.00576]	0.0157 (0.00236) 0.0155 [0.0118 – 0.0203]	3.45 (0.652) 3.44 [2.41 – 4.75]	1.91 (0.321) 1.88 [1.38 – 2.50]	5.35 (0.916) 5.35 [3.74 – 7.06]	49.7 (8.94) 49.5 [34.2 – 66.1]

[1195] 缩写:CL＝清除率;CV＝变异系数;PK＝药代动力学;Q＝室间清除率;SD＝标准偏差;$t^{1}/_{2}\beta$＝终末消除半衰期;Vc＝中央室分布容积;Vp＝外周室分布容积

[1196] Ravulizumab清除率(CL)的平均估计值为0.00332L/h(标准偏差(SD),0.00094)。体重≥40至<60kg的患者的平均SD清除率为0.00266L/h(0.00054),体重≥60至<100kg的患者为0.00354L/h(0.00090),体重≥100kg的患者为0.00441L/h(0.00096)。在222例3期PNH患者中,ravulizumab的平均(SD)终末消除半衰期为1193小时或49.7(8.94)天。ravulizumab的平均(SD)Vss为5.35(0.916)L。

[1197] 下表51中列出了使用依库珠单抗的3期研究(ECU-MG-301)的个体贝叶斯估计值的汇总。

[1198] 表51:ECU-MG-301研究的药代动力学模型的最终群体(72轮运行)的个体贝叶斯估计值的汇总

[1199]

	CL (L/h)	V1 (L)	V2 (L)	Q (L/h)	观察到的 $C_{最大值}$ (ug/mL)	SS $C_{最大值}$ (ug/mL)	SS $C_{波谷值}$ (ug/mL)	半衰期 (h)	AUC SS (ug*h/mL)
平均值	0.0106	2.54	2.73	0.251	939	845	348	436	154000
SD	0.00783	0.758	0.554	0.107	353	295	180	152	68600
中位数	0.00785	2.44	2.61	0.218	912	878	348	453	153000
最小值	0.00362	1.32	1.76	0.0956	265	253	29.6	136	26800
最大值	0.0448	5.25	4.26	0.605	1640	1580	831	952	331000

[1200] SS＝稳态;SD＝标准偏差;AUCss如下计算:DOSE/CLi,其中DOSE是研究特定的维持剂量(ECU-MG-301的为1200mg),CLi是个体事后(post-hoc)清除率。

[1201] 对于依库珠单抗,3期ECU-MG-301研究的平均终末消除半衰期为436小时或18.1天。

[1202] 用第一种抗C5抗体治疗患有补体相关疾病(例如PNH或aHUS)的患者,然后转换到使用第二种不同的抗C5抗体治疗。在一个优选的实施方案中,第二种抗C5抗体与第一种抗C5抗体的不同表位结合。为了确保在施用第二种(不同的)抗C5抗体之前第一种抗C5抗体已从患者中清除(例如"洗掉")(例如,避免与聚集、免疫复合物形成等相关的问题),则考虑第一种抗C5抗体的半衰期。在一个实施方案中,在第一种抗C5抗体的最终施用后,直到过了对应于第一种抗C-5抗体半衰期的2、2.5、3、3.5、4、4.5、5、5.5、6、6.5、7或7.5倍的持续时间后才施用所述第二种(不同的)抗C5抗体。

[1203] 在一种情况下,该患者先前已经使用过依库珠单抗治疗,然后转换到使用另一种抗C5抗体(例如ravulizumab,7086抗体,8110抗体,305LO5抗体,SKY59抗体或REGN3918抗体)治疗。当依库珠单抗是第一种施用的抗体时,例如,直到依库珠单抗的最终施用后已经过去至少36、45、54、63、72、81、90、99、108、117或126天为止,才施用第二种(不同的)抗C5抗体。

[1204] 在另一种情况下,该患者先前已经使用ravulizumab治疗,然后转换到使用不同的抗C5抗体(例如依库珠单抗、7086抗体、8110抗体、305LO5抗体、SKY59抗体或REGN3918抗体)治疗。当ravulizumab是第一个施用的抗体时,例如,直到最终施用ravulizumab施用后已经过去至少100、125、150、175、200、225、250、275、300、325、375或400天为止,才施用第二个(不同的)抗C5抗体。

[1205] 另外地或或者,在转换到用第二种(不同的)抗C5抗体治疗之前,使用技术来清除或增强第一种抗C5抗体的清除率。示例性技术包括但不限于血浆去除术、输血或施用抗第一种抗C5抗体的抗体(例如抗依库珠单抗、抗ravulizumab抗体、抗7086抗体、抗8110抗体、抗305LO5抗体、抗SKY59抗体或抗REGN3918抗体)以在施用第二种(不同)抗C5抗体之前清除或增强第一种抗C5抗体的清除率。

[1206] 序列汇总

[1207]

SEQ ID NO:1 GYIFSNYWIQ
SEQ ID NO:2 EILPGSGSTEYTENFKD
SEQ ID NO:3 YFFGSSPNWYFDV
SEQ ID NO:4 GASENIYGALN
SEQ ID NO:5 GATNLAD
SEQ ID NO:6 QNVLNTPLT
SEQ ID NO:7 QVQLVQSGAEVKKPGASVKVSCKASGYIFSNYWIQWVRQAPGQGLEWM GEILPGSGSTEYTENFKDRVTMTRDTSTSTVYMELSSLRSEDTAVYYCARY FFGSSPNWYFDVWGQGTLVTVSS
SEQ ID NO:8 DIQMTQSPSSLSASVGDRVTITCGASENIYGALNWYQQKPGKAPKLLIYGA TNLADGVPSRFSGSGSGTDFTLTISSLQPEDFATYYCQNVLNTPLTFGQGTK VEIK
SEQ ID NO:9

ASTKGPSVFPLAPCSRSTSESTAALGCLVKDYFPEPVTVSWNSGALTSGVH TFPAVLQSSGLYSLSSVVTVPSSNFGTQTYTCNVDHKPSNTKVDKTVERKC CVECPPCPAPPVAGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVVDVSQEDPEVQF NWYVDGVEVHNAKTKPREEQFNSTYRVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKV SNKGLPSSIEKTISKAKGQPREPQVYTLPPSQEEMTKNQVSLTCLVKGFYPS DIAVEWESNGQPENNYKTTPPVLDSDGSFFLYSRLTVDKSRWQEGNVFSCS VMHEALHNHYTQKSLSLSLGK
SEQ ID NO:10 QVQLVQSGAEVKKPGASVKVSCKASGYIFSNYWIQWVRQAPGQGLEWM GEILPGSGSTEYTENFKDRVTMTRDTSTSTVYMELSSLRSEDTAVYYCAR YFFGSSPNWYFDVWGQGTLVTVSSASTKGPSVFPLAPCSRSTSESTAALGCL VKDYFPEPVTVSWNSGALTSGVHTFPAVLQSSGLYSLSSVVTVPSSNFGTQTYT CNVDHKPSNTKVDKTVERKCCVECPPCPAPPVAGPSVFLFPPKPKDTLMISR TPEVTCVVVDVSQEDPEVQFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQFNSTYRVVSVLT VLHQDWLNGKEYKCKVSNKGLPSSIEKTISKAKGQPREPQVYTLPPSQEEMT KNQVSLTCLVKGFYPSDIAVEWESNGQPENNYKTTPPVLDSDGSFFLYSRLTV DKSRWQEGNVFSCSVMHEALHNHYTQKSLSLSLGK
SEQ ID NO:11 DIQMTQSPSSLSASVGDRVTITCGASENIYGALNWYQQKPGKAPKLLIYG ATNLADGVPSRFSGSGSGTDFTLTISSLQPEDFATYYCQNVLNTPLTFGQ GTKVEIKRTVAAPSVFIFPPSDEQLKSGTASVVCLLNNFYPREAKVQWKVDN ALQSGNSQESVTEQDSKDSTYSLSSTLTLSKADYEKHKVYACEVTHQGLSSPV TKSFNRGEC
SEQ ID NO:12 QVQLVQSGAEVKKPGASVKVSCKASGHIFSNYWIQWVRQAPGQGLEW MGEILPGSGHTEYTENFKDRVTMTRDTSTSTVYMELSSLRSEDTAVYYC ARYFFGSSPNWYFDVWGQGTLVTVSS
SEQ ID NO:13

[1208]

ASTKGPSVFPLAPCSRSTSESTAALGCLVKDYFPEPVTVSWNSGALTSGV HTFPAVLQSSGLYSLSSVVTVPSSNFGTQTYTCNVDHKPSNTKVDKTVER KCCVECPPCPAPPVAGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVVDVSQEDPE VQFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQFNSTYRVVSVLTVLHQDWLNGKEYK CKVSNKGLPSSIEKTISKAKGQPREPQVYTLPPSQEEMTKNQVSLTCLVKG FYPSDIAVEWESNGQPENNYKTTPPVLDSDGSFFLYSRLTVDKSRWQEGN VFSCSVLHEALHSHYTQKSLSLSLGK
SEQ ID NO:14 QVQLVQSGAEVKKPGASVKVSCKASGHIFSNYWIQWVRQAPGQGLEWM GEILPGSGHTEYTENFKDRVTMTRDTSTSTVYMELSSLRSEDTAVYYCAR YFFGSSPNWYFDVWGQGTLVTVSS ASTKGPSVFPLAPCSRSTSESTAALGCL VKDYFPEPVTVSWNSGALTSGVHTFPAVLQSSGLYSLSSVVTVPSSNFGTQTYT CNVDHKPSNTKVDKTVERKCCVECPPCPAPPVAGPSVFLFPPKPKDTLMISR TPEVTCVVVDVSQEDPEVQFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQFNSTYRVVSVLT VLHQDWLNGKEYKCKVSNKGLPSSIEKTISKAKGQPREPQVYTLPPSQEEMT KNQVSLTCLVKGFYPSDIAVEWESNGQPENNYKTTPPVLDSDGSFFLYSRLTV DKSRWQEGNVFSCSVLHEALHSHYTQKSLSLSLGK
SEQ ID NO:15 ASTKGPSVFPLAPCSRSTSESTAALGCLVKDYFPEPVTVSWNSGALTSGVH TFPAVLQSSGLYSLSSVVTVTSSNFGTQTYTCNVDHKPSNTKVDKTVERKC CVECPPCPAPPVAGPSVFLFPPKPKDTLYITREPEVTCVVVDVSHEDPEVQF NWYVDGMEVHNAKTKPREEQFNSTFRVVSVLTVVHQDWLNGKEYKCKV SNKGLPAPIEKTISKTKGQPREPQVYTLPPSREEMTKNQVSLTCLVKGFYP SDIAVEWESNGQPENNYKTTPPMLDSDGSFFLYSKLTVDKSRWQQGNVF SCSVMHEALHNHYTQKSLSLSPGK
SEQ ID NO:16 QVQLVQSGAEVKKPGASVKVSCKASGYIFSNYWIQWVRQAPGQGLEWM

[1209]

GEILPGSGSTEYTENFKDRVTMTRDTSTSTVYMELSSLRSEDTAVYYCAR YFFGSSPNWYFDVWGQGTLVTVSSASTKGPSVFPLAPCSRSTSESTAALG CLVKDYFPEPVTVSWNSGALTSGVHTFPAVLQSSGLYSLSSVVTVTSSNF GTQTYTCNVDHKPSNTKVDKTVERKCCVECPPCPAPPVAGPSVFLFPPKP KDTLYITREPEVTCVVVDVSHEDPEVQFNWYVDGMEVHNAKTKPREEQ FNSTFRVVSVLTVVHQDWLNGKEYKCKVSNKGLPAPIEKTISKTKGQPRE PQVYTLPPSREEMTKNQVSLTCLVKGFYPSDIAVEWESNGQPENNYKTTP PMLDSDGSFFLYSKLTVDKSRWQQGNVFSCSVMHEALHNHYTQKSLSLS PGK
SEQ ID NO:17 GASENIYHALN
SEQ ID NO:18 EILPGSGHTEYTENFKD
SEQ ID NO:19 GHIFSNYWIQ
SEQ ID NO:20 QVQLVQSGAEVKKPGASVKVSCKASGHIFSNYWIQWVRQAPGQGLEW MGEILPGSGHTEYTENFKDRVTMTRDTSTSTVYMELSSLRSEDTAVYYC ARYFFGSSPNWYFDVWGQGTLVTVSSASTKGPSVFPLAPCSRSTSESTAALG CLVKDYFPEPVTVSWNSGALTSGVHTFPAVLQSSGLYSLSSVVTVPSSNFGTQT YTCNVDHKPSNTKVDKTVERKCCVECPPCPAPPVAGPSVFLFPPKPKDTLMIS RTPEVTCVVVDVSQEDPEVQFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQFNSTYRVVSVL TVLHQDWLNGKEYKCKVSNKGLPSSIEKTISKAKGQPREPQVYTLPPSQEEMT KNQVSLTCLVKGFYPSDIAVEWESNGQPENNYKTTPPVLDSDGSFFLYSRLTV DKSRWQEGNVFSCSVMHEALHNHYTQKSLSLSLGK
SEQ ID NO:21

[1210]

SYAIS
SEQ ID NO:22 GIGPFFGTANYAQKFQG
SEQ ID NO:23 DTPYFDY
SEQ ID NO:24 SGDSIPNYYVY
SEQ ID NO:25 DDSNRPS
SEQ ID NO:26 QSFDSSLNAEV
SEQ ID NO:27 QVQLVQSGAEVKKPGSSVKVSCKASGGTFSSYAISVWRQAPGQGLEWMGGIGPFF GTANYAQKFQGRVTITADESTSTAYMELSSLRSEDTAVYYCARDTPYFD YWGQGTLVTVSS
SEQ ID NO:28 DIELTQPPSVSVAPGQTARISCSGDSIPNYYVYWYQQKPGQAPVLVIYDDSNRPSGIP ERFSGSNSGNTATLTISGTQAEDEADYYCQSFDSSLNAEVFGGGTK LTVL
SEQ ID NO:29 NYIS
SEQ ID NO:30 IIDPDDSYTEYSPSFQG

[1211]

SEQ ID NO:31 YEYGGFDI
SEQ ID NO:32 SGDNIGNSYVH
SEQ ID NO:33 KDNDRPS
SEQ ID NO:34 GTYDIESYV
SEQ ID NO:35 EVQLVQSGAEVKKPGESLKISCKGSGYSFTNYISWVRQMPGKGLEWMGIIDPDDSY TEYSPSFQGQVTI SADKSISTAYLQWSSLKASDTAMYYCARYEYGGFDI WGQGTLVTVSS
SEQ ID NO:36 SYELTQPPSVSVAPGQTARISCSGDNIGNSYVHWYQQKPGQAPVLVIYKDNDRPSGI PERFSGSNSGNT ATLTISGTQAEDEADYYCGTYDIESYVFGGGTKLTV L
SEQ ID NO:37 SSYYVA
SEQ ID NO:38 AIYTGSGATYKASWAKG
SEQ ID NO:39 DGGYDYPTHAMHY
SEQ ID NO:40

[1212]

QASQNIGSSLA
SEQ ID NO:41 GASKTHS
SEQ ID NO:42 QSTKVGSSYGNH
SEQ ID NO:43 QVQLVESGGGLVQPGGSLRLSCAASGFTSHSSYYVAWVRQAPGKGLEWVGAIYTG SGATYKASWAKGRFTISKDTSKNQVVLTMTNMDPVDTATYYCASDGGYDYPTHA MHYWGQGTLVTVSS
SEQ ID NO:44 DVVMTQSPSSLSASVGDRVTITCQASQNIGSSLAWYQQKPGQAPRLLIYGASKTHS GVPSRFSGSGSGTDFTLTISSLQPEDVATYYCQSTKVGSSYGNHFGGGTKVEIK
SEQ ID NO:45 QVQLVESGGGLVQPGRSLRLSCAASGFTVHSSYYMAWVRQAPGKGLEWVGAIFT GSGAEYKAEWAKGRVTISKDTSKNQVVLTMTNMDPVDTATYYCASDAGYDYPTH AMHYWGQGTLVTVSSASTKGPSVFPLAPSSKSTSGGTAALGCLVKDYFPEPVTVS WNSGALTSGVHTFPAVLQSSGLYSLSSVVTVPSSSLGTQTYICNVNHKPSNTKVDK KVEPKSCDKTHTCPPCPAPELRRGPKVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVVDVSHED PEVKFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQYNSTYRVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKV SNKGLPSSIEKTISKAKGQPREPQVYTLPPSREEMTKNQVSLTCLVKGFYPSDIAVE WESNGQPENNYKTTPPVLDSDGSFFLYSKLTVDKSRWQQGNVFSCSVLHEALHAH YTRKELSLSP
SEQ ID NO:46 DIQMTQSPSSLSASVGDRVTITCRASQGISSSLAWYQQKPGKAPKLLIYGASETESG

[1213]

VPSRFSGSGSGTDFTLTISSLQPEDFATYYCQNTKVGSSYGNTFGGGTKVEIKRTVA APSVFIFPPSDEQLKSGTASVVCLLNNFYPREAKVQWKVDNALQSGNSQESVTEQD SKDSTYSLSSTLTLSKADYEKHKVYACEVTHQGLSSPVTKSFNRGEC
SEQ ID NO:47 QVQLQESGPGLVKPSETLSLTCTVSGDSVSSSYWTWIRQPPGKGLEWIGYIYYSGSS NYNPSLKSRATISVDTSKNQFSLKLSSVTAADTAVYYCAREGNVDTTMIFDYWGQ GTLVTVSS
SEQ ID NO:48 AIQMTQSPSSLSASVGDRVTITCRASQGIRNDLGWYQQKPGKAPKLLIYAASSLQSG VPSRFAGRGSGTDFTLTISSLQPEDFATYYCLQDFNYPWTFGQGTKVEIK
SEQ ID NO:49 QVQLQESGPGLVKPSETLSLTCTVSGDSVSSSYWTWIRQPPGKGLEWIGYIYYSGSS NYNPSLKSRATISVDTSKNQFSLKLSSVTAADTAVYYCAREGNVDTTMIFDYWGQ GTLVTVSSASTKGPSVFPLAPCSRSTSESTAALGCLVKDYFPEPVTVSWNSGALTSG VHTFPAVLQSSGLYSLSSVVTVPSSSLGTKTYTCNVDHKPSNTKVDKRVESKYGPP CPPCPAPEFLGGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVVDVSQEDPEVQFNWYVDG VEVHNAKTKPREEQFNSTYRVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKGLPSSIEKTIS KAKGQPREPQVYTLPPSQEEMTKNQVSLTCLVKGFYPSDIAVEWESNGQPENNYK TTPPVLDSDGSFFLYSRLTVDKSRWQEGNVFSCSVMHEALHNHYTQKSLSLSLGK
SEQ ID NO:50 AIQMTQSPSSLSASVGDRVTITCRASQGIRNDLGWYQQKPGKAPKLLIYAASSLQSG VPSRFAGRGSGTDFTLTISSLQPEDFATYYCLQDFNYPWTFGQGTKVEIKRTVAAPS VFIFPPSDEQLKSGTASVVCLLNNFYPREAKVQWKVDNALQSGNSQESVTEQDSKD STYSLSSTLTLSKADYEKHKVYACEVTHQGLSSPVTKSFNRGEC

[1214]

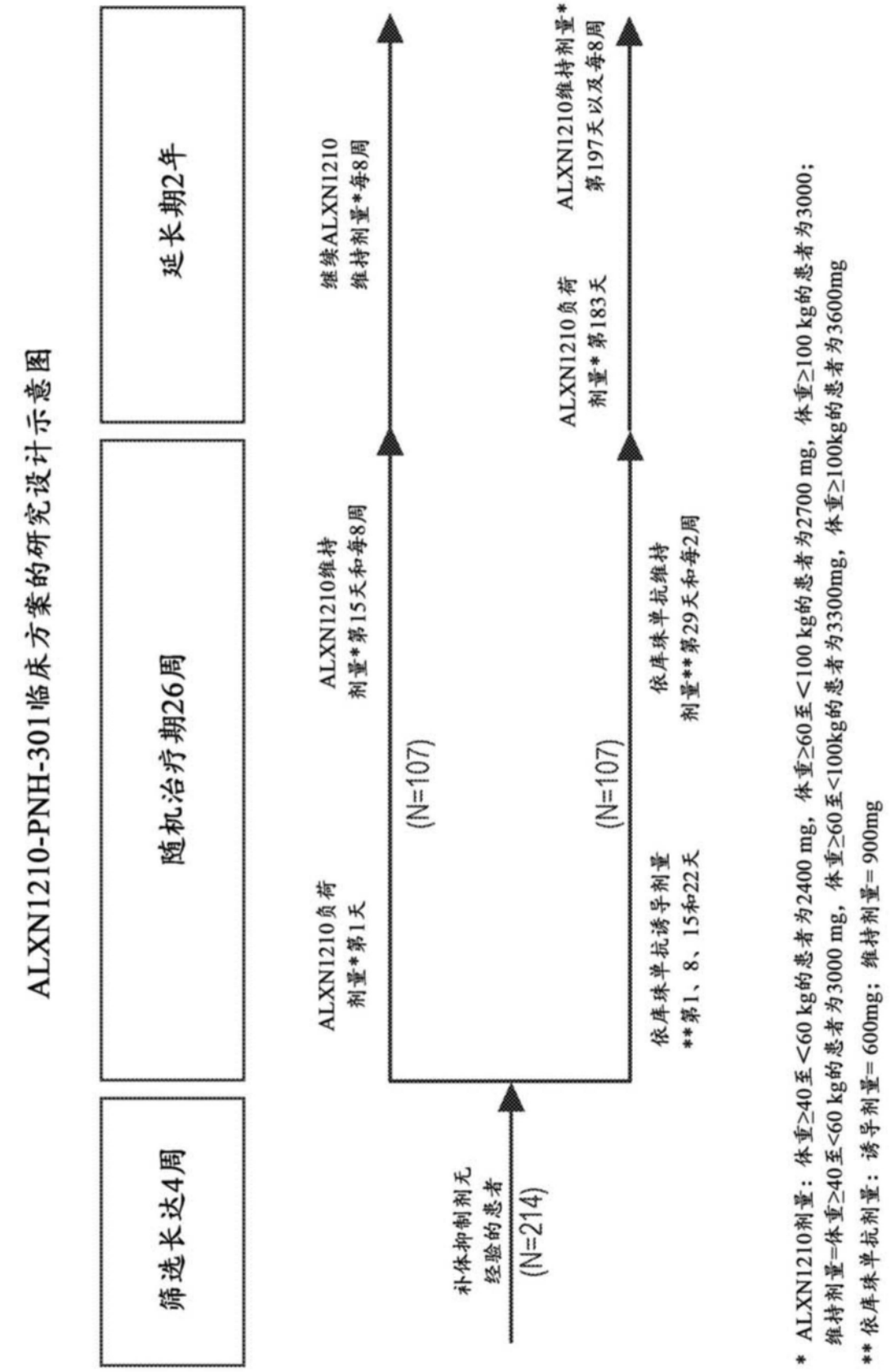

ALXN1210-PNH-301临床方案的研究设计示意图
筛选长达4周
随机治疗期26周
延长期2年
补体抑制剂无经验的患者
(N=214)
ALXN1210负荷剂量*第1天
ALXN1210维持剂量*第15天和每8周
(N=107)
继续ALXN1210维持剂量*每8周
依库珠单抗诱导剂量**第1、8、15和22天
依库珠单抗维持剂量**第29天和每2周
(N=107)
ALXN1210负荷剂量*第183天
ALXN1210维持剂量*第197天以及每8周
* ALXN1210剂量：体重≥40至＜60 kg的患者为2400 mg，体重≥60至＜100 kg的患者为2700 mg，体重≥100 kg的患者为3000；
维持剂量=体重≥40至<60 kg的患者为3000 mg，体重≥60至<100kg的患者为3300mg，体重≥100kg的患者为3600mg
** 依库珠单抗剂量：诱导剂量= 600mg；维持剂量= 900mg

图1

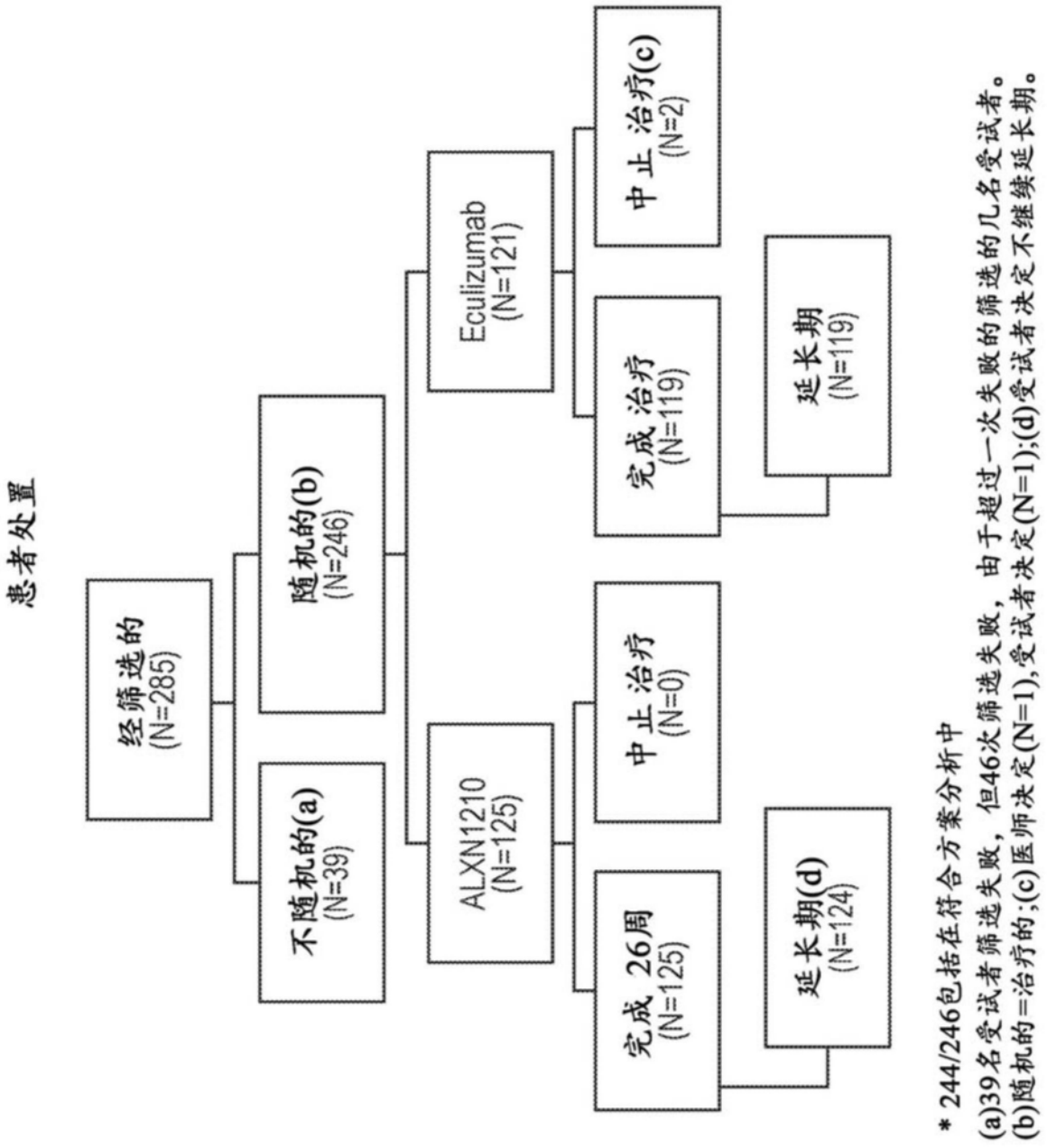

患者处置
经筛选的
(N=285)
不随机的(a)
(N=39)
随机的(b)
(N=246)
ALXN1210
(N=125)
Eculizumab
(N=121)
完成 26周
(N=125)
中止 治疗
(N=0)
完成 治疗
(N=119)
中止 治疗(c)
(N=2)
延长期(d)
(N=124)
延长期
(N=119)
* 244/246包括在符合方案分析中
(a)39名受试者筛选失败，但46次筛选失败，由于超过一次失败的筛选的几名受试者。
(b)随机的=治疗的;(c)医师决定(N=1),受试者决定(N=1);(d)受试者决定不继续延长期。

图2

基线特征及人口统计学

变量	统计学	ALXN1210 (N=125)	依库珠单抗 (N=121)	总计 (N=246)
性别				
男性	N (%)	65 (52%)	69 (57%)	134 (54%)
女性		60 (48%)	52 (43%)	112 (46%)
输注年龄(岁)	平均值(SD)	44.8 (15.2)	46.2 (16.2)	45.5 (15.7)
种族(非拉丁裔/拉丁美洲裔)	N (%)	116 (93%)	102 (84%)	218 (89%)
人种	N (%)			
亚洲人		72 (58%)	57 (47%)	129 (52%)
非日本日种人		53 (42%)	42 (35%)	95 (39%)
白人		19 (15%)	15 (12%)	34 (14%)
其他		43 (34%)	51 (42%)	94 (38%)
		10 (8%)	13 (11%)	23 (9%)
体重(kg)	平均值(SD)	68.2 (15.6)	69.2 (14.9)	68.7 (15.2)
身高(cm)	平均值(SD)	166.3 (9.0)	166.2 (10.7)	166.2 (9.8)
LDH(随机)				
1.5 - <3xULN	N (%)	18 (14%)	16 (13%)	34 (14%)
> 3xULN		107 (86%)	105 (87%)	212 (86%)
pRBC(随机)	N (%)			
0 单位		23 (18%)	21 (17%)	43 (18%)
1-14 单位		79 (63%)	78 (64%)	156 (63%)
>14 单位		23 (18%)	22 (18%)	45 (19%)

图3

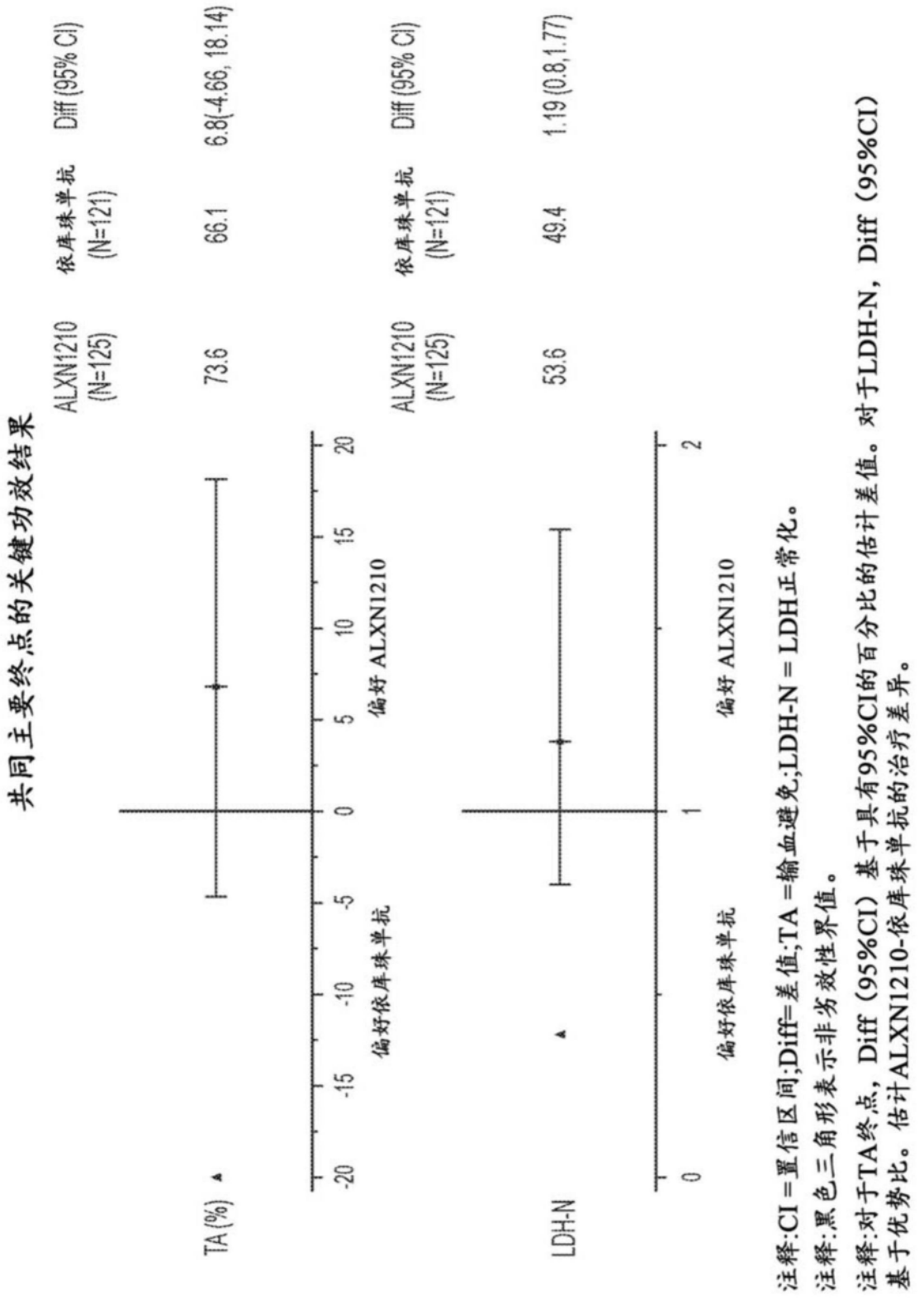

共同主要终点的关键功效结果
ALXN1210 (N=125)
依库珠单抗 (N=121)
Diff (95% CI)
TA (%)
73.6
66.1
6.8(-4.66, 18.14)
-20 -15 -10 -5 0 5 10 15 20
偏好依库珠单抗
偏好 ALXN1210
ALXN1210 (N=125)
依库珠单抗 (N=121)
Diff (95% CI)
LDH-N
53.6
49.4
1.19 (0.8,1.77)
0 1 2
偏好依库珠单抗
偏好 ALXN1210
注释:CI =置信区间;Diff=差值;TA =输血避免;LDH-N = LDH正常化。
注释:黑色三角形表示非劣效性界值。
注释:对于TA终点，Diff（95%CI）基于具有95%CI的百分比的估计差值。对于LDH-N，Diff（95%CI）基于优势比。估计ALXN1210-依库珠单抗的治疗差异。

图4

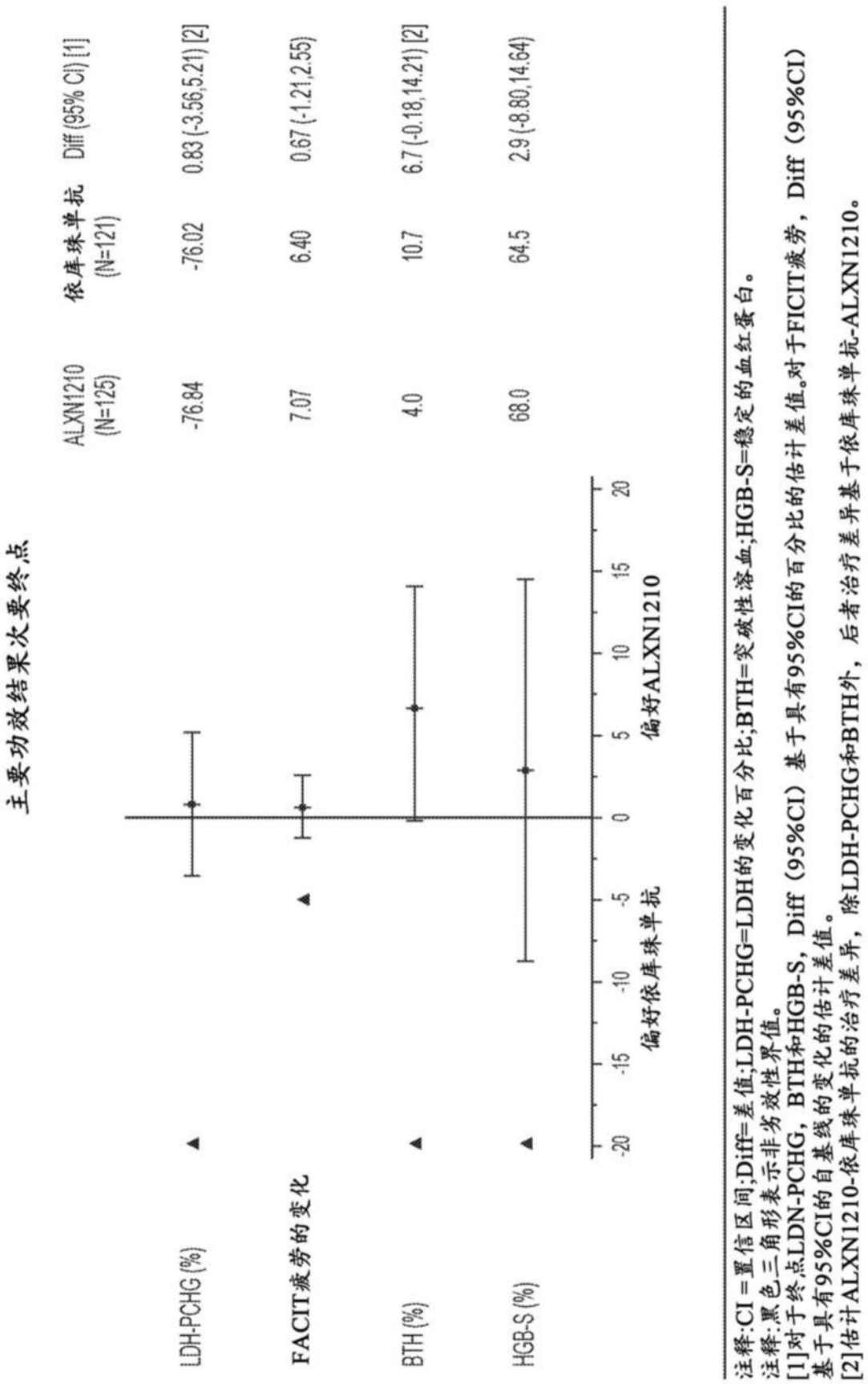

主要功效结果次要终点
ALXN1210 (N=125)
依库珠单抗 (N=121)
Diff (95% CI) [1]
LDH-PCHG (%)
-76.84
-76.02
0.83 (-3.56,5.21) [2]
FACIT疲劳的变化
7.07
6.40
0.67 (-1.21,2.55)
BTH (%)
4.0
10.7
6.7 (-0.18,14.21) [2]
HGB-S (%)
68.0
64.5
2.9 (-8.80,14.64)
-20 -15 -10 -5 0 5 10 15 20
偏好依库珠单抗
偏好ALXN1210
注释:CI =置信区间;Diff=差值;LDH-PCHG=LDH的变化百分比;BTH=突破性溶血;HGB-S=稳定的血红蛋白。
注释:黑色三角形表示非劣效性界值。
[1]对于终点LDN-PCHG，BTH和HGB-S，Diff（95%CI）基于具有95%CI的百分比的估计差值。对于FICIT疲劳，Diff（95%CI）基于具有95%CI的自基线的变化的估计差值。
[2]估计ALXN1210-依库珠单抗的治疗差异，除LDH-PCHG和BTH外，后者治疗差异基于依库珠单抗-ALXN1210。

图5

主要终点和次要终点的关键功效结果

终点	ALXN1210 (N=125)	依库珠单抗 (N=121)	用于Trt比较的统计	治疗效果	NIM	结论(1)
共同主要						
TA	73.6% (65.9%, 81.3%)	66.1% (57.7%, 74.6%)	比率差值	6.8% (**-4.7%**, 18.1%)	-20%	非劣效
LDH-N	53.6% (45.9%, 61.2%)	49.4% (41.7%, 57.0%)	优势比	1.19 (**0.80**, 1.77)	0.39	非劣效
关键次要						
LDH-PCHG	-76.8% (-80.0%, -73.7%) (N=124)	-76.0% (-79.2%, -72.8%) (N=118)	自基线的%变化的差值	-0.83% (-5.2%, **3.6%**)	20%	非劣效
FACIT	7.1 (5.6, 8.6) (N=125)	6.4 (4.9, 8.0) (N=119)	自基线的%变化的差值	0.67 (**-1.2**, 2.6)	-5.0	非劣效
BTH	4.0% (0.6%, 7.4%)	10.7% (5.2%, 16.3%)	比率差值	-6.7% (-14.2%, **0.18%**)	20%	非劣效
HGB-S	68.0% (59.8%, 76.2%)	64.5% (55.9%, 73.0%)	比率差值	2.9% (**-8.8%**, 14.6%)	-20%	非劣效

图6

TA的敏感性分析

分析	治疗效果（95%CI）
全分析	6.8% (-4.7%, 18.1%)
符合方案	7.2% (-4.1%, 18.9%)
pRBC类别:0,1-4,>4-14和>单位	7.5% (-4.1%, 18.9%)
独立于方案特定的指导	6.9% (-4.6%, 18.1%)
独立于随机化因素治疗效果	7.5% (-4.0%, 18.7%)

图7

注释：CI=置信区间;NE=不可估计的;OR=优势比;LDH-N=乳酸脱氢酶正常化;ULN=正常上限。LDH的ULN为246U/;黑色三角形表示非劣效性界值，x轴以对数标度显示。

图8

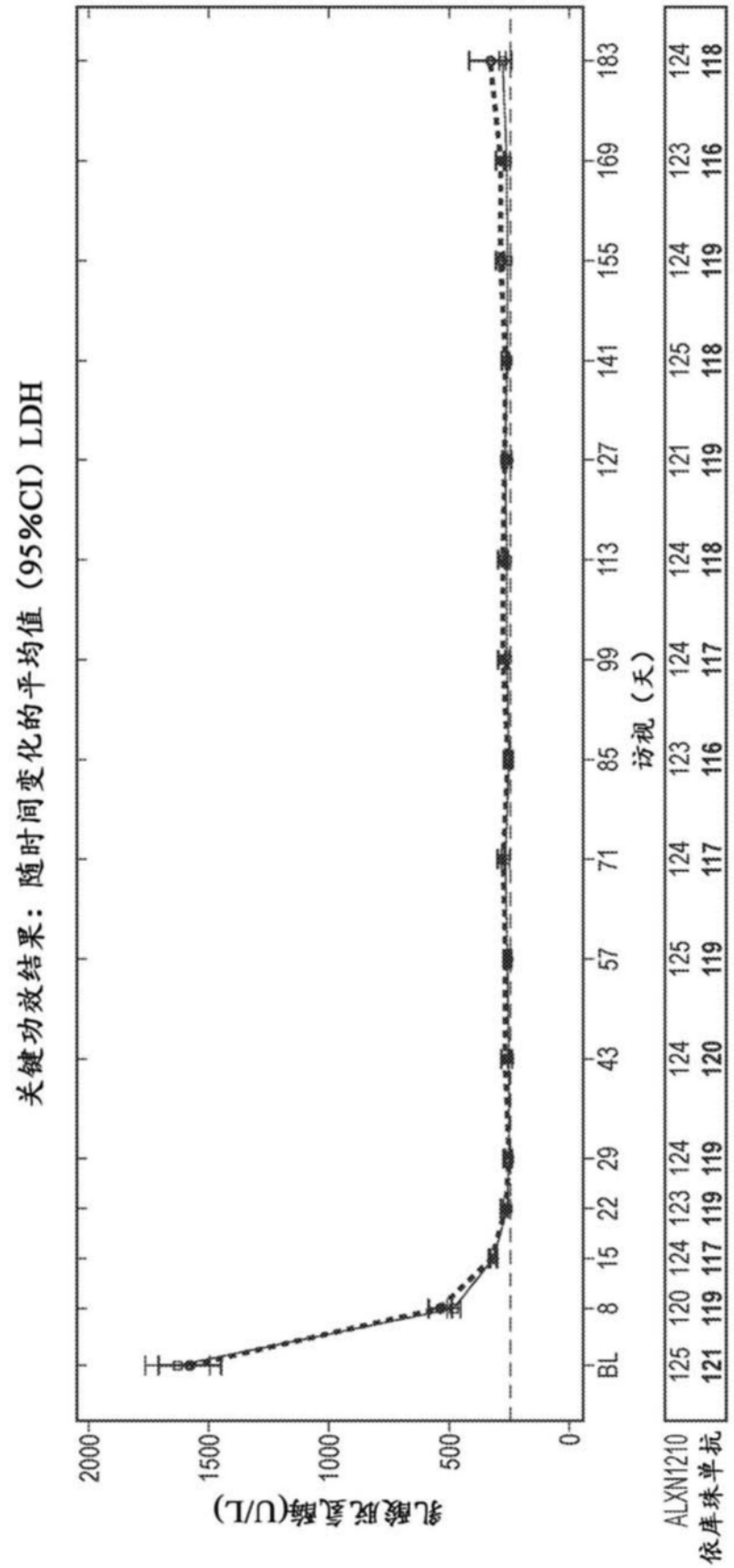

关键功效结果：随时间变化的平均值（95%CI）LDH
乳酸脱氢酶(U/L)
2000
1500
1000
500
0
BL 8 15 22 29 43 57 71 85 99 113 127 141 155 169 183
访视（天）
ALXN1210 125 120 124 123 124 124 125 124 123 124 121 125 124 123 124
依库珠单抗 121 119 117 119 119 120 119 117 116 118 119 118 119 116 118

图9

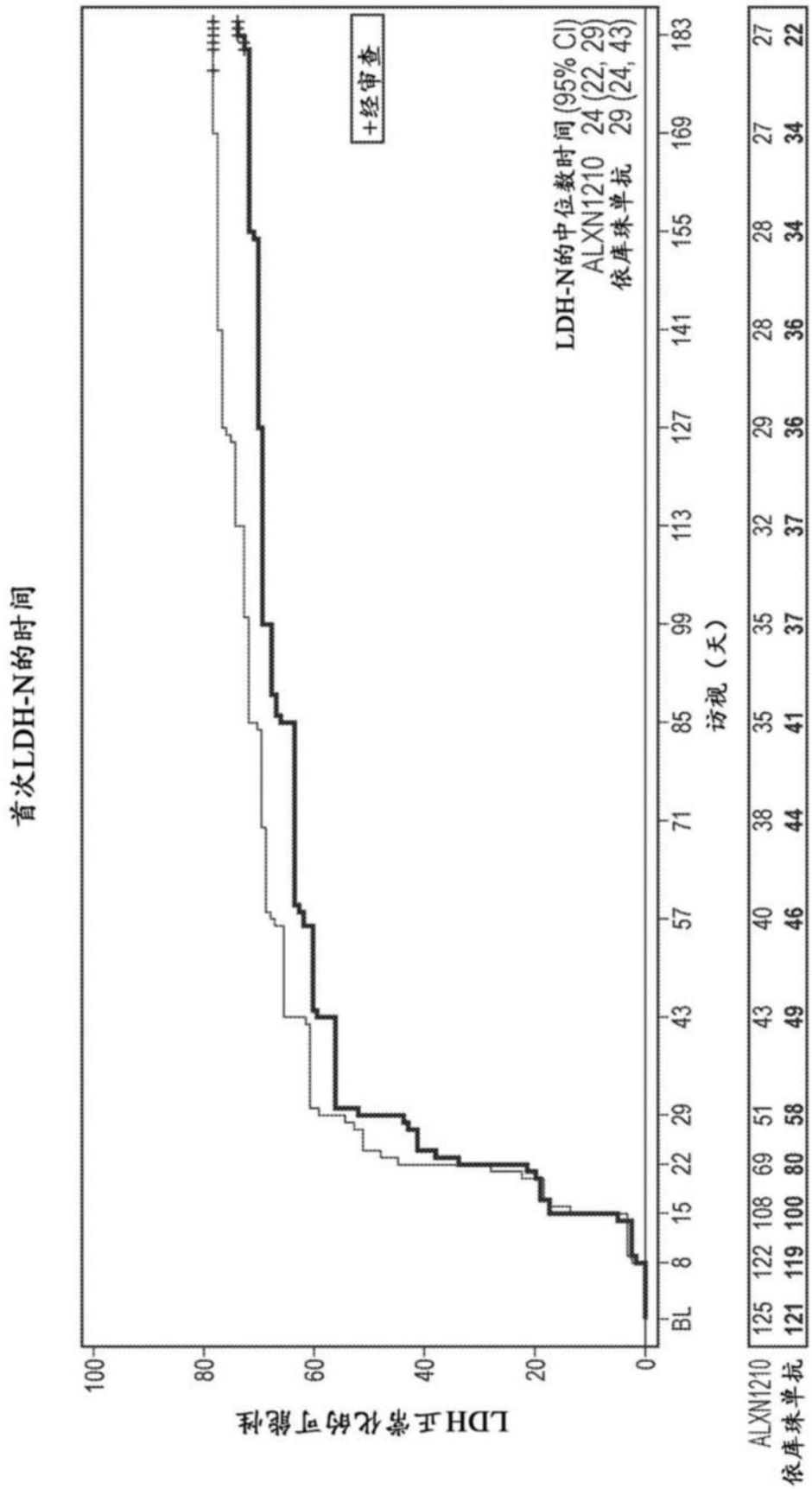

首次LDH-N的时间
LDH正常化的可能性
100
80
60
40
20
0
+经审查
LDH-N的中位数时间(95% CI)
ALXN1210 24 (22, 29)
依库珠单抗 29 (24, 43)
BL 8 15 22 29 43 57 71 85 99 113 127 141 155 169 183
访视（天）
ALXN1210 125 122 108 69 51 43 40 38 35 35 32 29 28 28 27 27
依库珠单抗 121 119 100 80 58 49 46 44 41 37 37 36 36 34 34 22

图10

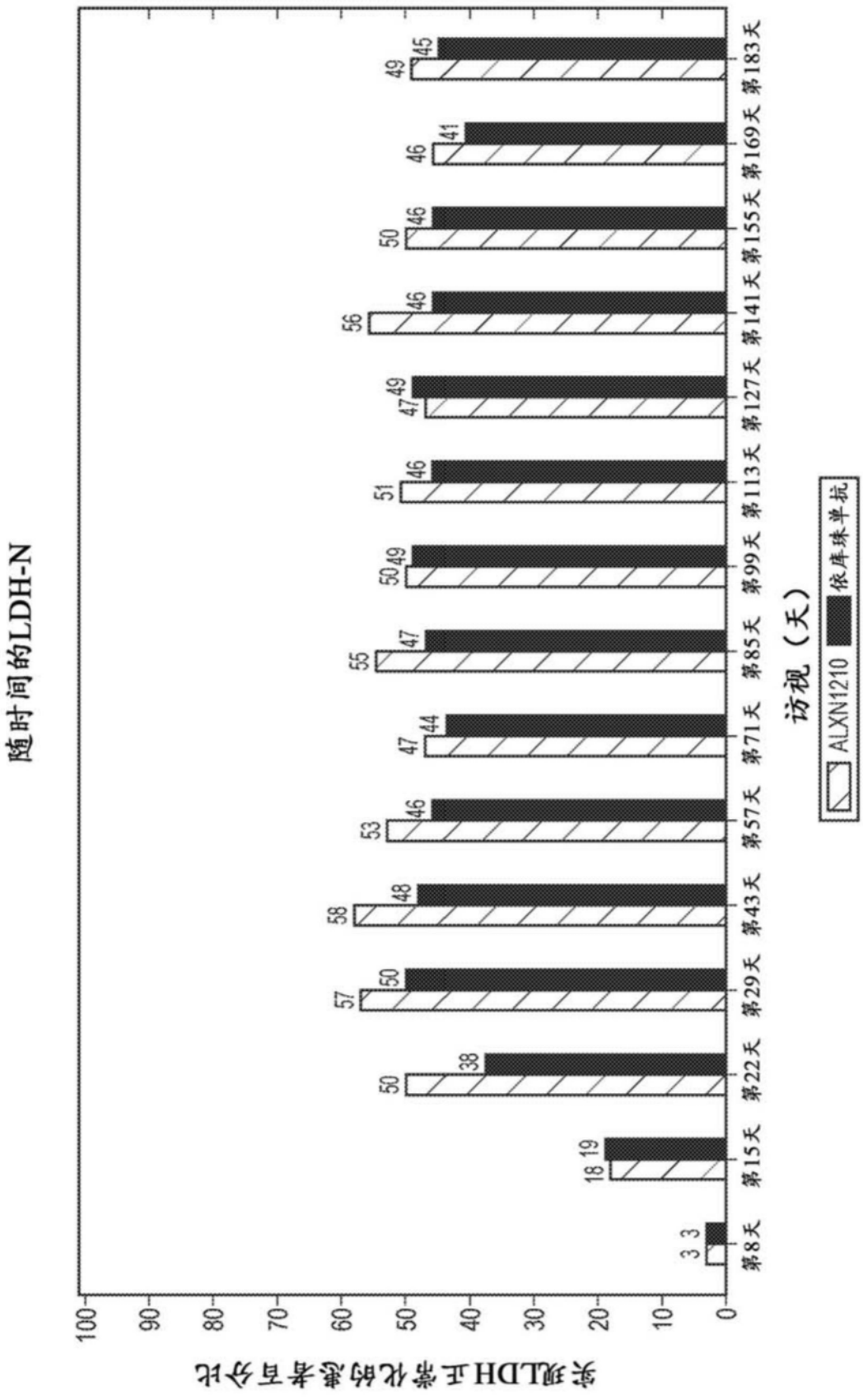

随时间的LDH-N
获现LDH正常化的患者百分比
100
90
80
70
60
50
40
30
20
10
0
3 3
18 19
50 38
57 50
58 48
53 46
47 44
55 47
50 49
51 46
47 49
56 46
50 46
46 41
49 45
第8天
第15天
第22天
第29天
第43天
第57天
第71天
第85天
第99天
第113天
第127天
第141天
第155天
第169天
第183天
访视（天）
ALXN1210
依库珠单抗

图11

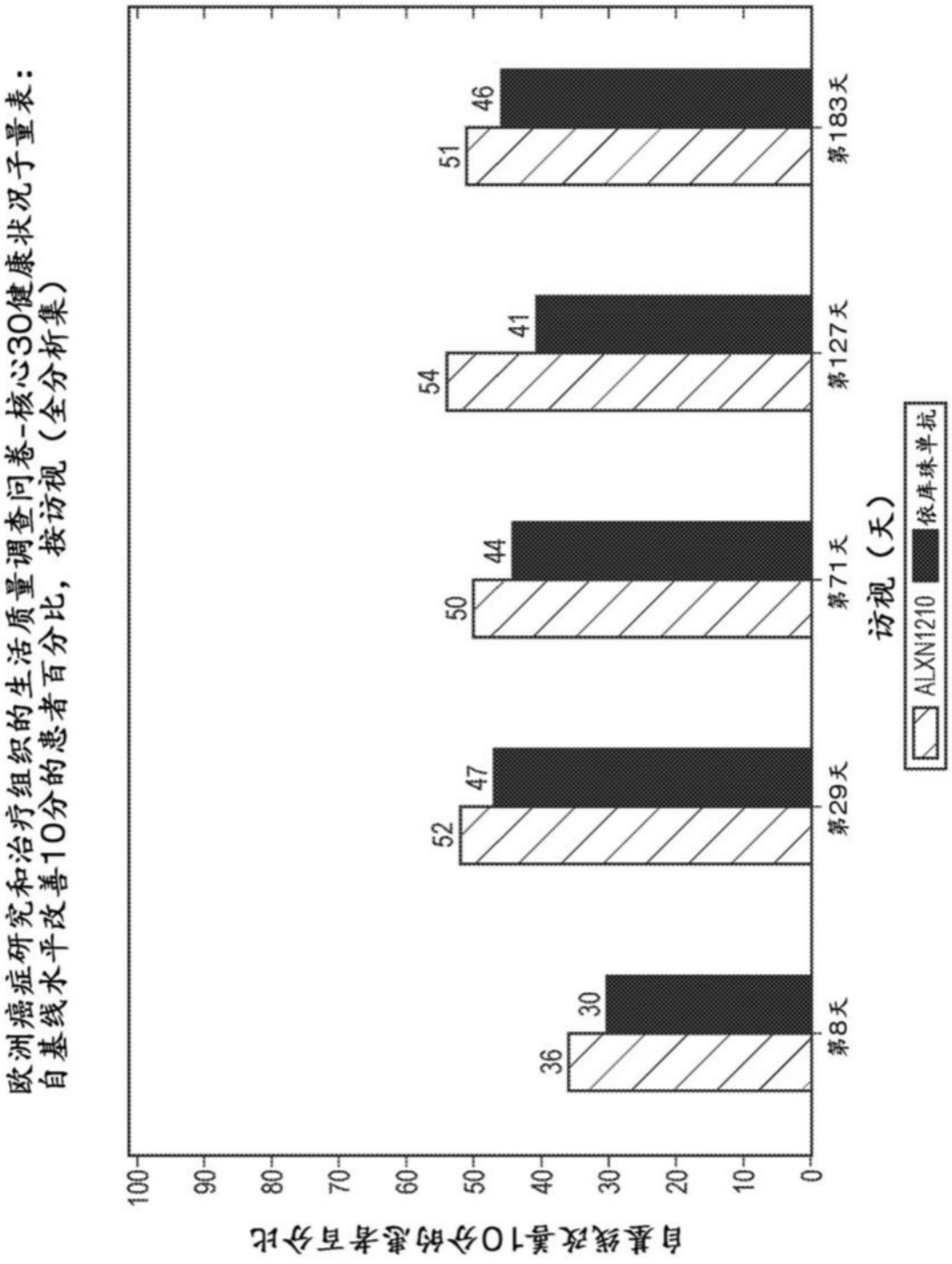

欧洲癌症研究和治疗组织的生活质量调查问卷-核心30健康状况子量表：
自基线水平改善10分的患者百分比，按访视（全分析集）
自基线改善10分的患者百分比
100
90
80
70
60
50
40
30
20
10
0
36
30
52
47
50
44
54
41
51
46
第8天
第29天
第71天
第127天
第183天
访视（天）
ALXN1210
依库珠单抗

图12

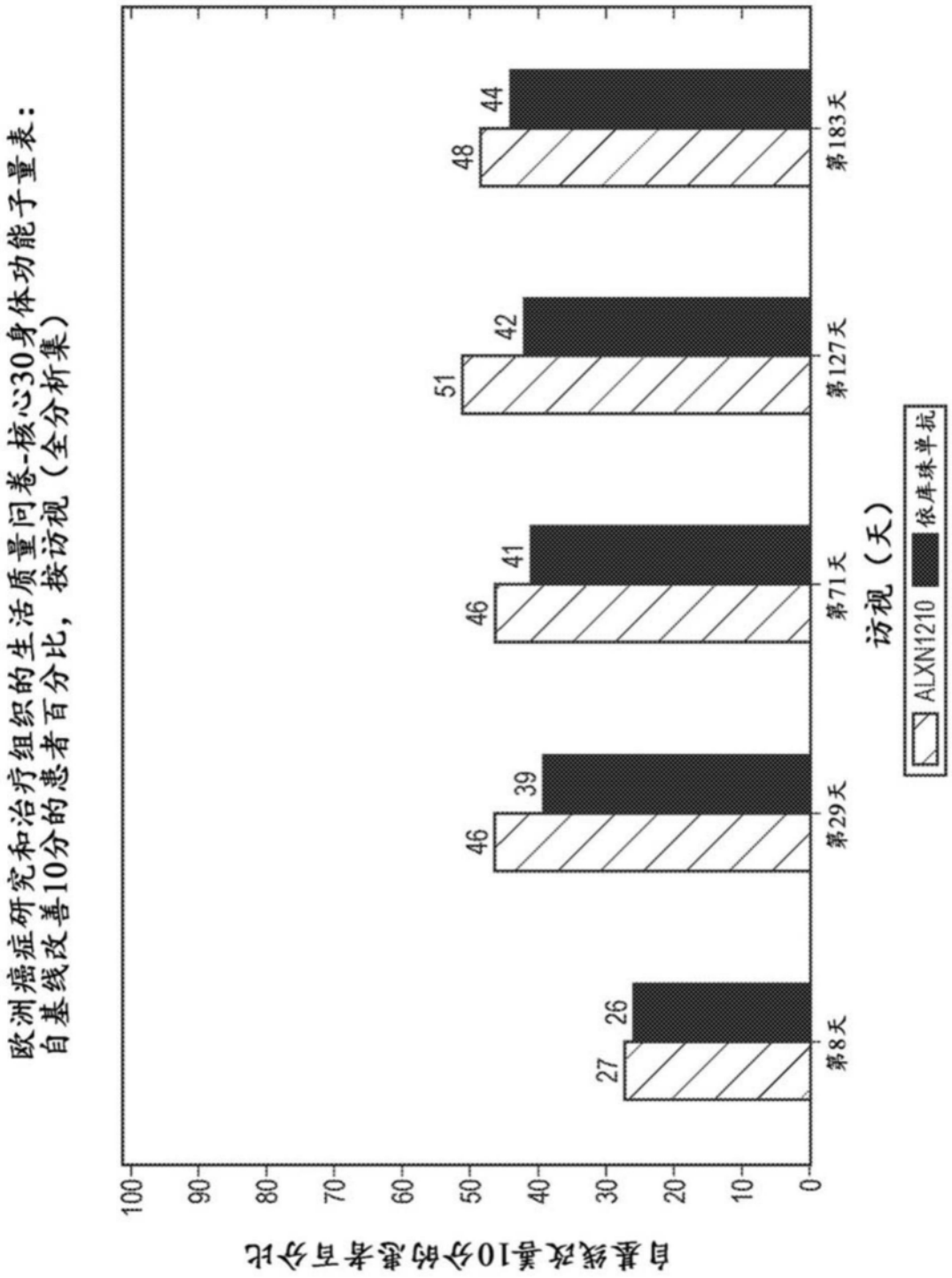

欧洲癌症研究和治疗组织的生活质量问卷-核心30身体功能子量表：
自基线改善10分的患者百分比，按访视（全分析集）
自基线改善10分的患者百分比
100
90
80
70
60
50
40
30
20
10
0
27
26
46
39
46
41
51
42
48
44
第8天
第29天
第71天
第127天
第183天
访视（天）
ALXN1210
依库珠单抗

图13

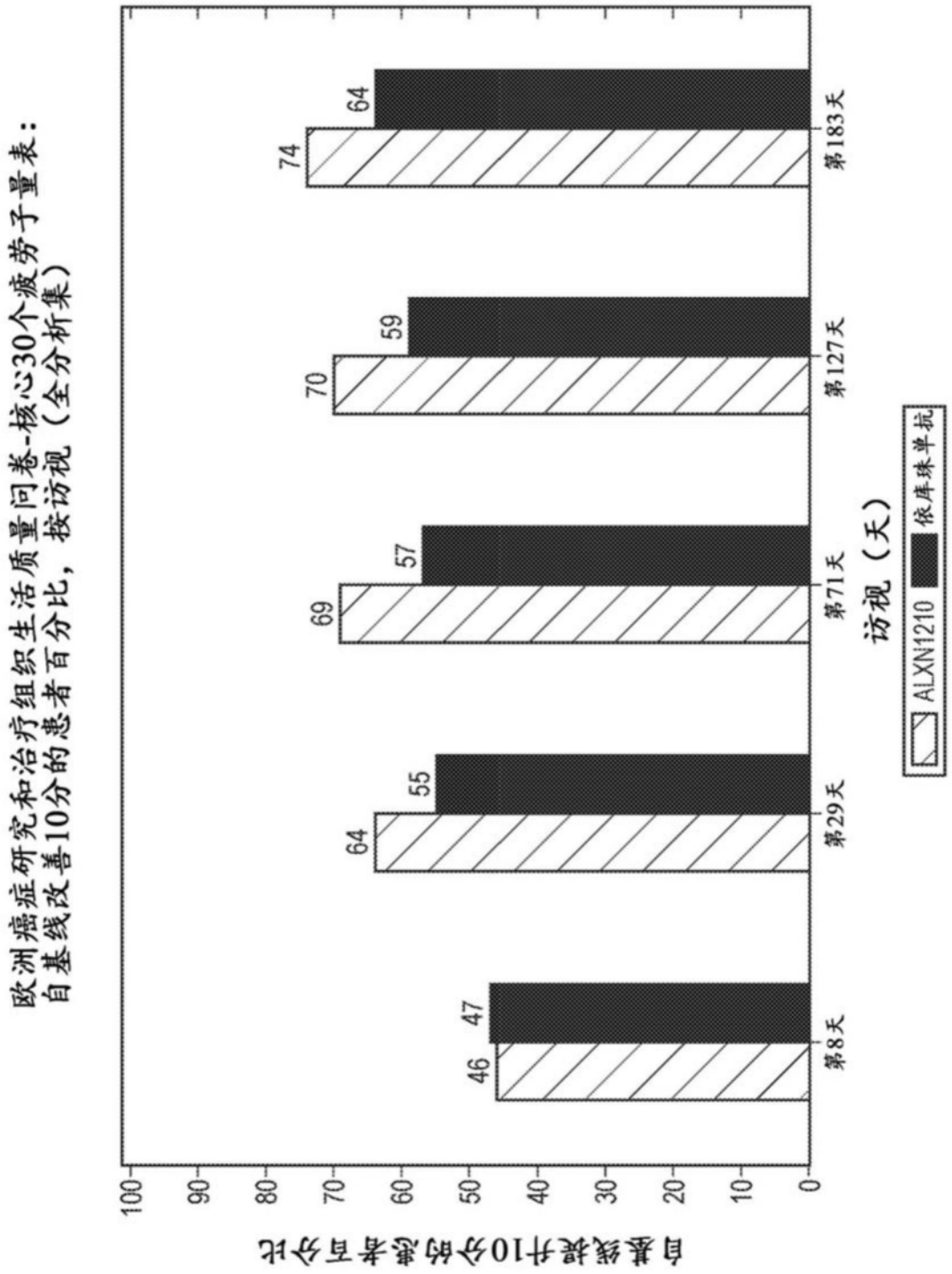

欧洲癌症研究和治疗组织生活质量问卷-核心30个疲劳子量表：
自基线改善10分的患者百分比，按访视（全分析集）
自基线超过10分的患者百分比
100
90
80
70
60
50
40
30
20
10
0
46
47
64
55
69
57
70
59
74
64
第8天
第29天
第71天
第127天
第183天
访视（天）
ALXN1210
依库珠单抗

图14

关键安全性结果概述

	ALXN1210 (N=125)		依库珠单抗 (N=121)		总计 (N=246)	
	n (%)	E	n (%)	E	n (%)	E
任何不良事件(AE)	110 (88.0)	566	105 (86.8)	556	215 (87.4)	1122
任何严重AE(SAE)	11 (8.8)	15	9 (7.4)	13	20 (8.1)	28
死亡	0 (0.0)	0	1 (0.8)	1	1 (0.4)	1
AE导致的退出研究药物	0 (0.0)	0	1 (0.8)	1	1 (0.4)	1
SAE导致的退出研究药物	0 (0.0)	0	1 (0.8)	1	1 (0.4)	1
按关系划分的AE						
相关的[a]	51 (40.8)	118	50 (41.3)	117	101 (41.1)	235
确认相关	3 (2.4)	3	7 (5.8)	15	10 (4.1)	18
可能相关	17 (13.6)	27	22 (18.2)	35	39 (15.9)	62
很可能相关	38 (30.4)	88	30 (24.8)	67	68 (27.6)	155
不相关的	103 (82.4)	448	101 (83.5)	439	204 (82.9)	887
不太可能相关	32 (25.6)	78	37 (30.6)	77	69 (28.0)	155
不相关	94 (75.2)	370	94 (77.7)	362	188 (76.4)	732
按毒性划分的AE						
1级	98 (78.4)	379	94 (77.7)	388	192 (78.0)	767
2级	65 (52.0)	149	56 (46.3)	130	121 (49.2)	279
3级	21 (16.8)	33	19 (15.7)	35	40 (16.3)	68
4级	5 (4.0)	5	2 (1.7)	2	7 (2.8)	7
5级	0 (0.0)	0	1 (0.8)	1	1 (0.4)	1
按关系划分的SEA						
相关的[a]	4 (3.2)	5	1 (0.8)	1	5 (2.0)	6
确认相关	0 (0.0)	0	0 (0.0)	0	0 (0.0)	0
可能相关	0 (0.0)	0	0 (0.0)	0	0 (0.0)	0
很可能相关	4 (3.2)	5	1 (0.8)	1	5 (2.0)	6
不相关的	7 (5.6)	10	8 (6.6)	12	15 (6.1)	22
不太可能相关	2 (1.6)	2	3 (2.5)	3	5 (2.0)	5
不相关	5 (4.0)	8	5 (4.1)	9	10 (4.1)	17

图15

最常见的TEAE (≥5%)

系统器官类别 优选项	ALXN1210 (N=125)		依库珠单抗 (N=121)		总计 (N=246)	
	n (%)	E	n (%)	E	n (%)	E
胃肠道疾病						
恶心	11 (8.8)	14	10 (8.3)	14	21 (8.5)	28
腹泻	10 (8.0)	12	5 (4.1)	7	15 (6.1)	19
腹痛	7 (5.6)	7	7 (5.8)	7	14 (5.7)	14
消化不良	4 (3.2)	6	6 (5.0)	7	10 (4.1)	13
一般疾病和施用部位病况						
发热	6 (4.8)	7	13 (10.7)	16	19 (7.7)	23
感染和侵染						
鼻咽炎	11 (8.8)	14	18 (14.9)	20	29 (11.8)	34
上呼吸道感染	13 (10.4)	15	7 (5.8)	7	20 (8.1)	22
病毒性上呼吸道感染	9 (7.2)	10	10 (8.3)	12	19 (7.7)	22
代谢及营养失调						
低钾血症	6 (4.8)	11	6 (5.0)	8	12 (4.9)	19
肌肉骨骼和结缔组织病症						
关节痛	8 (6.4)	12	8 (6.6)	9	16 (6.5)	21
肌痛	7 (5.6)	8	9 (7.4)	12	16 (6.5)	20
四肢疼痛	9 (7.2)	10	7 (5.8)	8	16 (6.5)	18
背疼	7 (5.6)	9	6 (5.0)	6	13 (5.3)	15
神经系统疾病						
头痛	45 (36.0)	70	40 (33.1)	72	85 (34.6)	142
头晕	9 (7.2)	9	7 (5.8)	10	16 (6.5)	19
精神疾病						
失眠	2 (1.6)	2	6 (5.0)	7	8 (3.3)	9
呼吸道、胸廓和纵隔疾病						
口咽痛	8 (6.4)	10	6 (5.0)	6	14 (5.7)	16
咳嗽	4 (3.2)	4	8 (6.6)	11	12 (4.9)	15

图16

治疗紧急严重不良事件

系统器官类别	ALXN1210 (N=125) n (%)	E	依库珠单抗 (N=121) n (%)	E	总计 (N=246) n (%)	E
具有治疗紧急严重不良事件的患者	11 (8.8)	15	9 (7.4)	13	20 (8.1)	28
血液和淋巴系统疾病	4 (3.2)	5	0 (0.0)	0	4 (1.6)	5
心脏疾病	2 (1.6)	2	0 (0.0)	0	2 (0.8)	2
胃肠道疾病	0 (0.0)	0	2 (1.7)	3	2 (0.8)	3
一般疾病和施用部位病况	1 (0.8)	1	2 (1.7)	2	3 (1.2)	3
感染和侵染	2 (1.6)	2	4 (3.3)	5	6 (2.4)	7
损伤、中毒和手术并发症	1 (0.8)	1	0 (0.0)	0	1 (0.4)	1
良性，恶性和非特异性肿瘤 (包括囊肿和息肉)	1 (0.8)	2	2 (1.7)	2	3 (1.2)	4
肾脏和泌尿系统疾病	1 (0.8)	1	1 (0.8)	1	2 (0.8)	2
血管疾病	1 (0.8)	1	0 (0.0)	0	1 (0.4)	1

图17

特别感兴趣的治疗紧急不良事件

	ALXN1210 (N=125)		依库珠单抗 (N=121)		总计 (N=246)	
	n (%)	E	n (%)	E	n (%)	E
特别感兴趣的AE						
脑膜炎球菌感染	0 (0.0)	0	0 (0.0)	0	0 (0.0)	0
曲霉菌感染	0 (0.0)	0	0 (0.0)	0	0 (0.0)	0
其他严重感染	2 (1.6)	2	4 (3.3)	5	6 (2.4)	7
败血症	0 (0.0)	0	0 (0.0)	0	0 (0.0)	0
输注反应	11 (8.8)	12	10 (8.3)	10	21 (8.5)	22
严重的皮肤不良反应	0 (0.0)	0	0 (0.0)	0	0 (0.0)	0
心脏疾病	2 (1.6)	2	0 (0.0)	0	2 (0.8)	2
血管性水肿	3 (2.4)	4	0 (0.0)	0	3 (1.2)	4

[a]:相关的AE定义为可能,很可能或确认与研究治疗有关的AE。不相关的AE定义为与研究治疗不太可能或不相关的AE。

注释：在发生多个事件的情况下，则按各自关系和严重性类别对患者进行计数。

注释：%=n/N*100。E =事件数。

注释：治疗紧急AE是指研究中开始日期在第一剂日期或在第一剂日期之后的AE。

注释：1级=轻微； 2级=中等; 3级=严重; 4级=威胁生命; 5级=致命。

注释：AE的毒性使用CTCAE的4.03或更高版本分级。

注释：AE使用MedDRA 20.1版本进行编码。

图18

药物依从性

变量	ALXN1210 (N=125)	依库珠单抗 (N=121)
从第1至第183天的依从性,n(%)		
>=100%	125 (100)	120 (99.2)
>= 90% 至 < 100%	0 (0.0)	1 (0.8)
>= 80% 至 < 90%	0 (0.0)	0 (0.0)
>= 70% 至 < 80%	0 (0.0)	0 (0.0)
>= 60% 至 < 70%	0 (0.0)	0 (0.0)
>= 50% 至 < 60%	0 (0.0)	0 (0.0)
>= 40% 至 < 50%	0 (0.0)	0 (0.0)
>= 30% 至 < 40%	0 (0.0)	0 (0.0)
>= 20% 至 < 30%	0 (0.0)	0 (0.0)
>= 10% 至 < 20%	0 (0.0)	0 (0.0)
>= 0% 至 < 10%	0 (0.0)	0 (0.0)

图19

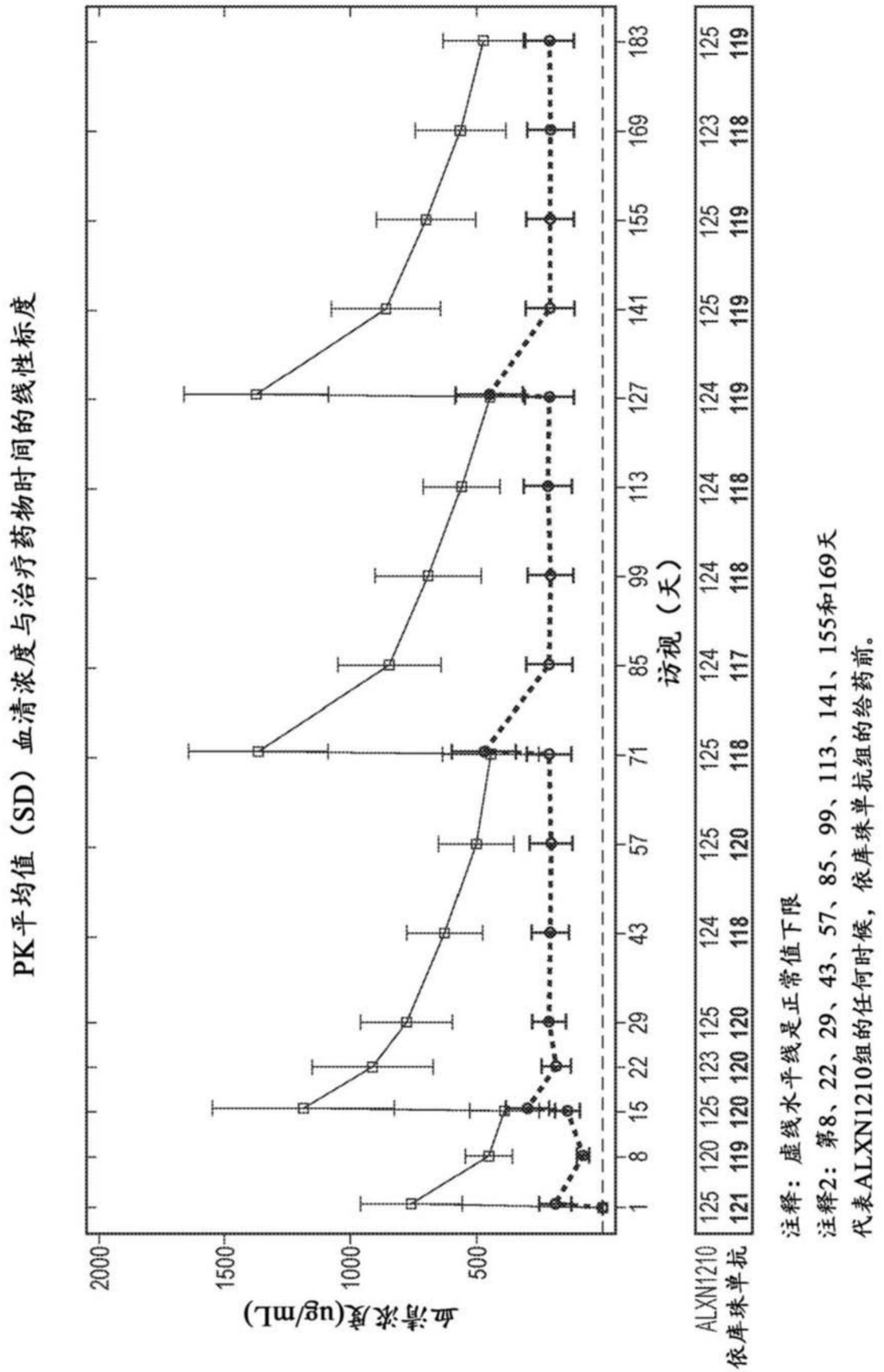

PK平均值（SD）血清浓度与治疗药物时间的线性标度
血清浓度(ug/mL)
2000
1500
1000
500
访视（天）
1 8 15 22 29 43 57 71 85 99 113 127 141 155 169 183
ALXN1210
依库珠单抗
125 120 125 123 125 124 125 125 124 124 124 124 125 125 125
121 119 120 120 120 118 120 118 117 118 118 119 119 119 119
注释：虚线水平线是正常值下限
注释2：第8、22、29、43、57、85、99、113、141、155和169天
代表ALXN1210组的任何时候，依库珠单抗组的给药前。

图20

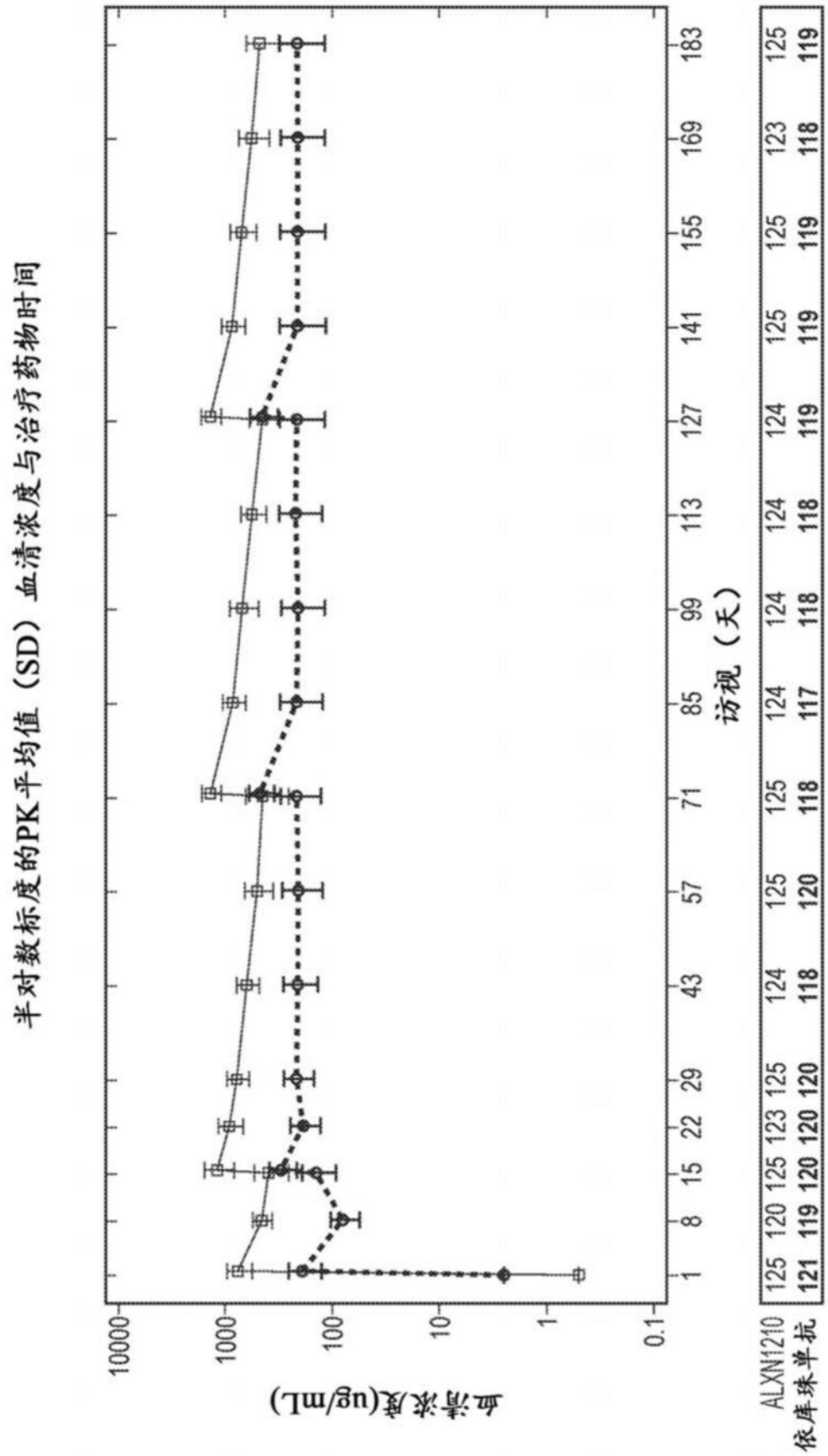

半对数标度的PK平均值（SD）血清浓度与治疗药物时间
血清浓度(ug/mL)
10000
1000
100
10
1
0.1
访视（天）
1 8 15 22 29 43 57 71 85 99 113 127 141 155 169 183
ALXN1210 125 120 125 123 125 124 125 125 124 124 124 124 125 125 123 125
依库珠单抗 121 119 120 120 120 118 120 118 117 118 118 119 119 119 118 119

图21

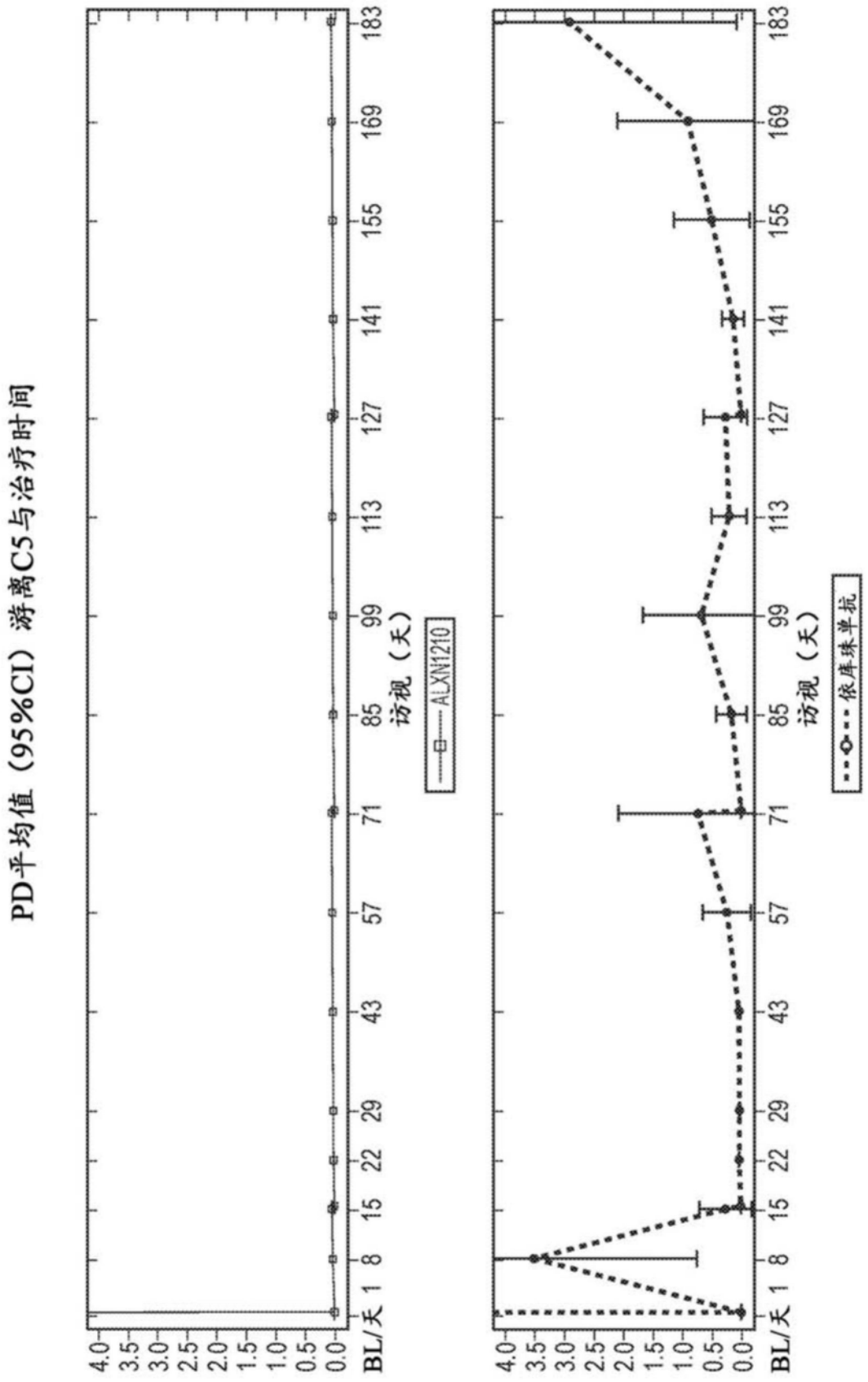

PD平均值（95%CI）游离C5与治疗时间
4.0
3.5
3.0
2.5
2.0
1.5
1.0
0.5
0.0
BL/天 1 8 15 22 29 43 57 71 85 99 113 127 141 155 169 183
访视（天）
ALXN1210
依库珠单抗

图22

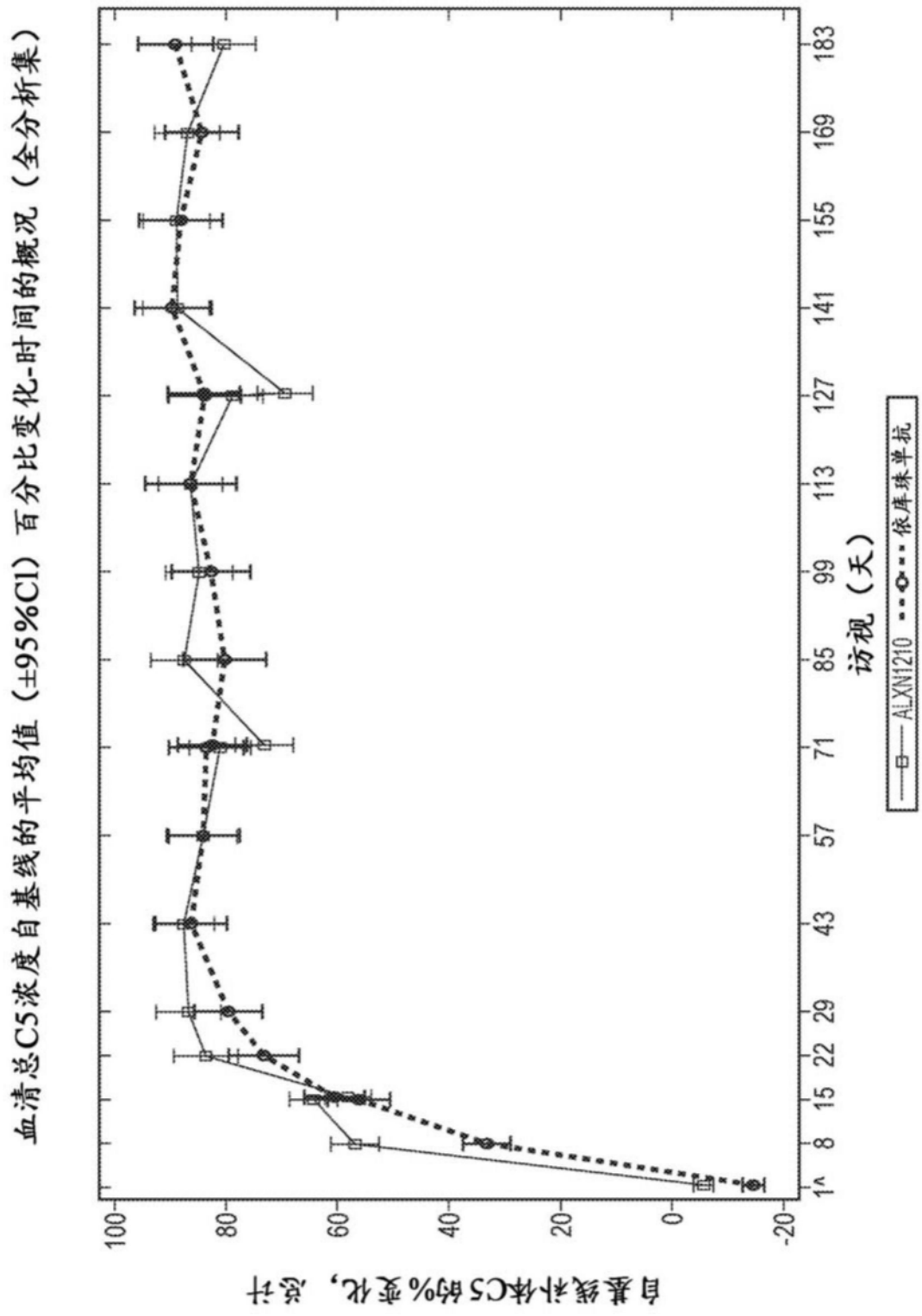

血清总C5浓度自基线的平均值（±95%CI）百分比变化-时间的概况（全分析集）
自基线补体C5的%变化，总计
100
80
60
40
20
0
-20
1^
8
15
22
29
43
57
71
85
99
113
127
141
155
169
183
访视（天）
AlXN1210
依库珠单抗

图23

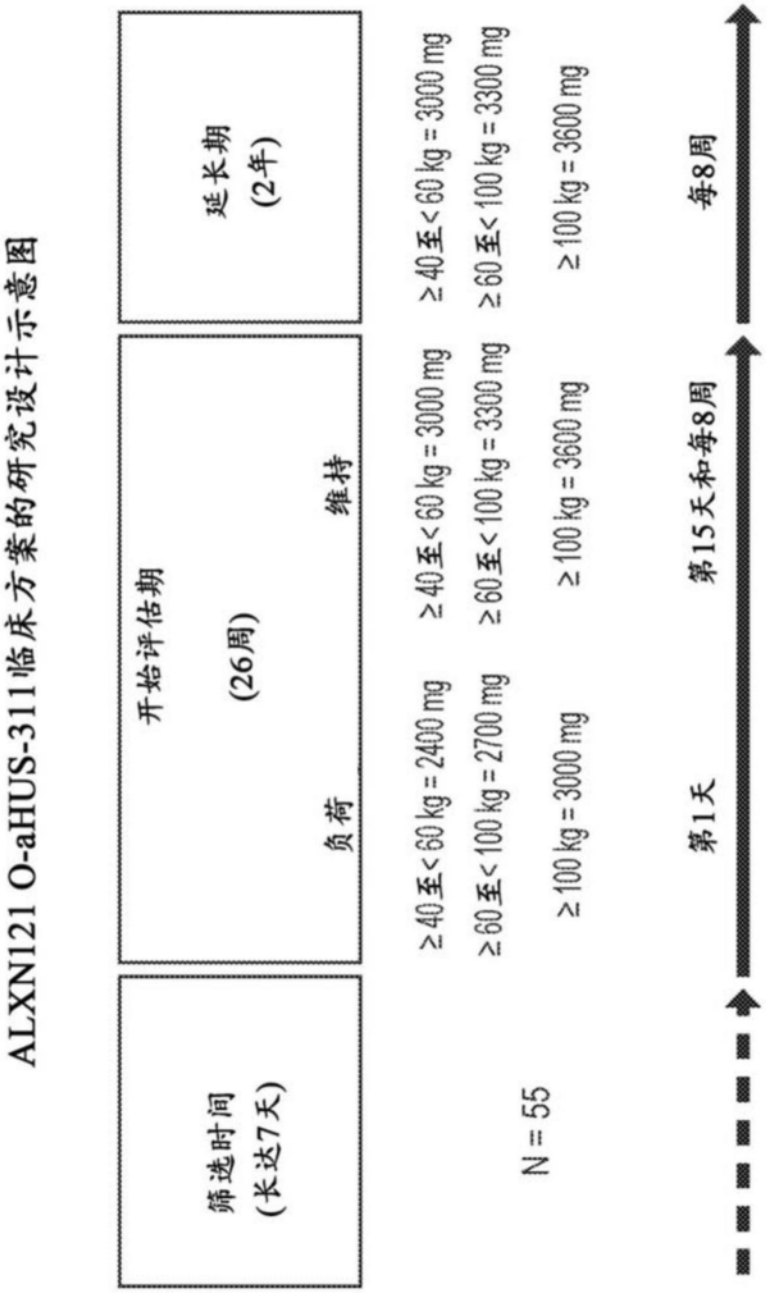

ALXN121 O-aHUS-311临床方案的研究设计示意图
筛选时间
(长达7天)
开始评估期
(26周)
负荷
维持
延长期
(2年)
≥ 40至< 60 kg = 2400 mg
≥ 60至< 100 kg = 2700 mg
≥ 100 kg = 3000 mg
≥ 40至< 60 kg = 3000 mg
≥ 60至< 100 kg = 3300 mg
≥ 100 kg = 3600 mg
≥ 40至< 60 kg = 3000 mg
≥ 60至< 100 kg = 3300 mg
≥ 100 kg = 3600 mg
N = 55
第1天
第15天和每8周
每8周

图24

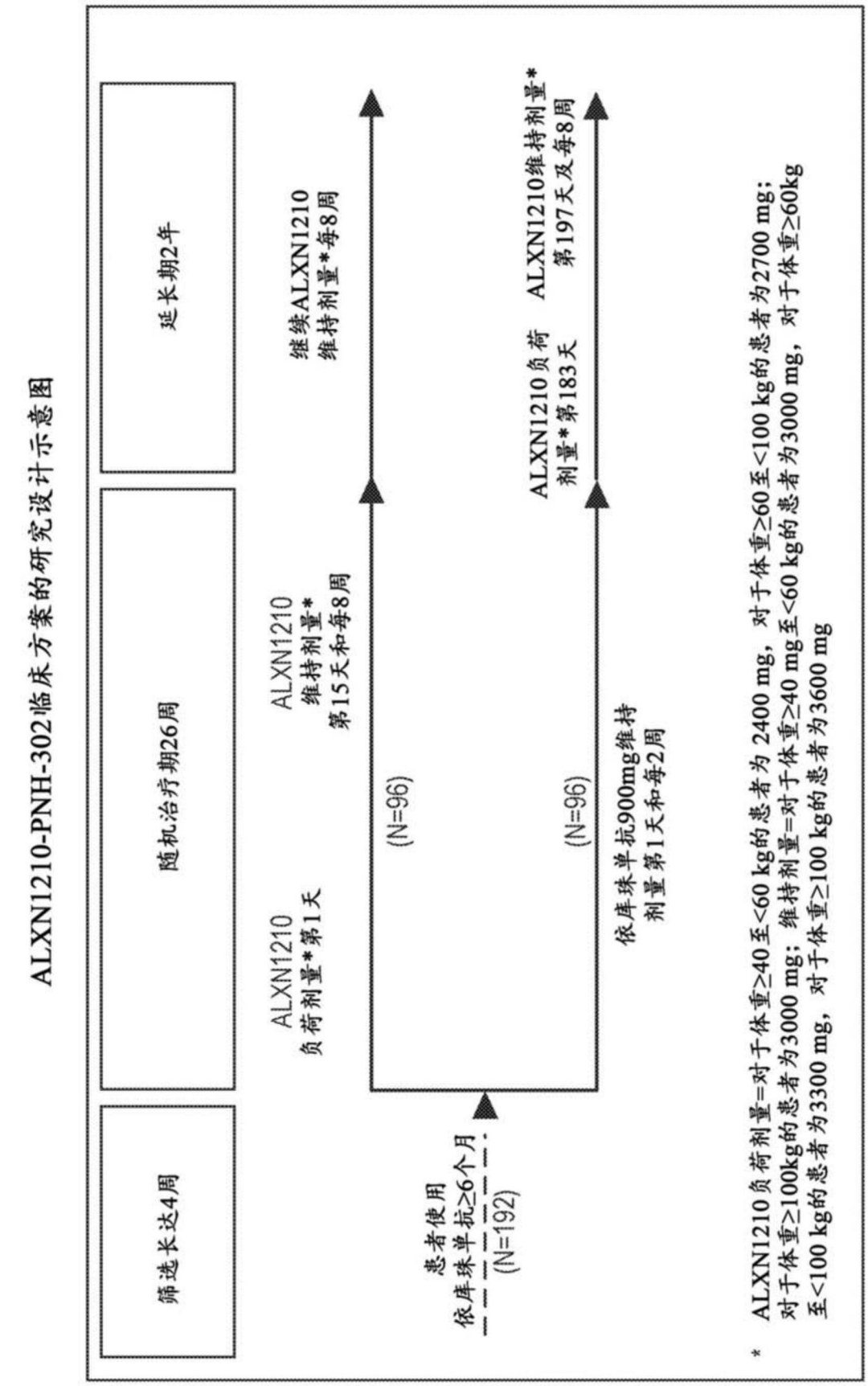

ALXN1210-PNH-302临床方案的研究设计示意图
筛选长达4周
随机治疗期26周
延长期2年
患者使用
依库珠单抗≥6个月
(N=192)
ALXN1210
负荷剂量*第1天
ALXN1210
维持剂量*
第15天和每8周
(N=96)
依库珠单抗900mg维持
剂量第1天和每2周
ALXN1210 负荷
剂量*第183天
ALXN1210维持剂量*
第197天及每8周
(N=96)
继续ALXN1210
维持剂量*每8周
* ALXN1210 负荷剂量=对于体重≥40至<60 kg的患者为 2400 mg，对于体重≥60至<100 kg的患者为2700 mg；
对于体重≥100kg的患者为3000 mg；维持剂量=对于体重≥40 mg至<60 kg的患者为3000 mg，对于体重≥60kg
至<100 kg的患者为3300 mg，对于体重≥100 kg的患者为3600 mg

图25

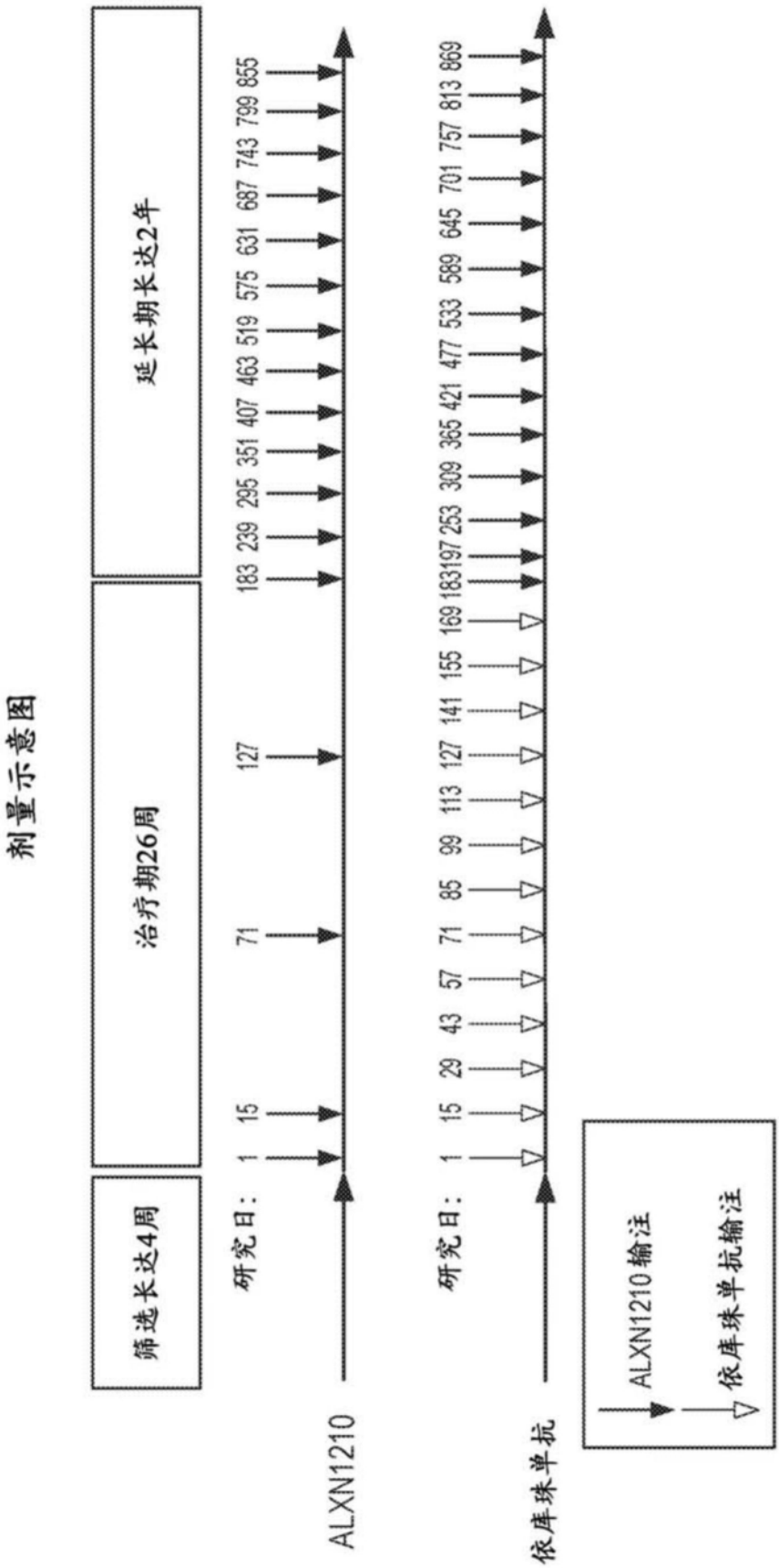

剂量示意图
筛选长达4周
治疗期26周
延长期长达2年
研究日：
1 15 71 127 183 239 295 351 407 463 519 575 631 687 743 799 855
ALXN1210
研究日：
1 15 29 43 57 71 85 99 113 127 141 155 169 183 197 253 309 365 421 477 533 589 645 701 757 813 869
依库珠单抗
ALXN1210输注
依库珠单抗输注

图26

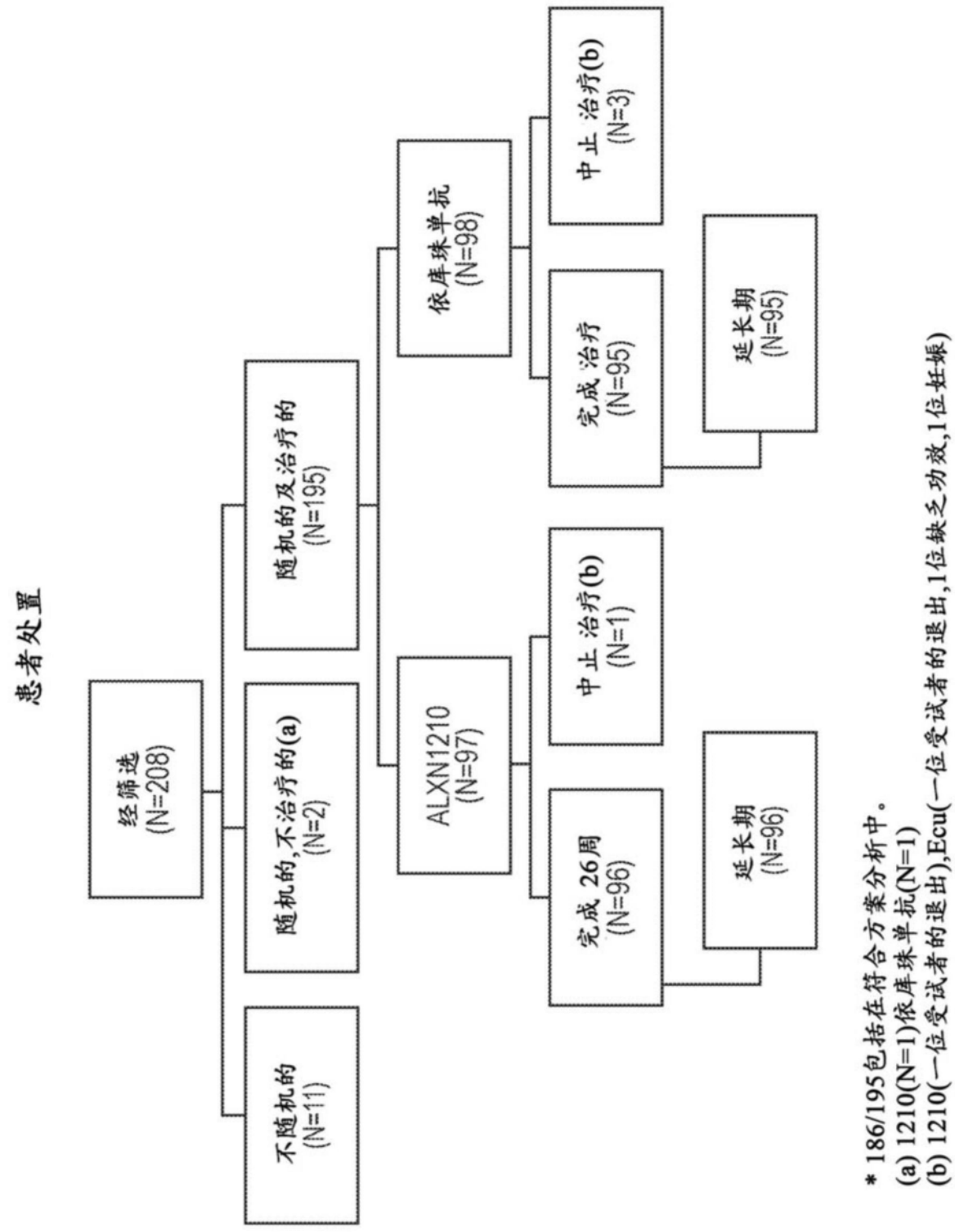

患者处置
经筛选
(N=208)
不随机的
(N=11)
随机的,不治疗的(a)
(N=2)
随机的及治疗的
(N=195)
ALXN1210
(N=97)
依库珠单抗
(N=98)
完成 26周
(N=96)
中止 治疗(b)
(N=1)
完成 治疗
(N=95)
中止 治疗(b)
(N=3)
延长期
(N=96)
延长期
(N=95)
* 186/195包括在符合方案分析中。
(a) 1210(N=1)依库珠单抗(N=1)
(b) 1210(一位受试者的退出),Ecu(一位受试者的退出,1位缺乏功效,1位妊娠)

图27

基线特征及人口统计学

变量	统计学	ALXN1210 (N=97)	依库珠单抗 (N=98)	总计 (N=195)
性别	N (%)			
男性		50 (52%)	48 (49%)	98 (50%)
女性		47 (48%)	50 (51%)	97 (50%)
输注年龄(岁)	平均值(SD)	46.6 (14.4)	48.8 (14.0)	47.7 (14.2)
人种	N (%)			
白种人		50 (52%)	61 (62%)	111 (57%)
亚裔		24 (25%)	19 (19%)	43 (22%)
非日本		19 (20%)	12 (12%)	31 (16%)
日本		5 (5%)	7 (7%)	12 (6%)
其他		24 (24%)	18 (18%)	42 (21%)
体重(kg)	平均值(SD)	72.4 (16.8)	73.4 (14.6)	72.9 (15.7)
身高(cm)	平均值(SD)	168.3 (10.1)	168.8 (9.9)	168.5 (10.0)
随机化时pRBC Hx	N (%)			
是		12 (12%)	12 (12%)	24 (12%)
否		85 (88%)	86 (88%)	171 (88%)

图28

基线疾病特征

变量	统计学	ALXN1210 (N=97)	依库珠单抗 (N=98)	总计 (N=195)
PNH确诊年龄	平均值(SD)	34.1 (14.4)	36.8 (14.1)	35.5 (14.3)
第一次Ecu输注的年龄	平均值(SD)	40.7 (14.3)	43.2 (13.9)	42.0 (14.1)
从PNH确诊至同意的年限	平均值(SD)	12.4 (8.4)	11.9 (9.4)	12.2 (8.9)
基线LDH（U/L）	平均值(SD)	228.0 (48.7)	235.2 (49.7)	231.6 (49.2)
PNH诊断方法	N (%)			
流式细胞术		78 (80%)	75 (77%)	153 (79%)
哈姆试验		9 (9%)	10 (10%)	18 (10%)
蔗糖溶血		0 (0%)	1 (1%)	1 (0.5%)
其他		10 (10%)	12 (12%)	24 (11%)
PNH克隆大小				
RBC II型	平均值(SD)	14.9 (19.6)	16.3 (23.6)	15.6 (21.6)
RBCIII型		44.6 (30.5)	43.5 (29.7)	44.0 (30.0)
总红细胞		60.6 (32.5)	59.5 (31.4)	60.1 (31.9)
粒细胞		82.6 (23.6)	84.0 (21.4)	83.3 (22.5)
单核细胞		85.6 (20.4)	86.1 (19.7)	85.9 (20.0)

图29

注释:CI =置信区间;Diff=差值;TA =输血避免;LDH-PCHG= LDH的百分比变化;BTH=突破性溶血;HGB-S=稳定化的血红蛋白。
注释:黑色三角形表示非劣效性界值。
[1]对于终点TA，LDH-PCHG, BTH, 及HGB-S，Diff（95%CI）是基于具有95%CI的百分比的估计差值的。对于FACIT-疲劳值，Diff（95%CI）基于具有95%CI的自基线的变化的估计差值。
[2]估计ALXN1210-依库珠单抗的治疗差异，除LDH-PCHG和BTH外，后者治疗差异基于依库珠单抗-ALXN1210。

图30

主要终点和次要终点的关键功效结果

终点	ALXN1210 (N=97)	依库珠单抗 (N=98)	用于治疗比较的统计	治疗效果	NIM	结论(1)
主要						
LDH-PCHG	-0.82% (-7.8%, 6.1%)	8.4% (1.5%, 15.3%)	自基线的%变化的差值	-9.2% (-18.8%, **0.42%**)	15%	非劣效
关键次要						
BTH	0% (0%, 3.7%)	5.1% (1.7%, 11.5%)	比率差值	-5.1% (-19.0, **8.9%**)	20%	非劣效
FACIT	2.0 (0.6, 3.4)	0.54 (-0.8, 1.9)	自基线的变化的差值	1.5 (**-0.2**, 3.2)	-3.0	非劣效
TA	87.6% (81.1%, 94.2%)	82.7% (75.2%, 90.2%)	比率差值	5.5% (**-4.3%**, 15.7%)	-20%	非劣效
HGB-S	76.3% (67.8%, 84.8%)	75.5% (67.0%, 84.0%)	比率差值	1.4% (**-10.4%**, 13.3%)	-20%	非劣效

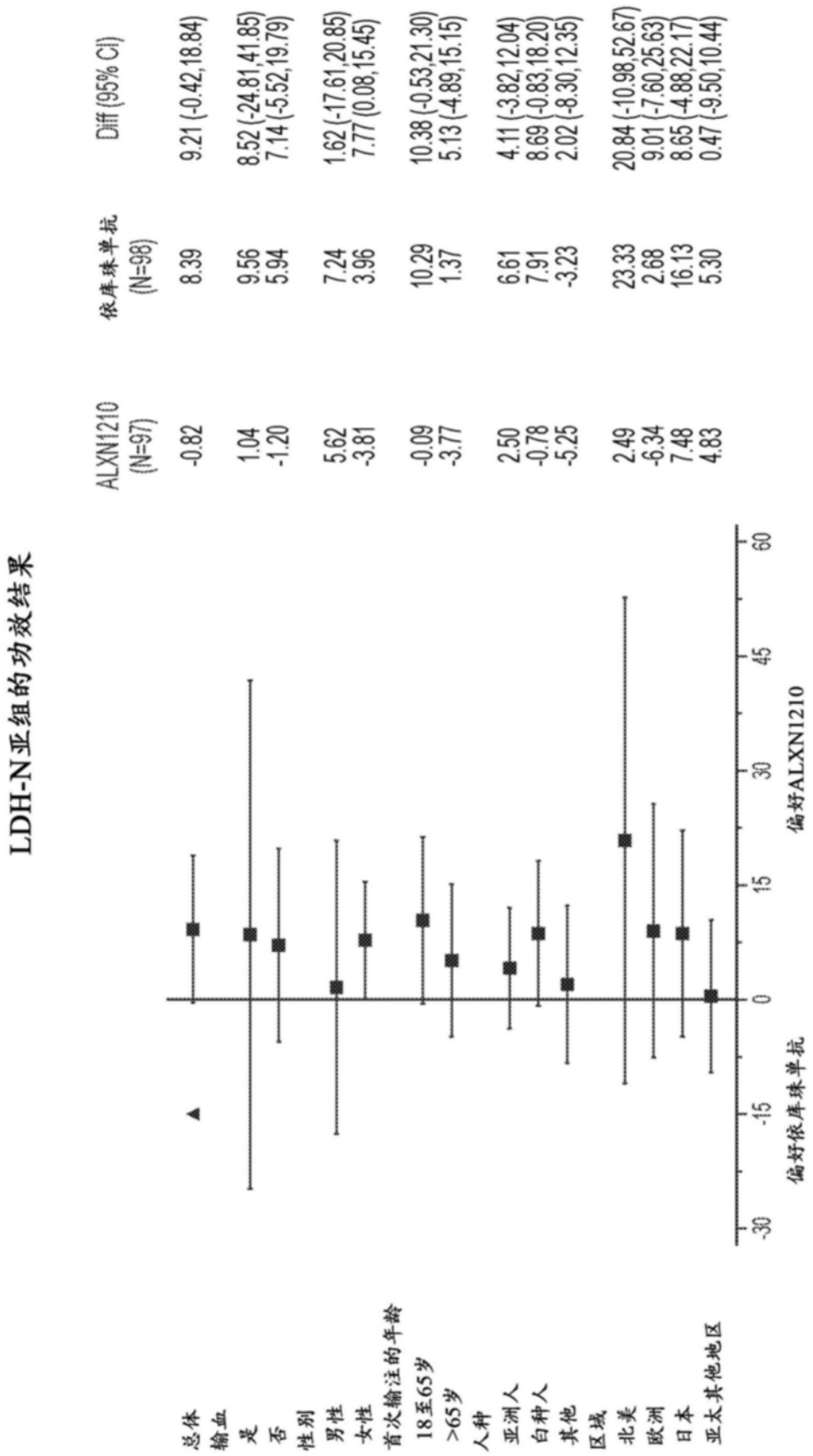
(1)统计上显著非劣效性的结论为，与以粗体显示的95%CI的下限/上限相比，NIM更大/更小。

图31

LDG-PCHG的敏感性分析

分析	治疗效果 (95%CI)
全分析	-9.2 (-18.8%, 0.42%)
符合方案	-9.6 (-20.2%, 1.06%)
独立于随机化因素	-8.7 (-18.5%, 1.12%)
针对缺失模式假设的校正	由于丢码率低(2%),因此未完成

图32



注释：CI=置信区间；Diff=差值。

注释：黑色三角形表示非劣效性界值。

注释：估计按依库珠单抗-ALXN1210的治疗差异。

图33

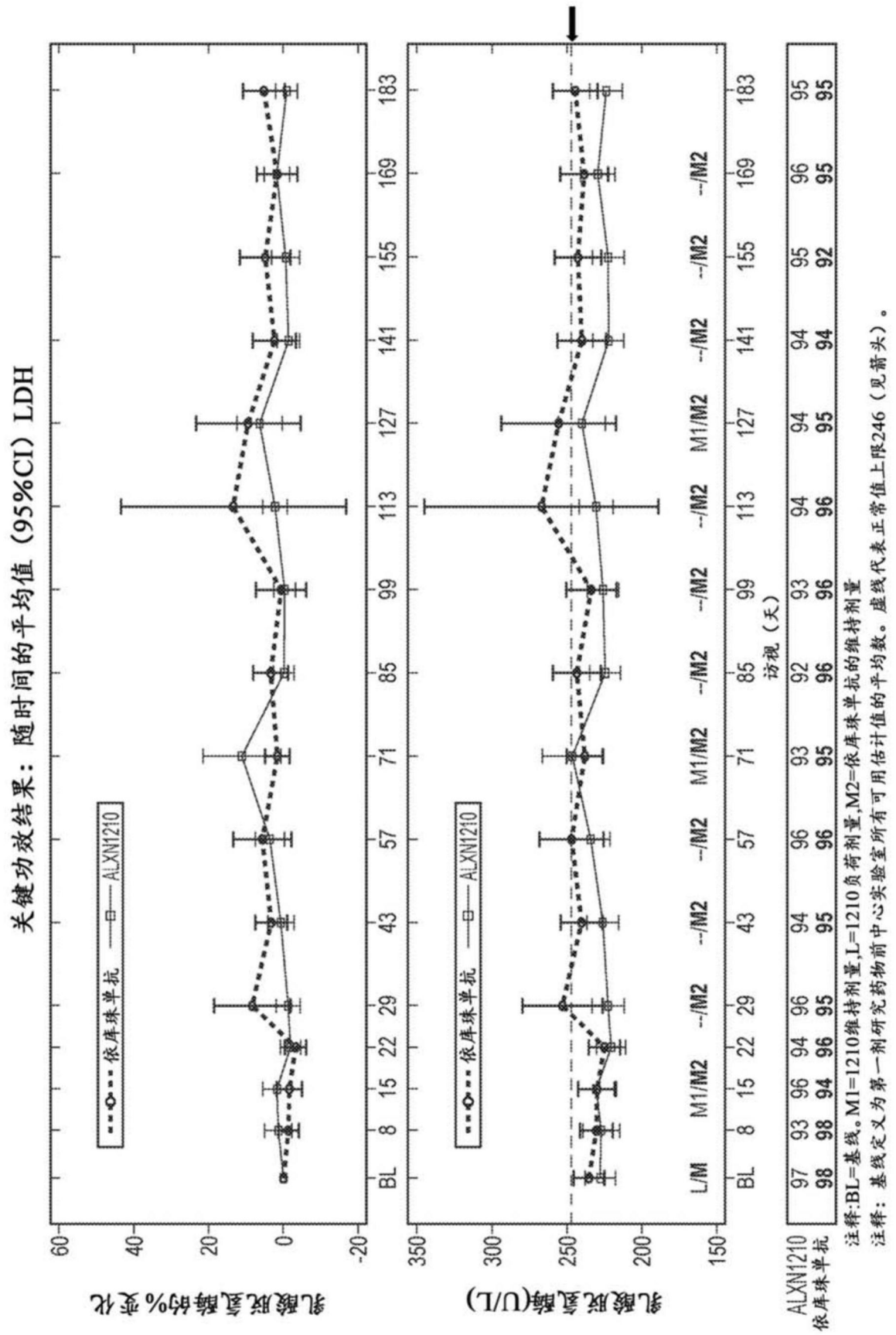

关键功效结果：随时间的平均值（95%CI）LDH
依库珠单抗
ALXN1210
乳酸脱氢酶的% 变化
乳酸脱氢酶(U/L)
L/M
M1/M2
--/M2
访视（天）
BL
8
15
22
29
43
57
71
85
99
113
127
141
155
169
183
ALXN1210 97 93 96 94 96 94 96 93 92 93 94 94 94 95 96 95
依库珠单抗 98 98 94 96 95 95 96 95 96 96 96 95 94 92 95 95
注释:BL=基线。M1=1210维持剂量,L=1210负荷剂量,M2=依库珠单抗的维持剂量
注释：基线定义为第一剂研究药物前中心实验室所有可用估计值的平均数。虚线代表正常值上限246（见箭头）。

图34

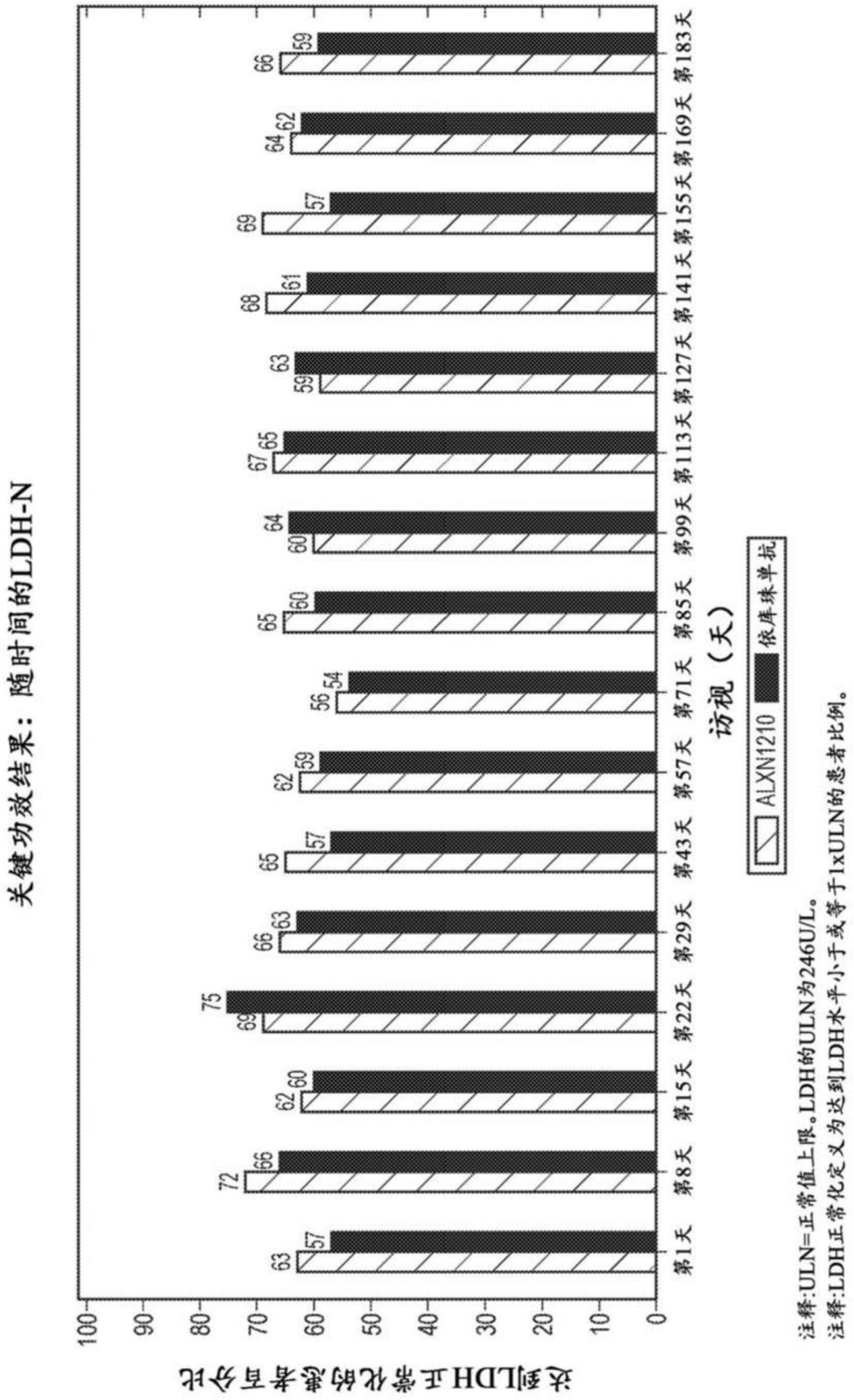

关键功效结果：随时间的LDH-N
达到LDH正常化的患者百分比
100
90
80
70
60
50
40
30
20
10
0
63 57
72 66
62 60
75 69
66 63
65 57
62 59
56 54
65 60
64 60
67 65
63 59
68 61
69 57
64 62
66 59
第1天 第8天 第15天 第22天 第29天 第43天 第57天 第71天 第85天 第99天 第113天 第127天 第141天 第155天 第169天 第183天
访视（天）
ALXN1210
依库珠单抗
注释:ULN=正常值上限。LDH的ULN为246U/L。
注释:LDH正常化定义为达到LDH水平小于或等于1xULN的患者比例。

图35

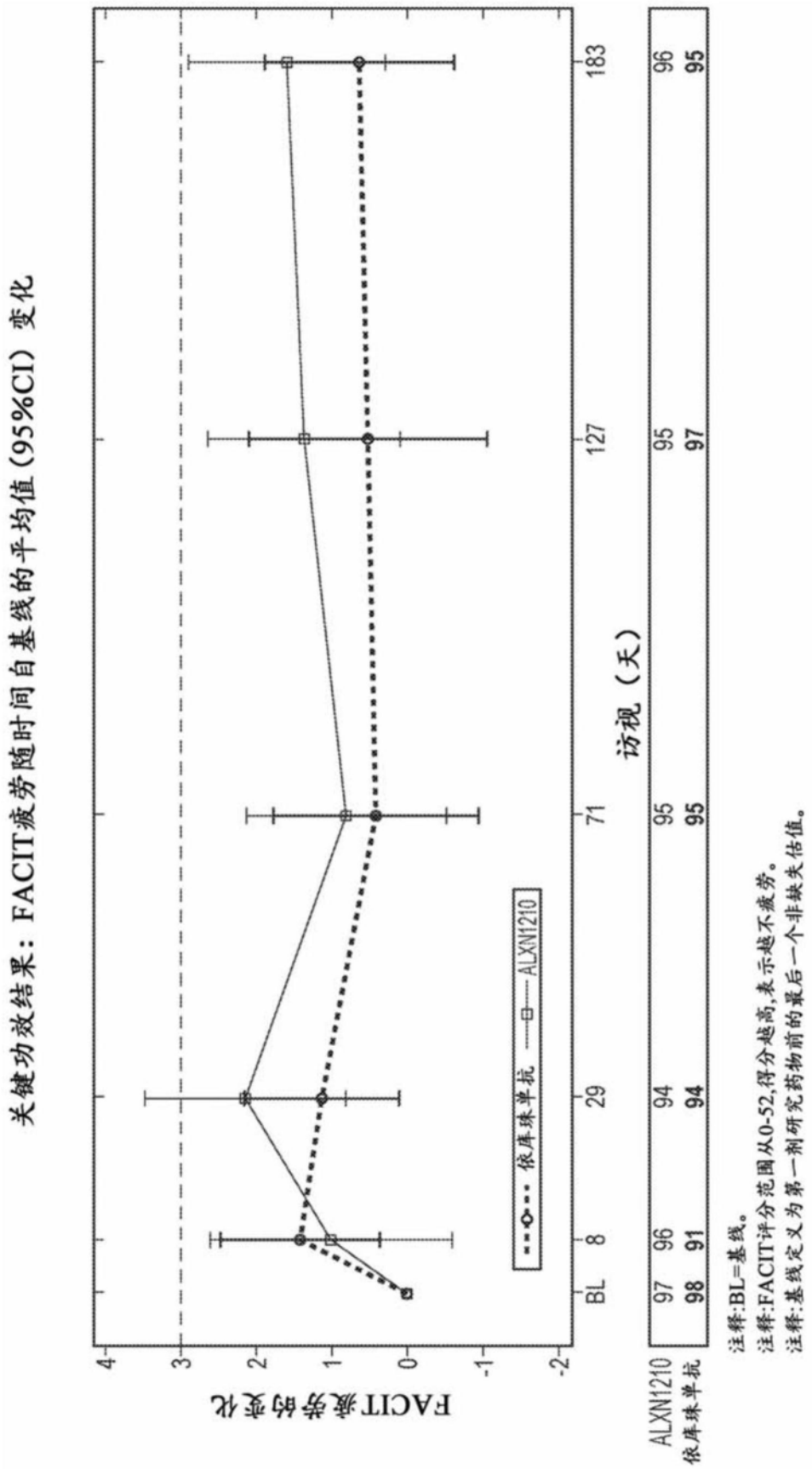

关键功效结果：FACIT疲劳随时间自基线的平均值（95%CI）变化
FACIT疲劳的变化
4
3
2
1
0
-1
-2
依库珠单抗
ALXN1210
BL
8
29
71
127
183
访视（天）
ALXN1210 97 96 94 95 95 96
依库珠单抗 98 91 94 95 97 95
注释:BL=基线。
注释:FACIT评分范围从0-52,得分越高,表示越不疲劳。
注释:基线定义为第一剂研究药物前的最后一个非缺失值。

图36

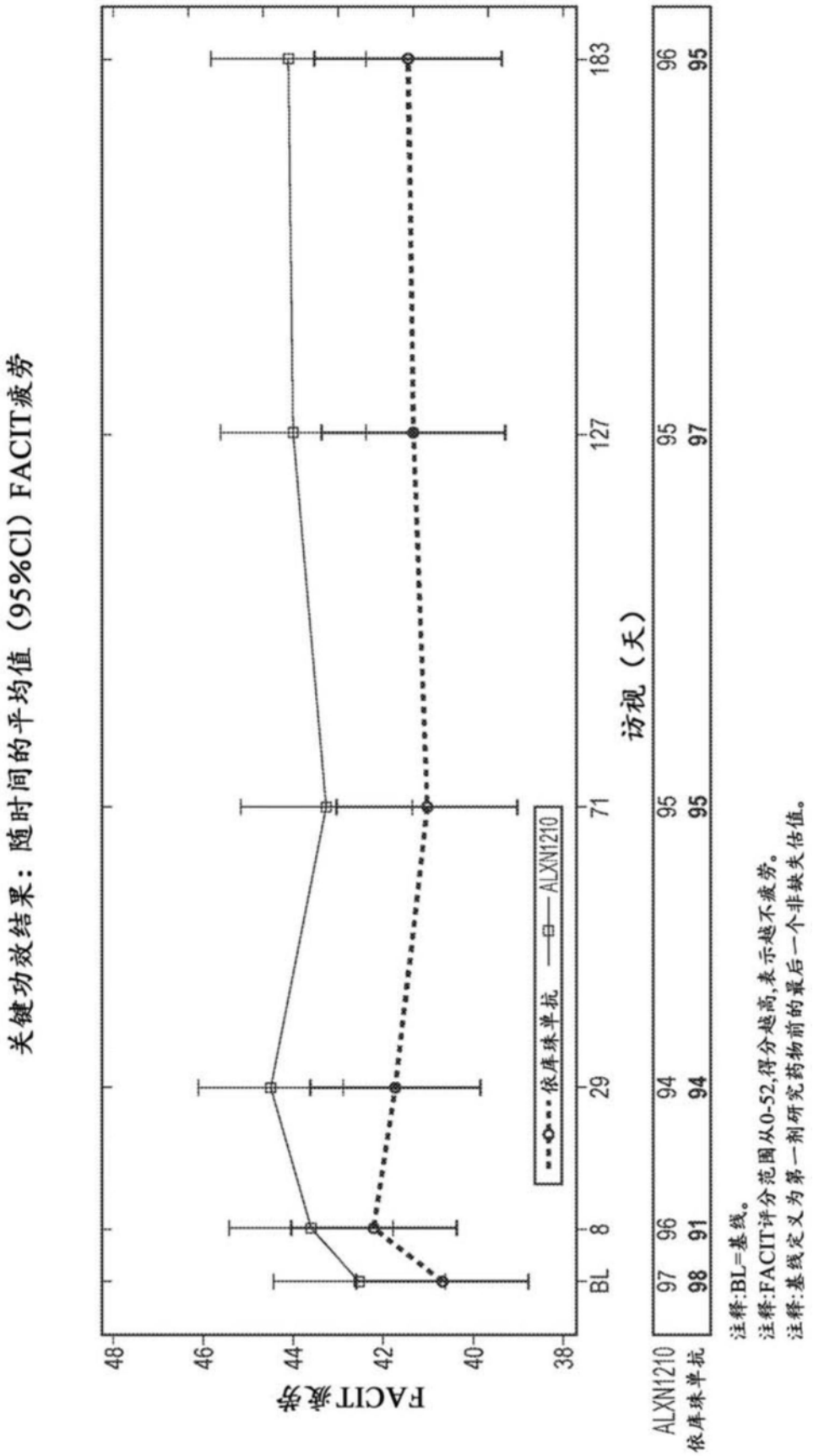

关键功效结果：随时间的平均值（95%CI）FACIT疲劳
FACIT疲劳
48
46
44
42
40
38
依库珠单抗
ALXN1210
BL
8
29
71
127
183
访视（天）
ALXN1210 97 96 94 95 95 96
依库珠单抗 98 91 94 95 97 95
注释:BL=基线。
注释:FACIT评分范围从0-52,得分越高,表示越不疲劳。
注释:基线定义为第一剂研究药物前的最后一个非缺失值。

图37

关键安全性结果概述

	ALXN1210 (N=97)		依库珠单抗 (N=98)		总计 (N=195)	
	n (%)	E	n (%)	E	n (%)	E
任何不良事件(AE)	85 (87.6)	366	86 (87.8)	366	171 (87.7)	732
任何严重AE(SAE)	4 (4.1)	7	8 (8.2)	8	12 (6.2)	15
死亡	0 (0.0)	0	0 (0.0)	0	0 (0.0)	0
AE导致的退出研究药物	0 (0.0)	0	0 (0.0)	0	0 (0.0)	0
SAE导致的退出研究药物	0 (0.0)	0	0 (0.0)	0	0 (0.0)	0
按关系划分的AE						
相关的[a]	24 (24.7)	61	14 (14.3)	31	38 (19.5)	92
确认相关	3 (3.1)	3	0 (0.0)	0	3 (1.5)	3
可能相关	9 (9.3)	16	1 (1.0)	1	10 (5.1)	17
很可能相关	21 (21.6)	42	13 (13.3)	30	34 (17.4)	72
不相关的	82 (84.5)	305	86 (87.8)	335	168 (86.2)	640
不太可能相关	16 (16.5)	37	19 (19.4)	35	35 (17.9)	72
不相关	80 (82.5)	268	82 (83.7)	300	162 (83.1)	568
按图形划分的AE						
1级	74 (76.3)	270	75 (76.5)	256	149 (76.4)	528
2级	52 (53.6)	79	50 (51.0)	88	102 (52.3)	167
3级	7 (7.2)	11	14 (14.3)	22	21 (10.8)	33
4级	2 (2.1)	4	0 (0.0)	0	2 (1.0)	4
5级	0 (0.0)	0	0 (0.0)	0	0 (0.0)	0
按关系划分的SEA						
相关的[a]	1 (1.0)	3	1 (1.0)	1	2 (1.0)	4
确认相关	0 (0.0)	0	0 (0.0)	0	0 (0.0)	0
可能相关	0 (0.0)	0	0 (0.0)	0	0 (0.0)	0
很可能相关	1 (1.0)	3	1 (1.0)	1	2 (1.0)	4
不相关的	3 (3.1)	4	7 (7.1)	7	10 (5.1)	11
不太可能相关	1 (1.0)	1	1 (1.0)	1	2 (1.0)	2
不相关	2 (2.1)	3	6 (6.1)	6	8 (4.1)	9

图38

治疗期出现的严重不良事件(TEAE)

系统器官类别 优选项	ALXN1210 (N=97) n(%)	E	依库珠单抗 (N=98) n(%)	E	总计 (N=195) n(%)	E
具有治疗紧急严重不良事件的患者	4(4.1)	7	8(8.2)	8	12(6.2)	15
血液和淋巴系统疾病	0{0.0}	0	2{2.0}	2	2{1.0}	2
溶血	0{0.0}	0	2{2.0}	2	2{1.0}	2
心脏疾病	0{0.0}	0	1{1.0}	1	1{0.5}	1
心悸	0{0.0}	0	1{1.0}	1	1{0.5}	1
胃肠道疾病	1{1.0}	2	0{0.0}	0	1{0.5}	2
大肠炎	1{1.0}	2	0{0.0}	0	1{0.5}	2
一般疾病和给药部位病况	1{1.0}	1	3{3.1}	3	4{2.1}	4
发热	0{0.0}	0	3{3.1}	3	3{1.5}	3
一般疾病和给药部位病况						
过热	1(1.0)	1	0(0.0)	0	1(0.5)	1
肝胆疾病	0{0.0}	0	1{1.0}	1	1{0.5}	1
胆石症	0{0.0}	0	1{1.0}	1	1{0.5}	1
感染和侵染	2{2.1}	2	1{1.0}	1	3{1.5}	3
流感	1{1.0}	1	0{0.0}	0	1{0.5}	1
下呼吸道感染	1{1.0}	1	0{0.0}	0	1{0.5}	1
急性肾盂肾炎	0{0.0}	0	1{1.0}	1	1{0.5}	1
神经系统疾病	1{1.0}	1	0{0.0}	0	1{0.5}	1
癫痫	1{1.0}	1	0{0.0}	0	1{0.5}	1
呼吸，胸廓和纵隔疾病	1{1.0}	1	0{0.0}	0	1{0.5}	1
呼吸衰竭	1{1.0}	1	0{0.0}	0	1{0.5}	1

图39

最常见的治疗紧急不良事件(TEAE)(≥5%)

系统器官类别 优选项	ALXN1210 (N=97)		依库珠单抗 (N=98)		总计 (N=195)	
	n (%)	E	n (%)	E	n (%)	E
血液及淋巴系统疾病						
贫血	6 (6.2)	7	3 (3.1)	4	9 (4.6)	11
胃肠道疾病						
恶心	8 (8.2)	9	9 (9.2)	9	17 (8.7)	18
腹泻	9 (9.3)	10	7 (7.1)	7	16 (8.2)	17
腹痛	6 (6.2)	9	9 (9.2)	9	15 (7.7)	18
便秘	7 (7.2)	7	5 (5.1)	6	12 (6.2)	13
呕吐	6 (6.2)	6	4 (4.1)	4	10 (5.1)	10
一般疾病和给药部位病况						
流感样疾病	7 (7.2)	8	8 (8.2)	10	15 (7.7)	18
发热	9 (9.3)	11	5 (5.1)	7	14 (7.2)	18
胸痛	3 (3.1)	5	9 (9.2)	12	12 (6.2)	17
疲劳	6 (6.2)	8	6 (6.1)	8	12 (6.2)	16
感染和侵染						
鼻咽炎	21 (21.6)	26	20 (20.4)	21	41 (21.0)	47
上呼吸道感染	18 (18.6)	22	10 (10.2)	13	28 (14.4)	35
鼻炎	5 (5.2)	7	4 (4.1)	5	9 (4.6)	12
肌肉骨骼和结缔组织疾病						
四肢疼痛	5 (5.2)	5	4 (4.1)	6	9 (4.6)	11
肌肉骨骼疼痛	2 (2.1)	2	5 (5.1)	5	7 (3.6)	7
神经系统疾病						
头痛	26 (26.8)	31	17 (17.3)	26	43 (22.1)	57
头晕	3 (3.1)	3	7 (7.1)	8	10 (5.1)	11
呼吸道、胸廓和纵隔疾病						
咳嗽	5 (5.2)	5	10 (10.2)	11	15 (7.7)	16
口咽痛	4 (4.1)	4	9 (9.2)	9	13 (6.7)	13
呼吸困难	0 (0.0)	0	6 (6.1)	8	6 (3.1)	8

图40

由标准MedDRA查询（SMQ）确定的上呼吸道感染（URTI）

所选类别 优选项	ALXN1210 (N=97)		依库珠单抗 (N=98)		总计 (N=195)	
	E	n (%)	E	n (%)	E	n (%)
URTI	64	43 (44.3)	50	43 (43.9)	114	86 (44.1)
鼻咽炎	26	21 (21.6)	21	20 (20.4)	47	41 (21.0)
上呼吸道感染	22	18 (18.6)	13	10 (10.2)	35	28 (14.4)
口咽痛	4	4 (4.1)	9	9 (9.2)	13	13 (6.7)
鼻炎	7	5 (5.2)	5	4 (4.1)	12	9 (4.6)
呼吸道感染	2	2 (2.1)	1	1 (1.0)	3	3 (1.5)
鼻溢	0	0 (0.0)	1	1 (1.0)	1	1 (0.5)
病毒性上呼吸道感染	3	1 (1.0)	0	0 (0.0)	3	1 (0.5)

注释:%=n/N*100。E=事件总数。

注释:治疗紧急AE是在第一剂研究药物日或之后开始的事件。

注释:如果患者针对特定PT有超过一次事件，那么对此PT他/她只计数一次。

注释:使用MedDRA版本20.1编码AE。

图41

特别感兴趣的治疗紧急AE(TEAESI)

	ALXN1210 (N=97)		依库珠单抗 (N=98)		总计 (N=195)	
	n (%)	E	n (%)	E	n (%)	E
特别感兴趣的AE						
脑膜炎球菌感染	0 (0.0)	0	0 (0.0)	0	0 (0.0)	0
曲霉菌感染	0 (0.0)	0	0 (0.0)	0	0 (0.0)	0
其他严重感染	2 (2.1)	2	1 (1.0)	1	3 (1.5)	3
败血症	0 (0.0)	0	0 (0.0)	0	0 (0.0)	0
输注反应	8 (8.2)	10	3 (3.1)	3	11 (5.6)	13
严重的皮肤不良反应	0 (0.0)	0	0 (0.0)	0	0 (0.0)	0
心脏疾病	0 (0.0)	0	1 (1.0)	1	1 (0.5)	1
血管性水肿	1 (1.0)	1	0 (0.0)	0	1 (0.5)	1

图42

药物依从性

变量	ALXN1210 (N=97)	依库珠单抗 (N=98)
从第1至第183天的依从性,n(%)		
>=100%	97 (100)	98 (100)
>= 90% 至 < 100%	0 (0.0)	0 (0.0)
>= 80% 至 < 90%	0 (0.0)	0 (0.0)
>= 70% 至 < 80%	0 (0.0)	0 (0.0)
>= 60% 至 < 70%	0 (0.0)	0 (0.0)
>= 50% 至 < 60%	0 (0.0)	0 (0.0)
>= 40% 至 < 50%	0 (0.0)	0 (0.0)
>= 30% 至 < 40%	0 (0.0)	0 (0.0)
>= 20% 至 < 30%	0 (0.0)	0 (0.0)
>= 10% 至 < 20%	0 (0.0)	0 (0.0)
>= 0% 至< 10%	0 (0.0)	0 (0.0)

注释:百分比基于每组中的患者总数。
注释:研究持续时间=完成随机治疗日期/知情同意的中止日期+1。
注释:治疗持续时间=自随机治疗期的最后研究药物输注日期-第一次研究药物输注日期+1。
注释:百分比依从=从第1天至随机治疗期结束的输注总次数（不包括第183天输注）/至随机治疗期结束的预期输注的总次数（不包括第183天输注）
[1]注意第183天的给药代表延长期的开始，不会包括在这些计算中

图43

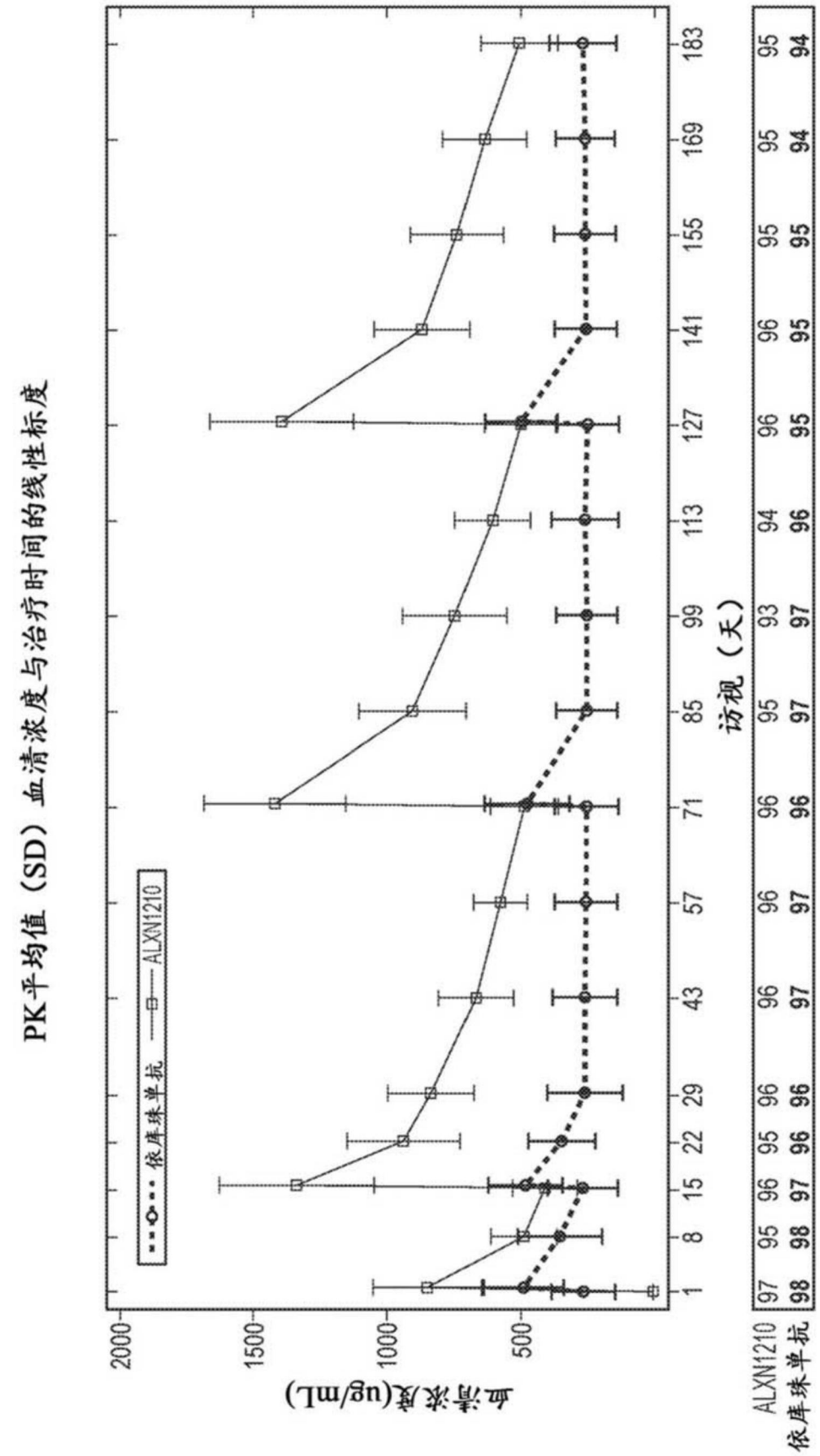

PK平均值（SD）血清浓度与治疗时间的线性标度
依库珠单抗
ALXN1210
血清浓度(ug/mL)
2000
1500
1000
500
访视（天）
1
8
15
22
29
43
57
71
85
99
113
127
141
155
169
183
ALXN1210 97 95 96 95 96 96 96 96 95 96 94 96 96 96 95 95 95 95
依库珠单抗 98 98 97 96 96 97 97 96 97 97 96 95 95 95 94 94

图44

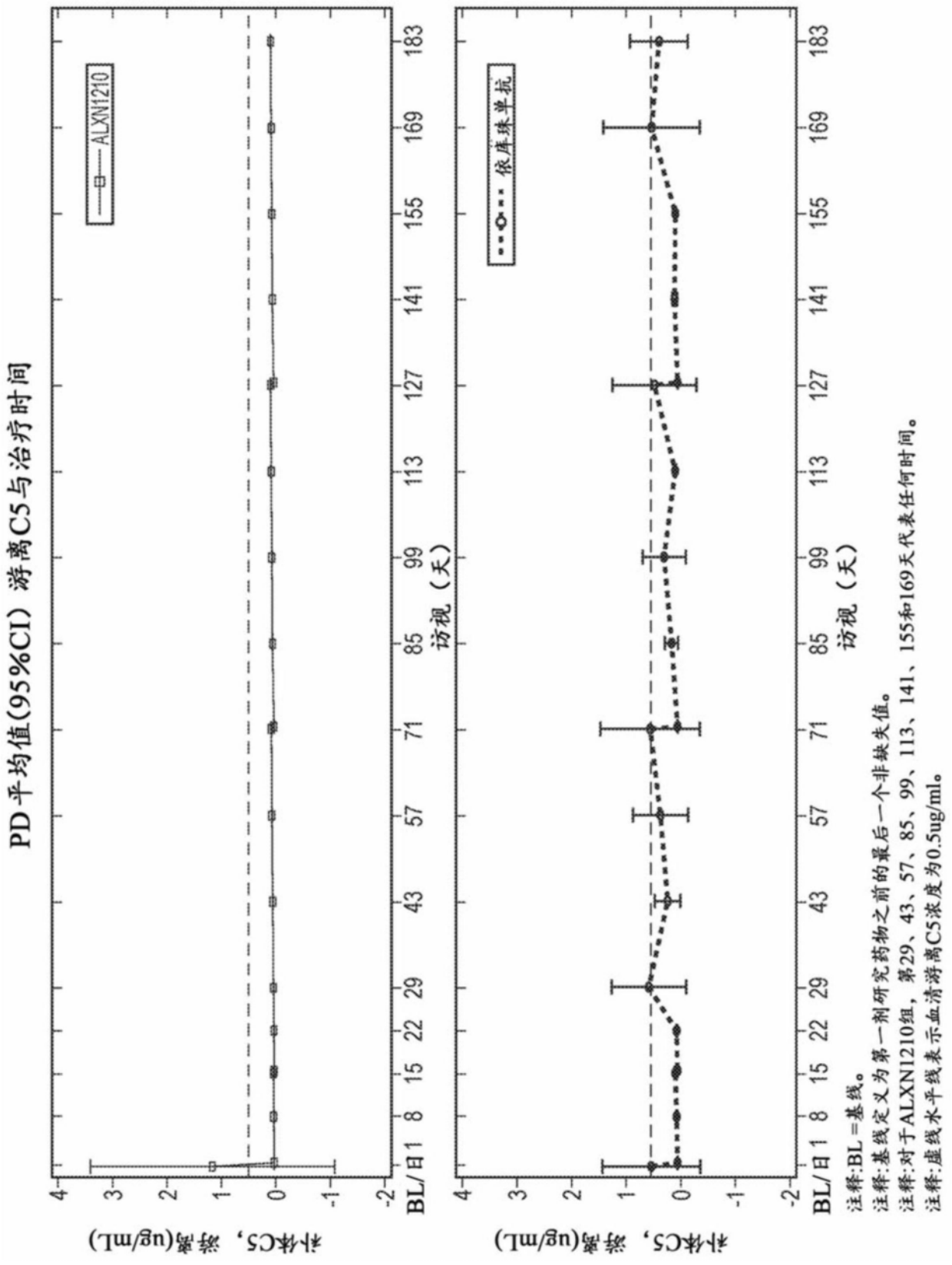

PD平均值(95%CI) 游离C5与治疗时间
ALXN1210
依库珠单抗
总体C5，游离(ug/mL)
BL/日 1 8 15 22 29 43 57 71 85 99 113 127 141 155 169 183
访视（天）
注释:BL=基线。
注释:基线定义为第一剂研究药物之前的最后一个非缺失值。
注释:对于ALXN1210组，第29、43、57、85、99、113、141、155和169天代表任何时间。
注释:虚线水平线表示血清游离C5浓度为0.5ug/ml。

图45

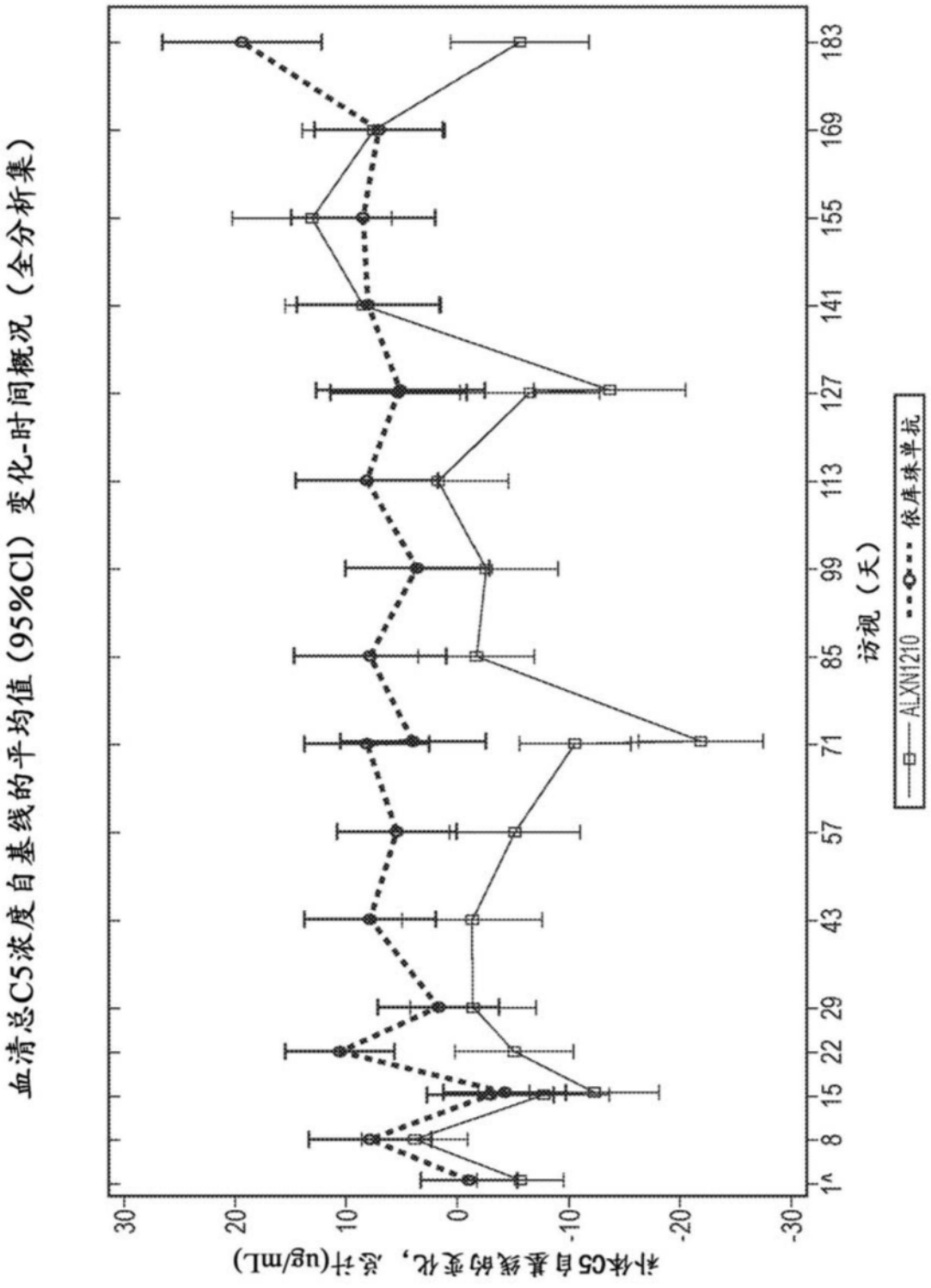

血清总C5浓度自基线的平均值（95%CI）变化-时间概况（全分析集）
平均C5自基线的变化，总计(ug/mL)
30
20
10
0
-10
-20
-30
1^
8
15
22
29
43
57
71
85
99
113
127
141
155
169
183
访视（天）
ALXN1210
依库珠单抗

图46