202237151

(19)中華民國智慧財產局

(12)發明說明書公開本 (11)公開編號：TW 202237151 A

(43)公開日： 中華民國 111 (2022) 年 10 月 01 日

(21)申請案號：110145480 (22)申請日： 中華民國 110 (2021) 年 12 月 06 日

(51)Int. Cl.： *A61K31/713 (2006.01)* *C12N15/113 (2010.01)*
A61P7/04 (2006.01)

(30)優先權：2020/12/06 美國 63/121,973
2021/10/27 美國 63/272,629
2021/11/03 美國 63/275,344

(71)申請人：美商健臻公司 (美國) GENZYME CORPORATION (US)
美國

(72)發明人：波羅斯基 史黛西 POLOSKEY, STACEY (US)；安德森 蕭娜 ANDERSSON, SHAUNA (US)；布哈剛德 帕拉堤科 BHAGUNDE, PRATIK R. (IN)；崔越 CUI, YUE (CN)；艾克巴爾 沙吉達 IQBAL, SAJIDA (GB)；梅 柏松 MEI, BAISONG (US)

(74)代理人：陳彥希；何愛文

申請實體審查：無 申請專利範圍項數：22 項 圖式數：11 共 61 頁

(54)名稱

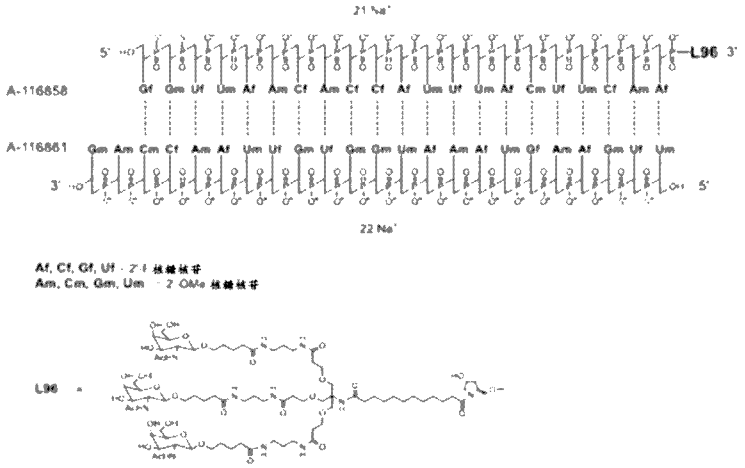
用非妥西蘭治療血友病

(57)摘要

本揭露提供了一種旨在為用非妥西蘭治療的患有具有或不具有抑制物的 A 或 B 型血友病的患者維持有利的益處-風險平衡的方法。

The present disclosure provides a method that aims to maintain a favorable benefit-risk balance for patients with hemophilia A or B with or without inhibitors treated with fitusiran.

指定代表圖：



分子式和分子質量

	非受西爾 （雙鏈體）	A-116858 （有義鏈）	A-116861 （反義鏈）
分子式 鈉鹽	$C_{420}H_{636}F_{21}N_{177}Na_{43}O_{288}P_{43}S_4$	$C_{208}H_{308}F_{12}N_{88}Na_{21}O_{144}P_{21}S_2$	$C_{208}H_{328}F_9N_{89}Na_{22}O_{145}P_{22}S_4$
分子式 游離酸	$C_{420}H_{679}F_{21}N_{177}O_{288}P_{43}S_4$	$C_{208}H_{329}F_{12}N_{88}O_{144}P_{21}S_2$	$C_{208}H_{329}F_9N_{89}O_{145}P_{22}S_4$
分子量 鈉鹽	17,193 Da	9,035 Da	8,159 Da
分子量 游離酸	16,248 Da	8,573 Da	7,675 Da

【圖1】

【發明摘要】

【中文發明名稱】用非妥西蘭治療血友病

【英文發明名稱】TREATMENT OF HEMOPHILIA WITH FITUSIRAN

【中文】

本揭露提供了一種旨在為用非妥西蘭治療的患有具有或不具有抑制物的A或B型血友病的患者維持有利的益處-風險平衡的方法。

【英文】

The present disclosure provides a method that aims to maintain a favorable benefit-risk balance for patients with hemophilia A or B with or without inhibitors treated with fitusiran.

【指定代表圖】圖1

【代表圖之符號簡單說明】無

【特徵化學式】無

【發明說明書】

【中文發明名稱】用非妥西蘭治療血友病

【英文發明名稱】TREATMENT OF HEMOPHILIA WITH FITUSIRAN

【技術領域】

【0001】 本揭露提供了一種旨在為用非妥西蘭治療的患有具有或不具有抑制物的A或B型血友病的患者維持有利的益處-風險平衡的方法。

【0002】 本發明申請要求2020年12月6日提交的美國申請案63/121,973；2021年10月27日提交的美國申請案63/272,629；和2021年11月3日提交的美國申請案63/275,344的優先權。將優先權申請的內容通過引用以其整體併入本文。

【先前技術】

【0003】 維持正常止血依賴於受調節的一組同時發生的促凝和抗凝過程，其中凝血酶起核心作用。A和B型血友病是分別由因子VIII和IX缺乏引起的遺傳性出血障礙。A和B型血友病中的出血是由凝血酶生成不足引起的（Peyvandi等人, *Lancet* (2016) 388(10040):187-97）。在沒有有效治療的情況下，患有血友病的患者會經歷反復出血，這導致由於慢性血友病性關節病（hemarthropathy）和顯著的疼痛導致的嚴重殘疾，並且可能危及生命（Pipe等人, *Haemophilia* (2007) 13 增刊4:1-16）。

【0004】 儘管治療取得了進展，但是所有血友病群體仍然存在顯著未滿足的需求和管理挑戰。雖然基於用因子VIII或IX的替代療法的預防被認為是血友病管理的基石，但是它有顯著的局限性。例如，出於預防而注射因子替代物既繁

瑣又不切實際，通常需要每週進行多次靜脈輸注（Peyvandi, 同上；Ljung和Andersson, *Br J Haematol*. (2015) 169(6):777-86；Srivastava等人, *Haemophilia* (2013) 19(1):e1-47；Bauer, *Am J Manag Care* (2015) 21(6 增刊):S112-22；Mannucci和Franchini, *Blood Transfus*. (2013) 11(增刊4):s77-81）。因子替代物還受到靜脈通路困難和感染風險的限制（Balkaransingh和Young, *Ther Adv Hematol*. (2018) 9(2):49-61；Valentino等人, *Blood Rev*. (2011) 25(1):11-5）。遞送因子替代物方面的限制還導致世界上很大一部分的血友病群體無法在起初獲得預防性治療（Hemophilia, W.F.O. *Treatment Safety and Supply*. 2020）。

【0005】 此外，用因子替代產物治療可以導致抑制性同種抗體的產生，使該因子治療無效（Morfini等人, *Haemophilia* (2007) 13(5):606-12）。這些抑制物（通常發生在兒童時期）限制了治療選擇並且顯著惡化了血友病的預後。此外，當與不具有抑制物的患者相比時，具有持續的抑制物的患者通常生活品質更低、關節疾病更多、手術風險更高以及死亡率更高，包括因血友病相關出血併發症死亡的風險更高（Morfini, 同上；Oladapo等人, *Orphanet J Rare Dis*. (2018) 13(1):198）。當前針對具有持續抑制物的個體的治療策略包括免疫耐受誘導（ITI）和用繞徑藥物（BPA）預防，諸如啟動的凝血酶原複合物濃縮物（aPCC）和重組啟動因子VII（rFVIIa）（Benson等人, *Eur J Haematol*. (2012) 88(5):371-79；Collins等人, *Br J Haematol*. (2013) 160(2):153-70；Kempton等人, *Blood* (2014) 124(23):3365-72；Astermark等人, *Haemophilia* (2007) 13(1):38-45；Eichinger等人, *Eur J Clin Invest*. (2009) 39(8):707-13）。

【0006】 因此，對於患有出血障礙（諸如血友病）的受試者仍然需要替代治療。

【發明內容】

【0007】 本揭露提供了用非妥西蘭預防性治療A型血友病或B型血友病以預防或減少患者（任選地12歲或更大的患者）的出血發作頻率的方法，並且提供了用於這些方法中的非妥西蘭。在一個方面，本揭露提供了一種預防性治療患有具有或不具有抑制物的A或B型血友病的患者的方法；或一種降低患者的血栓形成風險的方法，該患者接受非妥西蘭用於預防性治療具有或不具有抑制物的A或B型血友病；和用於此類方法中的非妥西蘭。

【0008】 在一些實施例中，該方法包括：a) 每兩個月或每八週向有需要的該患者皮下投予50 mg的非妥西蘭，b) 獲得該患者的抗凝血酶（AT）水平的測量值，並且c) 如果該AT水平> X%，其中X = 25或35，則每兩個月或每八週向該患者皮下投予80 mg的非妥西蘭，或每個月或每四週向該患者皮下投予50 mg的非妥西蘭。

【0009】 在一些實施例中，該方法進一步包括d) 如果該AT水平是Y%-X%，其中Y = 10或15，則繼續步驟a)，和/或e) 如果該AT水平< Y%，其中Y = 10或15，則中止非妥西蘭治療。在另外的實施例中，進行步驟b) 至少兩次，並且只有當測量的AT水平均> X%時進行步驟c)，或只有當測量的AT水平均< Y%時進行步驟e)。

【0010】 在一些實施例中，該方法進一步包括，進行步驟c) 後：i) 獲得該患者的AT水平的測量值；並且ii) 如果該步驟i) 的AT水平> 25%或> 35%，則每個月或每四週向該患者皮下投予80 mg的非妥西蘭，或iii) 否則繼續步驟c)。在另外的實施例中，進行步驟i) 至少兩次，並且只有當步驟i) 的測量的AT水平均> 25%

或> 35%時進行步驟ii)。

【0011】 在一些實施例中，該方法進一步包括，進行步驟c) 後，其中步驟c) 包括每兩個月或每八週向該患者皮下投予80 mg的非妥西蘭：i) 獲得該患者的AT水平的測量值；以及 ii) 如果步驟i) 的該AT水平> 25%或> 35%，則每個月或每四週向該患者皮下投予50 mg的非妥西蘭，或iii) 否則繼續步驟c)。在另外的實施例中，進行步驟i) 至少兩次，並且只有當步驟ii) 的測量的AT水平均> 25%或> 35%時進行步驟ii)。在某些實施例中，該方法進一步包括，進行步驟ii) 後：A) 獲得該患者的AT水平的測量值；並且B) 如果步驟A) 的該AT水平> 25%或>35%時，則每個月或每四週向該患者皮下投予80 mg的非妥西蘭；或C) 否則繼續步驟ii)。在另外的實施例中，進行步驟A) 至少兩次，並且只有當測量的AT水平均> 25%或> 35%時進行步驟B)。

【0012】 在本揭露的一些實施例中，X是35%並且Y是15%。在其他實施例中，X是35%並且Y是10%。在其他實施例中，X是25%並且Y是15%。在其他實施例中，X是25%並且Y是10%。

【0013】 在一個方面，本揭露提供了一種預防性治療患有具有或不具有抑制物的A或B型血友病的患者的方法、或降低患者（該患者接受非妥西蘭用於預防性治療具有或不具有抑制物的A或B型血友病）的血栓形成風險的方法，任選地其中該患者是十二歲或更大，和用於此類方法中的非妥西蘭，其中該方法包括：(a) 以選定的投藥頻率（例如，每兩個月（Q2M）或每八週（Q8W）一次）以起始劑量（例如，選自10 mg至50 mg）向有需要的該患者皮下投予非妥西蘭；(b) 獲得該患者的抗凝血酶（AT）水平的測量值；並且 (c) 進行以下步驟之一：(i) 如果該AT水平是15%-35%，則重複步驟 (a)，(ii) 如果該AT水平> 35%，則以該

選定的投藥頻率以更高的劑量，或以更高的投藥頻率（例如，每個月（QM）或每四週（Q4W）一次）以該起始劑量向該患者皮下投予非妥西蘭，或 (iii) 如果該AT水平< 15%，則中止或暫停非妥西蘭治療。

【0014】 在一些實施例中，該起始劑量是20 mg，並且該選定的投藥頻率是Q2M或Q8W。

【0015】 在一些實施例中，該起始劑量是50 mg，並且該選定的投藥頻率是Q2M或Q8W，任選地其中如果該AT水平的兩次測量值> 35%，則進行步驟 (c) (ii)，或如果該AT水平的多於一次的測量值，任選地兩次測量值< 15%，則進行步驟 (c) (iii)。在另外的實施例中，步驟 (c) (ii) 包括以50 mg QM向該患者皮下投予非妥西蘭。在某些實施例中，該方法包括，在步驟 (c) (ii) 後，如果步驟 (c) (ii) 後該患者的AT水平任選地根據兩次測量值> 35%，則以80 mg QM向該患者皮下投予非妥西蘭。

【0016】 在一些實施例中，該方法包括，在步驟 (c) (iii) 後：(A) 以20 mg Q2M向該患者皮下投予非妥西蘭；(B) (1) 如果步驟 (A) 後該患者的AT水平任選地根據多次測量值< 15%，則中止非妥西蘭治療；(2) 如果步驟 (A) 後該AT水平是15%-35%，則重複步驟 (A)；或 (3) 如果步驟 (A) 後該AT水平任選地根據兩次測量值> 35%，則以20 mg QM向該患者皮下投予非妥西蘭。

【0017】 在一些實施例中，該方法包括以足以將該患者的AT水平維持在15%-35%的劑量和投藥頻率向該患者皮下投予非妥西蘭，其中該投予方案任選地選自10 mg QM或Q4W、20 mg QM或Q4W、20 mg Q2M或Q8W、50 mg QM或Q4W、50 mg Q2M或Q8W、或80 mg QM或Q4W。

【0018】 在一些實施例中，在AT活性的穩態期間，例如在該患者已在先前

的步驟中接受至少兩個劑量的非妥西蘭後，獲得該AT水平測量值。在一些實施例中，在該患者以給定的劑量接受至少兩個劑量的非妥西蘭後，獲得每次AT水平測量值。在一些實施例中，該方法包括每四週、每八週、每個月、每兩個月、每四個月、每六個月或每12個月獲得該患者的AT水平的測量值。

【0019】在一個方面，本揭露提供了一種預防性治療患有具有或不具有抑制物的A或B型血友病的患者的方法和用於此類方法中的非妥西蘭，任選地其中該患者是十二歲或更大，其中該方法包括按Q2M或Q8W向有需要的該患者皮下投予50或80 mg的非妥西蘭（例如，50 mg Q2M或Q8W或80 mg Q2M或Q8W）。

【0020】在另一個實施例中，本揭露提供了一種預防性治療患有具有或不具有抑制物的A或B型血友病的患者的方法和用於此類方法中的非妥西蘭，任選地其中該患者是十二歲或更大，其中該方法包括按QM或Q4W或Q2M或Q8W向有需要的該患者皮下投予20 mg的非妥西蘭。

【0021】在另一個實施例中，本揭露提供了一種預防性治療患有具有或不具有抑制物的A或B型血友病的患者的方法和用於此類方法的非妥西蘭，任選地其中該患者是十二歲或更大，其中該方法包括按QM或Q4W向有需要的該患者皮下投予10 mg的非妥西蘭。

【0022】在一些實施例中，非妥西蘭是鈉鹽並且可以在醫藥上可接受的水溶液例如磷酸鹽緩衝鹽水（PBS）中，以50-200 mg/mL，任選地100 mg/mL提供，並且任選地其中該PBS的pH是7。如本文所用，非妥西蘭重量是指游離酸形式的非妥西蘭的重量。

【0023】在一些實施例中，本揭露提供了一種用於本發明的治療方法中的製品，任選地其中該製品是套組。在另外的實施例中，該製品是含有一個或多

個劑量的非妥西蘭的容器，每個劑量是80 mg、50 mg、20 mg或10 mg，任選地其中該80 mg的非妥西蘭是在0.8 mL的磷酸鹽緩衝鹽水（PBS）中，該50 mg的非妥西蘭是在0.5 mL的PBS中，該20 mg的非妥西蘭是在0.2 mL的PBS中、或該10 mg的非妥西蘭是在0.1 mL的PBS中，並且任選地其中該PBS的pH是7。在某些實施例中，該容器是一次性使用的單劑量載藥注射器。

【0024】 本文還提供了用於本文所述的治療方法中的非妥西蘭和非妥西蘭用於製造在本文所述的治療方法中治療具有或不具有抑制物的A或B型血友病的藥劑中的用途。

【0025】 本發明的其他特徵、目的和優勢在以下的具體實施方式中是清楚的。然而，應當理解，儘管指示了本發明的實施例和方面，具體實施方式是通過僅說明而非限制的方式給出的。從具體實施方式中，熟習此項技術者將清楚在本發明範圍內的各種變化和修改。

【圖式簡單說明】

【0026】 **圖1**示出了非妥西蘭的開展的結構式、化學式和分子品質。此圖按出現的順序分別公開了SEQ ID NO: 1和2。

【0027】 **圖2**是描繪具有血栓形成事件的五名患者的AT活性，疊加在3期患者AT活性上的圖。背景黑色圓圈是僅來自3期研究的AT活性資料。每條線代表單個患者。

【0028】 **圖3**是描繪在穩態時AT活性的個體內變異性的變異係數（%CV）的分佈的圖。

【0029】 **圖4**是描繪95%機會的下一個AT值> 10%的平均AT的閾值的圖。

【0030】 **圖5**是I期研究中的凝血酶生成峰高的抖動盒型圖(jitter box plot)。

【0031】 **圖6**是描繪I期研究中按AT四分位數的ABR估計值的橫條圖。

【0032】 **圖7**是描繪非妥西蘭遞增方案的流程圖。“Q2M”：每兩個月。“QM”：每個月。

【0033】 **圖8**是描繪可替代的非妥西蘭遞增方案的流程圖。

【0034】 **圖9**是描繪可替代的非妥西蘭遞增方案的流程圖。

【0035】 **圖10**是描繪用於模擬用非妥西蘭治療的患者的血漿AT活性動力學的藥動學/藥效學（PK/PD）模型的示意圖。K_A：吸收率；F：具有生物利用度劑量效應的生物利用度；V_2：肝臟中央區室體積；V_3肝臟外周區室體積；CL：從肝臟中央區室的清除率；CL_2：肝臟區室間清除率；Q：到RISC區室中的清除率；RV：RISC體積；CL_R：到RISC區室外的清除率；K_{in}：AT產生率；K_{out}：AT消除率；I_{max}：AT產生的最大抑制；IC_{50}：50%最大抑制AT產生時的RISC濃度。

【0036】 **圖11**是示出了血管血栓形成事件的風險減緩策略的流程圖。“AT”：抗凝血酶活性；“QM”：每月一次；“Q2M”：每兩個月一次；“ss”：穩態。在由於以50 mg Q2M的劑量下的AT水平< 15%而中止非妥西蘭後，如果該患者的AT水平≥ 22%，則該患者有資格恢復用20 mg Q2M非妥西蘭治療。

【實施方式】

【0037】 本揭露提供了一種旨在為用非妥西蘭治療的患有具有或不具有抑制物的A或B型血友病的患者維持有利的益處-風險平衡的方法。非妥西蘭旨在用於常規預防，以預防或減少患有A或B型血友病的患者（例如成年和青少年患者（≥12歲），包括具有抑制性抗體（抑制物）的患者）出血發作的頻率。本發

明的治療方法基於患者的AT水平仔細校準療法，以便使得可能因不恰當的低AT水平（例如，AT水平< 10%）導致的血管血栓形成事件的風險最小化。

【0038】 具有抑制物的A或B型血友病患者是指對他/她先前已經接受的因子（例如，對於A型血友病患者為因子VIII或對於B型血友病患者為因子IX）已經產生同種抗體的患者。具有抑制物的A或B型血友病患者可變得對替代凝血因子療法是難治的。不具有抑制物的患者是指沒有此類同種抗體的患者。本發明的治療方法可能對具有或不具有抑制物的A型血友病患者，以及具有或不具有抑制物的B型血友病患者有益。如本文所用，“具有或不具有抑制物的A或B型血友病”是指具有或不具有抑制物的A型血友病，或具有或不具有抑制物的B型血友病。如本文所用，患者是指人患者，任選地是12歲或更大的青少年或成年人患者。

I. 非妥西蘭醫藥組合物

【0039】 血友病導致凝血酶生成的嚴重缺陷，並且另外，血友病的嚴重程度與無法生成凝血酶相關。不受理論束縛，認為非妥西蘭介導的抗凝血酶（AT）水平的降低將增加凝血酶生成並且因此改善血友病患者的止血。

【0040】 本文提供了非妥西蘭的結構。非妥西蘭是一種合成的化學修飾的雙股小干擾RNA（siRNA）寡核苷酸，其與靶向肝臟中AT3 mRNA的三觸角N-乙醯基-半乳糖胺（GalNAc）配體共價連接，從而抑制抗凝血酶的合成。參見例如，Pasi, 同上。抗凝血酶由*SERPINC1*基因編碼。非妥西蘭的每條股中的核苷通過3’-5’磷酸二酯連接或硫代磷酸酯連接來連接，從而形成寡核苷酸的糖-磷酸骨架。

【0041】雖然本文所述的非妥西蘭劑量重量是指非妥西蘭游離酸（活性部分）的重量，但是本文中向患者投予非妥西蘭是指投予在醫藥上合適的水溶液（例如，在生理pH下的磷酸鹽緩衝鹽水）中提供的非妥西蘭鈉（原料藥）。

【0042】非妥西蘭的正義股和反義股分別含有21和23個核苷酸。正義股的3’端通過磷酸二酯連接與含有GalNAc的部分（稱為L96）綴合。正義股在其5’端含有兩個連續的硫代磷酸酯連接。反義股含有四個硫代磷酸酯連接，兩個在3’端，並且兩個在5’端。正義股的21個核苷酸與反義股的互補的21個核苷酸雜交，從而形成21個核苷酸鹼基對和反義股3’端的兩個鹼基突出端。還參見美國專利案9,127,274、US20170159053和WO 2019/014187。

【0043】非妥西蘭的兩條核苷酸股示於下文：

正義股：

5’Gf-ps-Gm-ps-Uf-Um-Af-Am-Cf-Am-Cf-Cf-Af-Um-Uf-Um-Af-Cm-Uf-Um-Cf-Am-Af-L96 3’（SEQ ID NO: 1），和

反義股：5’

Um-ps-Uf-ps-Gm-Af-Am-Gf-Um-Af-Am-Af-Um-Gm-Gm-Uf-Gm-Uf-Um-Af-Am-Cf-Cm-ps-Am-ps-Gm 3’（SEQ ID NO: 2），

其中

Af = 2’-氟腺苷（即2’-去氧-2’-氟腺苷）

Cf = 2’-氟胞苷（即2’-去氧-2’-氟胞苷）

Gf = 2’-氟鳥苷（即2’-去氧-2’-氟鳥苷）

Uf = 2’-氟尿苷（即2’-去氧-2’-氟尿苷）

Am = 2’-O-甲基腺苷

Cm：2’-O-甲基胞苷

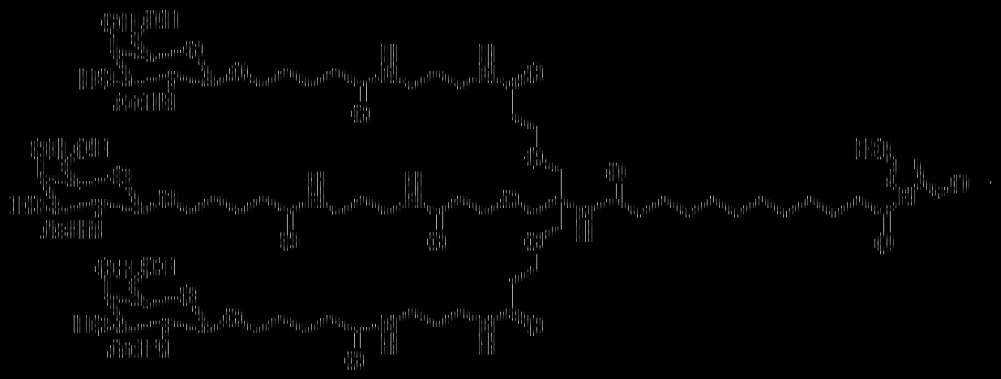
Gm：2’-O-甲基鳥苷

Um：2’-O-甲基尿苷

“-”（連字號）：3’-5’磷酸二酯鍵連接鈉鹽（phosphodiester linkage sodium salt）

“ps”：3’-5’硫代磷酸酯鍵連接鈉鹽（phosphorothioate linkage sodium salt）

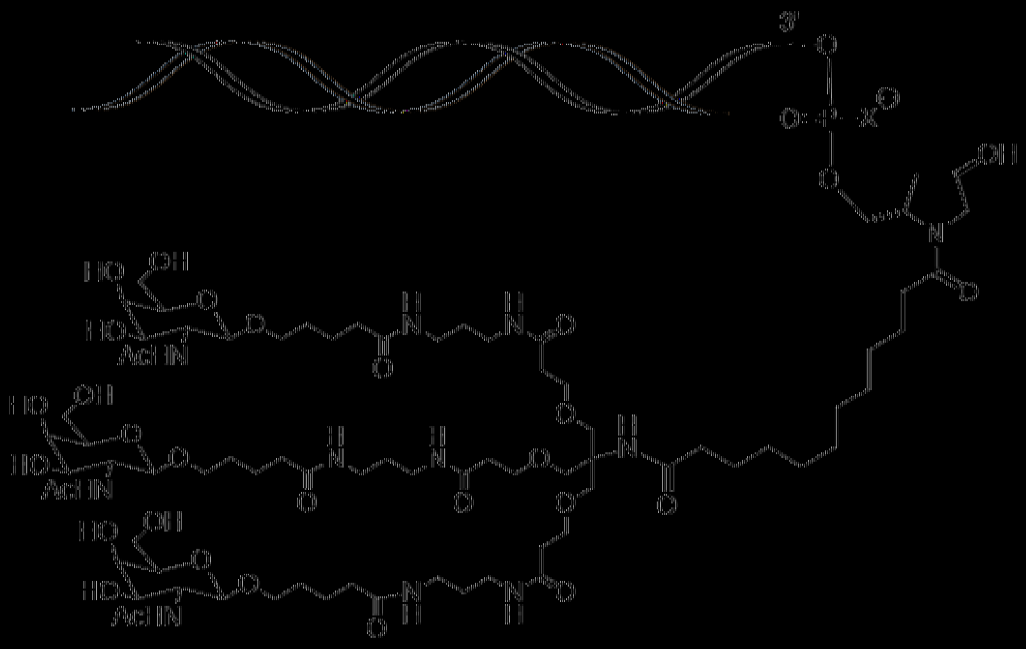
並且其中L96具有下式：



(I)。

[0044] 非妥西蘭的脫氧結構式、分子式和分子量示於圖1。

[0045] 非妥西蘭的結構也可以用下圖描述，其中X是O：



。

【0046】為了在本發明的治療方法中使用，非妥西蘭可以在包含它和醫藥上可接受的賦形劑的醫藥組合物中提供。在某些實施例中，該dsRNA化合物呈鈉鹽形式。

【0047】在一些實施例中，非妥西蘭在水溶液中以50至200 mg/mL（例如，50至150 mg/mL、80至110 mg/mL或90至110 mg/mL）的濃度提供。如本文所用，介於所列舉的範圍和值之間的值也旨在成為本揭露的一部分。此外，意圖包括使用任何所列舉的值的組合作為上限和/或下限的值的範圍。在另外的實施例中，該醫藥組合物包含濃度為50、75、100、125、150或200 mg/mL的非妥西蘭。

【0048】除非另有指示，否則本揭露中所列舉的非妥西蘭重量是非妥西蘭游離酸（活性部分）的重量，即使非妥西蘭以其鈉形式（在水溶液中）向患者皮下注射也如此。例如，100 mg/mL非妥西蘭意指100 mg的非妥西蘭游離酸（相當於106 mg非妥西蘭鈉，原料藥）/mL。

【0049】在一些實施例中，該醫藥組合物包含在磷酸鹽緩衝鹽水中的非妥西蘭。在溶液中的磷酸鹽濃度可以是1至10 mM（例如，2、3、4、5、6、7、8或9 mM），pH為6.0-8.0。本文所述的醫藥組合物可以包括防腐劑，諸如EDTA。可替代地，該醫藥組合物不含防腐劑。在特定的實施例中，該非妥西蘭醫藥組合物不含防腐劑並且包含100 mg的非妥西蘭/mL的5 mM磷酸鹽緩衝鹽水（PBS）溶液、由其組成或基本上由其組成。該PBS溶液由氯化鈉、磷酸氫二鈉（七水合物）和磷酸二氫鈉（一水合物）構成。氫氧化鈉溶液和稀磷酸可以用於將該組合物的pH調節至7.0。

【0050】可以在容器（例如，小瓶或注射器）中提供該醫藥組合物。該容器可以含有單個劑量或多個劑量。在一些實施例中，該容器是一次性使用的容

器（例如，一次性使用的安瓿或一次性使用的注射器，諸如一次性使用的載藥注射器），其中每個容器含有10-100 mg非妥西蘭（例如，10 mg、20 mg、25 mg、40 mg、50 mg或80 mg）。可以在容器中以固體形式提供非妥西蘭，並且在使用前在水溶液（例如，PBS）中重構，其中該重構溶液含有50-150 mg/mL（例如，100 mg/mL）非妥西蘭。在一些實施例中，非妥西蘭以鈉鹽形式提供於一次性使用的玻璃小瓶或一次性使用的載藥注射器（例如，具有安全系統的注射器）中。在另外的實施例中，每個小瓶或注射器含有在0.8 mL 5 mM磷酸鹽緩衝鹽水溶液（pH 7.0）中的80 mg非妥西蘭（或在0.5 mL中的50 mg非妥西蘭、在0.2 mL中的20 mg非妥西蘭、或在0.1 mL中的10 mg非妥西蘭）；並且通過皮下注射向患者投予該溶液。可以將該溶液在2ºC至30ºC（例如2ºC至8ºC）下儲存。

【0051】 在特定的實施例中，用於皮下注射的非妥西蘭組合物含有在5 mM磷酸鹽緩衝鹽水中的非妥西蘭，該磷酸鹽緩衝鹽水具有0.64 mM NaH_2PO_4、4.36 mM Na_2HPO_4、和84 mM NaCl，pH 7.0。在某些實施例中，用於皮下注射的非妥西蘭溶液的組成示於下**表1**中：

表1

組分	**組成**			
	百分比 [%]	每ml [mg]	每單位 (2 mL小瓶) [mg]	每單位 (1 mL注射器) [mg]
非妥西蘭(活性部分) [等效於非妥西蘭鈉]	10	100 [106]	80 [84.8]	80 [84.8]
氯化鈉	0.49	4.909	3.927	3.927
磷酸氫二鈉(七水合物)	0.12	1.169	0.935	0.935
磷酸二氫鈉 (一水合物)	<0.01	0.0885	0.0708	0.0708
濃磷酸	-	適量，pH 7.0	適量，pH 7.0	適量，pH 7.0

氫氧化鈉	-	適量，pH 7.0	適量，pH 7.0	適量，pH 7.0
注射用水	適量 100	適量 1 mL	適量0.8 mL	適量0.8 mL

q.s.：適量。

II. 非妥西蘭的治療用途

【0052】非妥西蘭可以抑制肝臟產生抗凝血酶（AT）。在其作為抗凝劑的作用中，AT通過以下方式調節止血：直接靶向凝血酶的產生或通過使未複合的FXa失活，進而減少凝血酶的產生（Quinsey等人, *Int J Biochem Cell Biol.* (2004) 36(3):386-9）。非妥西蘭可用於治療止血功能受損的患者。例如，非妥西蘭可用於治療患有具有或不具有抑制物的A或B型血友病的患者以用於常規預防，以預防或減少出血發作的頻率。在特定的實施例中，非妥西蘭用於治療患有具有或不具有抑制物的A或B型血友病（先天性因子VIII或因子IX缺乏）的患者，例如成年和青少年患者（≥ 12歲）。

【0053】本發明的方法包括向有需要的血友病患者（例如，A或B型血友病患者）投予治療有效量的非妥西蘭。“治療有效量”是指幫助該患者達到所希望的臨床終點的非妥西蘭的量。例如，所希望的臨床終點可以是將年出血率（ABR）降低至不大於3、不大於2、不大於1、或零。例如，所希望的臨床終點還可以是將年自發性出血率（AsBR）降低至不大1，並且較佳是零。

【0054】本發明的改善的治療方法部分基於以下發現：暴露於非妥西蘭的患者的血管血栓形成事件的風險可隨著AT水平的降低而增加。AT測量可以通過良好確立的方法進行，包括動力學測定和顯色測定二者。一種常用的方法是INNOVANCE™抗凝血酶測定（Siemens Healthineers, 賓西法尼亞洲莫爾文；美國FDA 510(k) # K081769）。INNOVANCE™是這樣一種顯色測定，其基於AT對過量的Xa因子的抑制來量化人檸檬酸化血漿中的功能活性AT。可以通過使用

自動凝血儀器（例如Siemens BCS® XP、Sysmex® CA-600和CS系統或Atellica® COAG 360系統）進行測定，並且可以使用具有針對世界衛生組織（World Health Organization，WHO）參考血漿校準的AT活性定義值的Siemens標準人血漿（SHP）進行校準。等效測定是Dade Behring Berichrom™抗凝血酶III測定（Dade Behring Marburg GmbH, 德國瑪律堡；美國FDA 510(k) # K933125）。每次測量都可以由兩個獨立的對照品（低值和正常值）進行對照，該對照品也針對WHO標準進行校準。血漿樣品中的AT活性（%）是針對WHO參考血漿計算的。100% AT水平定義為在1 mL的參考血漿樣品中1個單位的抗凝血酶活性。基於該測定的美國FDA 510(k)決定概要，INNOVANCE™測定的檢測限是6.0%。在一般群體中，AT水平範圍是從約80%至約120%。

【0055】據觀察，接受非妥西蘭的患者中動脈血栓形成事件的風險可在< 10%的AT水平下增加。為了減緩血管血栓形成事件的風險，同時為使用非妥西蘭的患者維持有利的益處-風險平衡，患者（例如成年患者（≥ 18歲）或青少年患者（12至17歲，包含端值））可以通過每兩個月（或每八週）皮下注射50 mg的非妥西蘭開始非妥西蘭療法。定期（例如，每週、每兩週、每三週、每四週、每五週、每六週、每七週或每八週，或每個月、每兩個月、每三個月、每四個月、每五個月或每六個月）監測患者的AT水平。如果患者的兩次AT測量< 15%（例如，< 10%），則患者將中止非妥西蘭治療。在一些實施例中，在第一次AT水平< 15%時，患者在一個月內（例如，一或兩週內）抽取另一次AT活性水平樣品。如果此結果< 15%，這將被視為第二個AT< 15%。以50 mg Q2M劑量接受非妥西蘭且多於1次（例如，2次）AT活性水平< 15%的患者將中止非妥西蘭。

【0056】 然而，如果50 mg/Q2M（或Q8W）患者具有兩次AT測量> 25%（例如> 35%），則該患者將遞增投藥方案，如**圖7-圖9**所展示。在**圖7**的方法中，該患者可以每個月（或每四週）接受50 mg的非妥西蘭；如果該患者在50 mg/QM（Q4W）方案下兩次AT測量值> 25%（例如> 35%），則該患者可以每個月（或每四週）接受80 mg的非妥西蘭。在**圖8**的方法中，50 mg/Q2M（或Q8W）患者可以每兩個月（或每八週）接受80 mg的非妥西蘭；如果該患者在80 mg/Q2M（或Q8W）方案下兩次AT測量值> 25%（例如35%），則該患者可以每個月（或每四週）接受50 mg的非妥西蘭；如果該患者在50 mg/QM（或Q4W）方案下兩次AT測量值> 25%（例如35%），則該患者將每個月（或每四週）接受80 mg的非妥西蘭。在**圖9**的方法中，50 mg/Q2M（或Q8W）患者可以每兩個月（或每八週）接受80 mg的非妥西蘭；如果該患者在80 mg/Q2M（或Q8W）方案下兩次AT測量值> 25%（例如> 35%），則該患者可以每個月（或每四週）接受80 mg的非妥西蘭。

【0057】 當以50 mg Q2M劑量接受非妥西蘭時，多於一次（例如，2次）AT活性水平< 15%後中止非妥西蘭的患者一旦他們的AT水平恢復到≥ 22%，則可以以20 mg Q2M劑量接受非妥西蘭（**圖11**）。以20 mg Q2M劑量接受非妥西蘭且多於1次（例如，2次）AT活性水平< 15%的患者將中止非妥西蘭治療。如果以20 mg/Q2M（或Q8W）劑量接受非妥西蘭的患者兩次AT測量> 25%（例如，> 35%），則該患者可以以20 mg QM或Q4W接受非妥西蘭。

【0058】 在上述劑量發現方案中，用於投藥確定的AT測量值是在AT活性穩態（SS）期間取得的測量值，即在非妥西蘭治療後一旦患者的AT水平已經穩定（在低AT活性範圍）時取得的測量值。通常在兩個或三個劑量的非妥西蘭後

達到SS。以適當的間隔（例如，每四週或每八週）取得用於投藥確定的AT測量值。

【0059】 在上述劑量發現方案中，包括50 mg非妥西蘭Q2M的起始劑量作為說明性例子。例如，非妥西蘭的起始劑量可以是50 mg Q2M、20 mg Q2M、20 mg QM或10 mg QM。然後可以從每個起始劑量相應地進行劑量遞增和遞減。例如，20 mg Q2M非妥西蘭的起始劑量可以遞增至20 mg QM、50 mg Q2M、50 mg QM或80 mg QM，任選地以該順序依次遞增，或遞減至10 mg QM。

【0060】 10%-35%（例如，10%-25%、15%-35%或15%-25%）的AT水平旨在減緩使用非妥西蘭的患者的血管血栓形成事件的風險同時保持有利的益處-風險平衡。因此，只要患者達到此靶標AT水平，患者就無需接受更高的非妥西蘭劑量或更頻繁的投藥。也就是說，該患者仍然使用當前的治療方案（即維持方案）。例如，一旦達到所希望的AT水平，可以對該患者以例如每週、每兩週、每三週、每四週、每五週、每六週、每七週或每八週，或每個月、每兩個月、每三個月、每四個月、每五個月或每六個月的間隔用皮下劑量的非妥西蘭（例如，40-90 mg/劑量）治療。在一些實施例中，如果該患者在接受50 mg Q2M時兩次AT測量值不大於35%，則該患者將維持此投藥方案，而無需進一步遞增劑量或投藥頻率。作為另一個例子，如果該患者在接受80 mg Q2M或50 mg QM時兩次AT測量值不大於35%，該患者將維持此投藥方案，無需進一步遞增劑量或投藥頻率（至例如，80 mg QM）。然而，如果患者多於1次（例如2次）AT測量值< 15%（例如，< 10%）（作為血管血栓形成事件的風險減緩量度），則應中止非妥西蘭治療。可替代地，患者可以在其AT水平恢復到高於15%（例如，≥22%）後恢復用更低劑量的非妥西蘭治療。

【0061】在維持方案的一些實施例中，對患有具有或不具有抑制物的A或B型血友病的患者每兩個月（或每八週）用每個劑量50 mg的皮下劑量的非妥西蘭治療。在其他實施例中，對患有具有或不具有抑制物的A或B型血友病的患者每個月（或每四週）用50 mg的皮下劑量的非妥西蘭治療。在又其他實施例中，對患有具有或不具有抑制物的A或B型血友病的患者每兩個月（或每八週）用80 mg的皮下劑量的非妥西蘭治療。在又其他實施例中，對患有具有或不具有抑制物的A或B型血友病的患者每個月（或每四週）用80 mg的皮下劑量的非妥西蘭治療。在又其他實施例中，對患有具有或不具有抑制物的A或B型血友病的患者每兩個月（或每八週）用20 mg的皮下劑量的非妥西蘭治療。在又其他實施例中，對患有具有或不具有抑制物的A或B型血友病的患者每個月（或每四週）用20 mg的皮下劑量的非妥西蘭治療。在又其他實施例中，對患有具有或不具有抑制物的A或B型血友病的患者每個月(或每四週)用10 mg的皮下劑量的非妥西蘭治療。

【0062】在一些實施例中，患者可以在改變非妥西蘭投藥方案後接受12個月的定期（例如，每月或每四週）AT監測。

【0063】在一些實施例中，一旦患者保持維持方案（例如，10 mg QM或Q4W、20 mg Q2M或Q8W、20 mg QM或Q4W、50 mg Q2M或Q8W、50 mg QM或Q4W、80 mg QM或Q4W、或80 mg Q2M或Q8W），則該患者可以接受較不頻繁的AT監測。例如，可以每個月、每兩個月、每三個月、每四個月、每半年、每年或每兩年監測該患者的AT水平。

III. 患者管理

【0064】監測使用非妥西蘭的患者的止血參數例如凝血參數（D-二聚體、凝血酶原片段1+2和纖維蛋白原）、和血管血栓形成事件的病徵和症狀。此類病

徵和症狀可以包括但不限於嚴重或持續性頭痛、伴有噁心和嘔吐的頭痛、胸痛和/或緊迫感、咳血、呼吸困難、腹痛、昏厥或意識喪失、手臂或腿腫脹或疼痛、視力問題、虛弱和/或感覺缺失、和言語變化。對可能與血管血栓形成一致的病徵和症狀的評價應當包括適當的成像研究（如適用）。對於腦靜脈竇血栓形成的診斷，推薦磁共振成像靜脈造影（MRV）或電腦斷層攝影術靜脈造影（CTV）。

【0065】 如果患者在使用非妥西蘭時發生血栓形成，則可以與替代因子或BPA和適當的抗凝劑組合投予AT逆轉。AT逆轉應當遵循用於預防具有AT缺乏的患者的圍手術血栓形成的標籤產品建議，並且將患者劑量個體化以達到80%-120% AT活性。考慮到其較長的半衰期，使用源自血漿的AT可能優於重組AT。

【0066】 使用非妥西蘭的患者的出血事件可以通過按需投予替代因子（重組或源自血漿的因子VIII或因子IX）或BPA（例如，新鮮冷凍的血漿（FFP）；rFVIIa；和aPCC）來管理。必須在使用非妥西蘭的患者中減少該因子或BPA的量，以防止血管血栓形成。參見例如，WO 2019/014187。

IV. 例示性實施例

【0067】 以下示出了本揭露的另外的非限制性例示性實施例。

1. 一種預防性治療患有具有或不具有抑制物的 A 或 B 型血友病的患者的方法，該方法包括：

a) 每兩個月或每八週向有需要的該患者皮下投予 50 mg 的非妥西蘭，

b) 獲得該患者的抗凝血酶（AT）水平的測量值，並且

c) 如果該 AT 水平> X%，其中 X = 25 或 35，則每兩個月或每八週向該患者皮下投予 80 mg 的非妥西蘭、或每個月或每四週向該患者皮下投予 50 mg 的非妥西蘭。

2. 一種降低患者的血栓形成風險的方法，該患者接受非妥西蘭用於預防性治療具有或不具有抑制物的 A 或 B 型血友病，該方法包括：

a) 每兩個月或每八週向有需要的該患者皮下投予 50 mg 的非妥西蘭，

b) 獲得該患者的抗凝血酶（AT）水平的測量值，並且

c) 如果該 AT 水平> X%，其中 X = 25 或 35，則每兩個月或每八週向該患者皮下投予 80 mg 的非妥西蘭、或每個月或每四週向該患者皮下投予 50 mg 的非妥西蘭。

3. 根據實施例 1 或 2 所述的方法，該方法進一步包括：d) 如果該 AT 水平是 Y%-X%，其中 Y = 10 或 15，則繼續步驟 a)。

4. 根據實施例 1-3 中任一項所述的方法，該方法進一步包括：e) 如果該 AT 水平< Y%，其中 Y = 10 或 15，則中止非妥西蘭治療。

5. 根據實施例 1-4 中任一項所述的方法，其中進行步驟 b) 至少兩次，並且只有當測量的 AT 水平均> X%時進行步驟 c)，或只有當測量的 AT 水平均< Y%時進行步驟 e)。

6. 根據實施例 1-5 中任一項所述的方法，該方法進一步包括，進行步驟 c) 後：

i) 獲得該患者的 AT 水平的測量值；並且

ii) 如果該步驟 i) 的 AT 水平> 25%或> 35%，則每個月或每四週向該患者皮下投予 80 mg 的非妥西蘭，或

iii) 否則繼續步驟 c)。

7. 根據實施例 6 所述的方法，其中進行步驟 i) 至少兩次，並且只有當步驟 i) 的測量的 AT 水平均> 25%或> 35%時進行步驟 ii)。

8. 根據實施例 1-5 中任一項所述的方法，該方法進一步包括，進行步驟 c) 後，其中步驟 c) 包括每兩個月或每八週向該患者皮下投予 80 mg 的非妥西蘭：

i) 獲得該患者的 AT 水平的測量值；並且

ii) 如果該步驟 i) 的 AT 水平> 25%或> 35%，則每個月或每四週向該患者皮下投予 50 mg 的非妥西蘭，或

iii) 否則繼續步驟 c)。

9. 根據實施例 8 所述的方法，其中進行步驟 i) 至少兩次，並且只有當步驟 ii) 的測量的 AT 水平均> 25%或> 35%時，進行步驟 ii)。

10. 根據實施例 8 或 9 所述的方法，該方法進一步包括，進行步驟 ii) 後：

A) 獲得該患者的 AT 水平的測量值；並且

B) 如果步驟 A) 的該 AT 水平> 25%或> 35%，則每個月或每四週向該患者皮下投予 80 mg 的非妥西蘭，或

C) 否則繼續步驟 ii)。

11. 根據實施例 10 所述的方法，其中進行步驟 A) 至少兩次，並且只有當測量的 AT 水平均> 25%或> 35%時進行步驟 B)。

12. 一種預防性治療患有具有或不具有抑制物的 A 或 B 型血友病的患者的方法，其中該患者是十二歲或更大，該方法包括：

(a) 以選定的投藥頻率以起始劑量向有需要的該患者皮下投予非妥西蘭；

(b) 獲得該患者的抗凝血酶（AT）水平的測量值；並且

(c) 進行以下步驟之一：

(i) 如果該 AT 水平是 15%-35%，則重複步驟 (a)，

(ii) 如果該 AT 水平> 35%，則以該選定的投藥頻率以更高的劑量、或以更高的投藥頻率以該起始劑量向該患者皮下投予非妥西蘭，或

(iii) 如果該 AT 水平< 15%，則中止或暫停非妥西蘭治療。

13. 一種降低患者的血栓形成風險的方法，該患者接受非妥西蘭用於預防性治療具有或不具有抑制物的 A 或 B 型血友病，其中該患者是十二歲或更大，該方法包括：

(a) 以選定的投藥頻率以起始劑量向有需要的該患者皮下投予非妥西蘭；

(b) 獲得該患者的抗凝血酶（AT）水平的測量值；並且

(c) 進行以下步驟之一：

(i) 如果該 AT 水平是 15%-35%，則重複步驟 (a)，

(ii) 如果該 AT 水平> 35%，則以該選定的投藥頻率以更高的劑量、或以更高的投藥頻率以該起始劑量向該患者皮下投予非妥西蘭，或

(iii) 如果該 AT 水平< 15%，則中止或暫停非妥西蘭治療。

14. 根據實施例 12 或 13 所述的方法，其中非妥西蘭的該起始劑量選自 10 mg 至 50 mg。

15. 根據實施例 12-14 中任一項所述的方法，其中該選定的投藥頻率是每兩個月（Q2M）或每八週（Q8W）一次，任選地其中該更高的投藥頻率是每個月（QM）或每四週（Q4W）一次。

16. 根據實施例 15 所述的方法，其中該起始劑量是 20 mg，並且該選定的投藥頻率是 Q2M 或 Q8W。

17. 根據實施例 15 所述的方法，其中該起始劑量是 50 mg，並且該選定的投藥頻率是 Q2M 或 Q8W，任選地其中

如果該 AT 水平的兩次測量值> 35%，則進行步驟 (c) (ii)，或

如果該 AT 水平的多於一次測量值，任選地兩次測量值< 15%，則進行步驟 (c) (iii)。

18. 根據實施例 17 所述的方法，其中步驟 (c) (ii) 包括以 50 mg QM 向該患者皮下投予非妥西蘭。

19. 根據實施例 18 所述的方法，該方法包括，在步驟 (c) (ii) 後，任選地根據兩次測量值如果步驟 (c) (ii) 後該患者的 AT 水平> 35%，則以 80 mg QM 向該患者皮下投予非妥西蘭。

20. 根據實施例 17-19 中任一項所述的方法，該方法包括，在步驟 (c) (iii) 後：

(A) 以 20 mg Q2M 向該患者皮下投予非妥西蘭；

(B) 在步驟 (A) 後，如果該患者的 AT 水平為

任選地根據多次測量值< 15%，則中止非妥西蘭治療，

15%-35%，則重複步驟 (A)；或

任選地根據兩次測量值> 35%，以 20 mg QM 向該患者皮下投予非妥西蘭。

21. 根據前述實施例中任一項所述的方法，該方法進一步包括以足以將該患者的 AT 水平維持在 15%-35%的劑量和投藥頻率向該患者皮下投予非妥西蘭，任選地包括按以下皮下投予非妥西蘭：

10 mg QM 或 Q4W，

20 mg QM 或 Q4W，

20 mg Q2M 或 Q8W，

50 mg QM 或 Q4W，

50 mg Q2M 或 Q8W，或

80 mg QM 或 Q4W。

22. 根據實施例 1-21 中任一項所述的方法，其中在該患者已在先前的步驟中接受至少兩個劑量的非妥西蘭後，獲得 AT 水平測量值。

23. 一種預防性治療患有具有或不具有抑制物的 A 或 B 型血友病的患者的方法，該方法包括每兩個月或每八週向有需要的該患者皮下投予 50 或 80 mg 的非妥西蘭，任選地其中該患者是十二歲或更大。

24. 一種預防性治療患有具有或不具有抑制物的 A 或 B 型血友病的患者的方法，其中該患者是十二歲或更大，該方法包括每個月或每四週或每兩個月或每八週向有需要的該患者皮下投予 20 mg 的非妥西蘭。

25. 一種預防性治療患有具有或不具有抑制物的 A 或 B 型血友病的患者的方法，其中該患者是十二歲或更大，該方法包括每個月或每四週向有需要的該患者皮下投予 10 mg 的非妥西蘭。

26. 根據實施例 1-25 中任一項所述的方法，該方法包括每四週、每八週、每個月、每兩個月、每六個月或每 12 個月獲得該患者的 AT 水平的測量值。

27. 根據實施例 1-26 中任一項所述的方法，其中在磷酸鹽緩衝鹽水（PBS）中以 50-200 mg/mL，任選地 100 mg/mL 提供非妥西蘭，並且任選地其中該 PBS 的 pH 是 7。

28. 用於根據實施例 1-27 中任一項所述的方法中的非妥西蘭。

29. 一種用於根據實施例 1-27 中任一項所述的方法中的製品，任選地其中該製品是套組。

30. 根據實施例 29 所述的用於該用途的製品，其中該製品是含有一個或多個劑量的非妥西蘭的容器，每個劑量是 80 mg、50 mg、20 mg 或 10 mg，任選地其中

該 80 mg 的非妥西蘭是在 0.8 mL 的磷酸鹽緩衝鹽水（PBS）中，

該 50 mg 的非妥西蘭是在 0.5 mL 的 PBS 中，

該 20 mg 的非妥西蘭是在 0.2 mL 的 PBS 中，或

該 10 mg 的非妥西蘭是在 0.1 mL 的 PBS 中，並且

任選地其中該 PBS 的 pH 是 7。

31. 根據實施例 30 所述的用於該用途的製品，其中該容器是一次性使用的單劑量載藥注射器。

32. 非妥西蘭用於製造在根據實施例 1-27 中任一項所述的方法中治療血友病的藥劑中的用途。

【0068】 除非本文另外定義，否則結合本揭露所用的科學和技術術語應當具有一般熟習此項技術者通常理解的含義。下文描述了例示性方法和材料，但在本揭露的實踐或測試中也可以使用與本文所述的那些方法和材料類似或等效的方法和材料。在矛盾的情況下，將以包括定義在內的本說明書為准。通常，本文描述的與血液學、醫學、藥物和製藥化學、和細胞生物學的技術結合使用的命名法是業內熟知且常用的那些。此外，除非上下文另外要求，否則單數術語應包括複數，並且複數術語應包括單數。在整個本說明書和方面中，詞語“具有”（“have”）和“包含”（“comprise”）或變型諸如“具有”（“has”、“having”）、“包含”（“comprises”或“comprising”）應理解為隱含包括該整數或整數組，但是不排除任何其他整數或整數組。本文提及的所有出版物和其他參考文獻均通過引用以其整體併入。儘管本文引用了許多檔，但是此引用並不意味著承認這些檔中的任一個構成業內一般常識的一部分。如本文所用，如應用於一個或多個目的值的術語“大約”或“約”是指與所述的參考值類似的值。在某些方面中，除非另有說明或另外從上下文顯而易見的，該術語是指落入該參考值的任一方向（大於或小於）的10%、9%、8%、7%、6%、5%、4%、3%、2%、1%或更少內的值的範圍。

【0069】 為了可以更好地理解本發明，列出以下實例。這些實例僅用於說明目的，而不被解釋為以任何方式限制本發明的範圍。

實例

實例1：非妥西蘭治療中血管血栓形成事件的評價

【0070】 止血是一個高度複雜的生物學過程。為改善非妥西蘭治療A型血友病和B型血友病患者的安全性，在臨床試驗中仔細監測患者的血管血栓形成事件的發生和風險。

【0071】 完成了非妥西蘭的I期臨床研究。在其中一個組（“B部分”）中，對12名患有A或B型血友病的男性非抑制物型患者用範圍為從0.015 mg/kg至0.075 mg/kg的非妥西蘭的每週方案進行治療，持續三週。在另一個組（“C部分”）中，18名男性非抑制物型患者（包括上述組中接受非妥西蘭的五名患者）接受範圍為從0.225 mg/kg至1.8 mg/kg、或80 mg固定劑量的非妥西蘭的每月方案，持續三個月。在又另一個組（“D部分”）中，17名男性抑制物型患者每月接受50 mg或80 mg的固定劑量的非妥西蘭。所有劑量均皮下投予。在投予非妥西蘭後收集血清樣品，以監測AT蛋白水平、AT活性和AT蛋白沉默的持續時間。使用ELISA監測AT蛋白水平，並且使用顯色測定監測AT活性水平，以量化功能活性AT。通過使用校準的自動凝血酶觀測儀（Thrombinoscope）得到凝血酶生成曲線（組織因子 = 1 pM）來測量凝血酶生成（TG）。相對於每個受試者的兩個投藥前值的平均峰凝血酶值計算峰凝血酶的倍數變化。

【0072】 在I期研究中沒有報告血管血栓形成事件。任何出血事件都可以通過標準替代因子或繞徑藥物(bypassing agent)投予而成功管理。此外，沒有抗藥物抗體（ADA）形成的情況。國際公開案WO 2017/100236中描述了患者的AT敲低。

【0073】 開展了進一步的研究，以評價非妥西蘭在患有具有或不具有抑制物的中度或重度A或B型血友病的男性成年和青少年患者（≥12歲）中的安全性和功效。收到了血管（動脈）血栓形成事件的報告。

實例2：AT水平與血栓形成事件的關聯的分析

【0074】基於非妥西蘭的作用機制和在具有報告的血栓形成事件的患者中觀察到的多次AT測量值小於10%，AT水平被認為可能是促成因素，並且被評價為風險減緩的潛在可修改靶標。進行了具體的分析，包括非妥西蘭群體和具有血管血栓形成事件的患者二者中的AT水平、按AT水平的血管血栓形成事件的發生率、AT測量中患者內變異性、按AT水平的年度出血率（ABR）、和模擬以預測採用各種非妥西蘭投藥方案情況下的AT測量值。

A. 非妥西蘭群體中的AT水平

【0075】將經歷血管血栓形成事件的五名患者的AT活性與3期研究中所有接受非妥西蘭治療的患者的AT活性水平進行圖形比較。**圖2**示出了3期患者與具有血管血栓形成事件的五名患者之間的AT活性曲線的比較，實際時間以週為單位。此圖形分析僅包括以非妥西蘭開始的患者。**圖2**展現出具有血管血栓形成事件的五名患者的AT活性通常在3期研究的其他患者的AT水平的範圍內。然而，具有動脈血栓形成事件的三名患者（患者1、4和5）的AT水平總體上低於具有靜脈血栓形成的兩名患者（患者2和3）的AT水平，該具有靜脈血栓形成的兩名患者使用過超出修訂版出血管理指南的因子或繞徑藥物）。

B. 按AT水平的血管血栓形成事件的發生率

【0076】確定按AT水平的血管血栓形成事件的發生率（IR）。對於暴露於至少一個劑量的非妥西蘭的所有患者，計算三個AT類別（< 10%、10%-20%和> 20%）中每一個的總患者年。幾名患者具有相隔較長一段時間的兩個連續AT測量值。對於這些患者，假定他們的AT水平在前一次測量後的90天內恒定，並且然後缺失，直到下一次AT測量。然後將具有血管血栓形成事件的五名患者包括

在代表其在非妥西蘭暴露期間持續最長時間的AT水平的AT類別中，並且得出每100患者年的IR（**表2**；T.E.：血栓形成事件）。

表2　以患者年表示的按AT類別的血管血栓形成事件的發生率

AT 類別	**具有 T.E.的患者數量**	**總患者年**	**每 100 患者年的血管 T.E.的 IR**
<10%	3	50.719	5.91
10-20%	2	134.439	1.49
>20%	0	91.803	0

【0077】在AT類別< 10%、10%-20%和> 20%中的血管血栓形成事件的IR分別是每100患者年5.91、1.49和0。值得注意的是，AT類別< 10%中包括的具有血管血栓形成事件的患者代表具有動脈（或疑似動脈）血栓形成（腦梗塞、腦血管意外和脊髓血管障礙）的患者，然而在AT類別10%-20%中包括的患者代表具有在因子或繞徑藥物使用超過修訂版出血管理指南的情況下發生的靜脈事件（腦靜脈竇血栓形成和心房血栓形成）的患者。

【0078】非妥西蘭群體中血管血栓形成事件的病因可能是多因素的。然而，這些資料表明，血管血栓形成事件的風險可隨著AT水平的降低而增加；具體而言，在AT水平< 10%的情況下，動脈血栓形成事件的風險可能更大。AT降低的減少是血管血栓形成事件的潛在風險減緩量度，並且可以通過改變投藥方案（劑量和/或頻率）來實現。

C. AT水平和個體內變異性

【0079】為了確定適當的AT靶標以最小化< 10%的水平，評估了個體內變異性。在穩態期間評估了AT活性的個體內變異性。這是為了評價一旦患者的AT

水平在非妥西蘭治療後穩定（在低AT活性範圍）時患者內AT活性的變異性。為了估計個體內變異性，對使用非妥西蘭治療的患者進行了從第56天至第196天的AT活性評估。選擇用每月80 mg方案的第56天作為開始時間，因為預計患者在第56天達到穩定的AT活性。從在第56天與第196天之間具有測量的AT活性的所有3期患者中，排除了少於四次AT活性評估的患者。在第56天和第196天期間具有顯著劑量中斷的患者也被排除在個體內變異性評估之外。此外，經歷血栓形成事件的五名患者被包括在穩態個體內變異性評估內，即使這些患者中的任一個具有< 4次AT觀察。

【0080】 總體而言，招募的總共259名患者中有139名患者的AT活性測量值滿足上述要求的標準，並且用於評估個體內變異性。對於139名患者中的每名患者，計算了患者體內AT活性的均值、標準差（SD）和變異係數（%CV）；%CV計算為SD * 100/均值。有資格的患者的%CV分佈示於**圖3**中。%CV的中值、第90個百分位數和第95個百分位數分別為13.4%、20.3%和22.4%；分別由豎直紅線、豎直藍線和豎直綠線表示。

【0081】 當應用於15%和16%的AT活性時，22.4%的%CV的第95個百分位數分別導致90%置信區間的下限為9.5%和10.1%。這表明15%的AT活性水平是一個合理的閾值以最小化AT活性水平< 10%的發生。

【0082】 除上述分析外，基於所選研究中每月80 mg的投藥方案計算達到新AT> 10%的平均AT的最低閾值。獲得了受試者之間和受試者內的標準差（分別為3.8%和3.26%）。然後假定在穩態下N次的AT觀察結果（N = 1、2、3...）。新穩態的後驗分佈(posterior distribution)是基於穩態時的AT值得出的，以獲得平均AT的下閾值，以實現95%機會的新AT> 10%。

【0083】 在10-15次AT觀察後，如果平均AT水平是約15%，則有95%機會下一個AT水平將> 10%（**圖4**）。此分析進一步支持選擇15%的AT閾值，以最小化AT活性水平< 10%的發生。

D.抗凝血酶水平和功效

1. 抗凝血酶

【0084】 凝血系統是一個平衡的過程，需要維持止血並且預防血栓形成。這種平衡是通過由促凝劑（例如FVIII、FIX）和抗凝劑（例如AT和蛋白C）因子組成的充分描述的相互關聯的級聯來實現的。抗凝血酶（以前稱為ATIII）是一種肝臟表現的抗凝劑，是凝血酶和其他絲胺酸蛋白酶（諸如因子Xa和IXa）的主要內源性抑制物。基於對非妥西蘭的治療假設，預計隨著AT降低，凝血酶生成增加。已經表明，非妥西蘭的功效與將AT水平降低至正常水平的大約75%相關。因此，分析了AT水平的上閾值，以在保持功效的同時最小化安全性風險。

2. AT降低改善了血友病血漿中的凝血酶生成

【0085】 在I期研究中探索了AT與凝血酶生成（TG）之間的這種關係。在此分析中，將所有可用的峰凝血酶值根據其配對的AT水平進行分組。通過AT降低四分位數分組的對於B部分和C部分中的患者可獲得的峰凝血酶值描繪於**圖5**中。還顯示出參與A部分的健康志願者的峰凝血酶值。這些資料證明，隨著AT降低的增加，凝血酶生成增加。值得注意的是，在AT降低的最高四分位數（AT降低> 75%）處的中值峰凝血酶值接近在健康志願者中所見範圍的下端。

3. AT水平 – 出血關係

【0086】 利用來自研究非妥西蘭的安全性、耐受性和藥動學的1期研究的資料，完成了用以確定出血與AT水平關係的初步事後分析。對於16名患者將出

血事件按AT四分位數和AT降低> 75%多於1100天累積天數進行分組（**圖5**）。基於這一早期資料，與AT降低較少的患者相比，AT降低> 75%的患者的出血事件明顯減少，在1128天累積天數中僅發生11次出血，這導致中值ABR是1（**圖6**）。總之，當AT降至正常值的> 75%時，TG水平接近健康志願者正常範圍的下端（**圖5**），並且觀察到中值ABR是1（**圖6**）。因此，已經確定非妥西蘭的最佳治療範圍是當AT水平> 正常值的75%或當保持25%殘餘AT水平時。

【0087】 為了進一步增進對出血發作與AT水平的關係的理解，相對於AT水平進行可用盲法臨床試驗處理的出血資料的特定（ad hoc）分析。此分析的目標是理解按AT水平的ABR高於和低於20%的分佈。所選擇的試驗中的患者按< 10%、10%-15%，15%-20%和> 20%的AT水平分開。在AT水平< 10%的74名患者中，中值ABR是0.0，在AT水平在10%與15%之間的116名患者中，中值ABR是1.09，在AT水平在15%與20%之間的14名患者中，觀察到的中值ABR是0.17，並且在AT水平> 20%的29名患者中，中值ABR是1.35（**表3**）。

表3 在非妥西蘭臨床試驗中按AT類別觀察到的ABR

	觀察到的單獨ABR的總結						
AT類別患者在暴露於非妥西蘭時花費了大量時間	**n**	**min**	**中值**	**max**	**均值**	**std**	**總患者年**
<10%	74	0	0.00000	63.9188	2.72981	8.31425	47.7728
10-15%	116	0	1.09478	52.1786	5.14452	8.55424	93.1143
15-20%	14	0	0.16957	19.0632	4.08359	6.83067	33.7413
>20%	29	0	1.35781	35.7113	5.42558	8.70351	65.3470

【0088】 此分析加強了先前的如下資料，即AT水平< 25%改善了低於20%的所有子組的功效（具有1或更低的ABR，這與目前市場上的療法類似）。

【0089】 現在存在顯著的資料，以在更低閾值下提供出血與AT水平的關係的明確性。然而，瞭解超過AT水平< 25%之外的這種關係的上邊界仍然是一個挑戰，它已觸發了另外的建模。

4. AT活性的上閾值

【0090】 基於I期研究中ABR與AT活性降低之間的關係和PK/PD重複的時間-事件建模，確定在AT降低> 75%對於功效是最佳的，這轉化過來是說大約AT活性< 25%對於功效是最佳的。此外，如果假定個體內變異性%CV估計值為22.4%，從分析中外推以確定AT活性的下閾值，則90%置信區間和95%置信區間的上限分別是34.2%和35.9%，使得35% AT的計畫的上閾值作為合理的靶標，以期望患者維持功效，同時將AT活性的個體內變異性考慮在內。

E.投藥方案模擬

【0091】 根據來自1期（ALN-AT3SC-001）和2期（LTE14762）研究中的45名受試者的AT活性資料，開發並更新了描述用非妥西蘭治療的患者的血漿AT活性動力學的藥動學/藥效學（PK/PD）模型。該模型的參數估計值示於**表4**中。對PK/PD模型用3期AT活性資料進一步驗證，並且驗證顯示該模型可以合理地捕獲3期AT活性資料中的集中趨勢和變異性。將具有如**表4**所示的估計的參數的PK/PD模型用於類比在1000名虛擬患者中不同投藥情景的在穩態下的AT活性。考慮個體間變異性，使用PK/PD參數的唯一組合類比每名虛擬患者。類比的目的是鑒定一種或多種投藥方案，該投藥方案可以幫助多數患者將AT活性維持在下閾值（15%）與上閾值（35%）之間。

表4 PK/PD模型參數估計值

參數	參數描述	參數單位	參數估計值	RSE(相對標準誤差，以%計)	%CV(個體間變異性；IIV)	注釋
K_A	吸收率	1/h	0.157	-	-	固定值
V_2	肝臟中央體積	g	3300	-	-	固定值
V_3	肝臟外周體積	g	6075	-	-	固定值
CL	從肝臟中央區室的清除率	g/h	39.6	-	-	固定值
CL_2	肝臟區室間清除率	g/h	27.2	-	-	固定值
Q	到 RISC 區室中的清除率	g/h	0.0195	-	-	固定值
RV	RISC 體積	g	9375	-	-	固定值
CLR	從 RISC 區室的清除率	g/h	11.31	5.15	26.72	估計值
IC_{50}	50%最大作用時的 RISC 濃度	μg/g	0.0004622	16.51	51.5	估計值
I_{max}	AT 產生的最大抑制	-	0.939	1.5	-	估計值
K_{in}	AT 產生率	%/h	1.23	13.8	-	估計值
K_{out}	AT 消除率	1/h	0.0126	13.7	-	估計值
F	劑量對生物利用度的影響	-	-0.279	29.9	8.6	估計值

【0092】模擬結果在**表5**中示出，其中Q2M和QM分別指每8週和每4週投藥非妥西蘭；谷AT和峰AT是穩態下谷AT活性和峰AT活性；以及第5、中值和第95分別是指第5個百分位數、中位數和第95個百分位數。

表5 不同劑量的非妥西蘭的模擬AT活性百分位數

方案	Min AT	谷 AT _第 5_SS	谷 AT _中值 _SS	谷 AT _第 95_SS	峰 AT _第 5_SS	峰 AT _中值 _SS	峰 AT _第 95_SS	Max AT
50 mg Q2M	10.5	13.9	23.3	39.7	17.87	32.37	56.42	77.5
50 mg QM	7.96	10.3	17.2	29.6	11.36	18.23	31.15	58.5
80 mg Q2M	7.97	11.0	17.9	30.3	13.29	24.48	42.91	61.0
80 mg QM	6.90	8.91	13.4	22.8	9.11	14.16	23.55	41.7

【0093】類比結果顯示，在80 mg QM方案下的AT活性通常低於50 mg QM和50 mg Q2M方案的AT活性。對於峰AT活性，在80 mg QM（9.11-23.55）與50 mg

QM（11.36-31.15）之間的AT活性範圍之間存在顯著的重疊，並且谷AT活性類似。對於50 mg Q2M方案，由於投藥間隔較長，谷AT活性與峰AT活性之間的差異較大。基於模擬結果，將非妥西蘭投藥方案修改為50 mg Q2M預期可實現所有患者的AT活性高於10%。

【0094】 基於這些模擬結果並且考慮到個體間變異性，對於使用50 mg Q2M方案的患者，穩態時的峰AT活性範圍在第5個百分位數的17.9%至第95個百分位數的56.4%之間（**表5**）。因此，當用50 mg Q2M劑量投藥時，大約多於50%的患者將具有高於25%的穩態峰AT活性。為了在具有更高AT活性的這些患者中保持功效，應當考慮將劑量從50 mg Q2M增加至50 mg QM。具體而言，在以50 mg Q2M的初始劑量開始後，考慮對具有兩個穩態時峰AT評估> 35%的患者將劑量遞增至50 mg QM。如上該，在考慮劑量遞增之前，選擇35%的穩態峰AT活性閾值以提供高於有效範圍（< 25% AT活性）的一些緩衝，同時考慮AT活性的個體內變異性。預計峰AT活性就在下一個劑量投予（即在先前的50 mg Q2M劑量後2個月或8週）之前發生。在兩次連續評估中可能具有> 35%的穩態峰AT活性的使用50 mg QM方案的患者可能需要將劑量遞增至80 mg QM方案。

F. 總結

【0095】 總之，這些資料表明，在暴露於非妥西蘭的患者中血管血栓形成事件的風險可隨著AT水平的降低而增加；具體而言，在AT水平< 10%的情況下，動脈血栓形成事件的風險可能更大。基於個體內變異性，選擇了15%的下AT閾值以最小化AT水平< 10%的發生。

【0096】 已經在1期實驗確定並且在3期臨床試驗中確認，當AT水平低於25%時，觀察到非妥西蘭的功效導致中值ABR為1。考慮到可能意味著AT水平在35%或更低的個體內變異性。因此，預期患者具有高達35% AT的合理功效。

【0097】 使用描述進行非妥西蘭治療的AT活性的PK/PD模型，選擇50 mg Q2M的起始劑量以確保大多數患者滿足AT活性> 10%的目標。如果患者具有兩個穩態峰AT活性> 35%，則建議將劑量從50 mg Q2M遞增至50 mg QM，並且隨後從50 mg QM遞增至80 mg QM，如**圖7**所述。可替代地，如果患者具有兩個穩態峰AT活性> 35%，則建議將劑量從50 mg Q2M遞增至80 mg Q2M，然後從80 mg Q2M遞增至50 mg QM，並且隨後從50 mg QM遞增至80 mg QM，如**圖8**所述。可替代地，如果患者具有兩個穩態峰AT活性> 35%，則建議將劑量從50 mg Q2M遞增至80 mg Q2M，並且隨後從80 mg Q2M遞增至80 mg QM，如**圖9**所述。

實例3：基於更新的PK/PD模型的投藥指南的進一步修訂

【0098】 在一項非妥西蘭的長期安全性、PK、PD和探索性臨床活性的3期開放標籤擴展研究中，以50 mg Q2M劑量接受非妥西蘭的203名患者中有50名（24.6%）經歷了兩次AT活性水平< 15%，根據研究方案這導致中止非妥西蘭。隨後，更新了PK/PD模型。進行所有PK/PD建模的目的是找到可以將AT活性維持在15%與35%之間的投藥方案。此實例中呈現的修訂的模型是實例2中呈現的模型的更新。

A. 藥動學/藥效學（PK/PD）建模更新

【0099】 PK/PD模型（**圖10**）更新了來自1期、2期和3期研究的274名參與者的AT活性資料，其中3期資料包括以80 mg QM和50 mg Q2M的劑量用非妥西蘭治療的患者。

【0100】 更新模型的參數估計值示於表6中，它更新了**表4**中呈現的參數估計值。

表6 PK/PD模型參數估計值（更新模型）

參數	參數描述	參數單位	群體估計值	RSE(相對標準誤差，以%計)
K_A	吸收率	1/h	0.157(固定)	-
V_2	肝臟中央體積	g	3300 (固定)	-
V_3	肝臟外周體積	g	6075 (固定)	-
CL	從肝臟中央區室的清除率	g/h	39.6 (固定)	-
CL_2	肝臟區室間清除率	g/h	27.2 (固定)	-
Q	到 RISC 區室中的清除率	g/h	0.0195 (固定)	-
RV	RISC 體積	g	9375 (固定)	-
CLR	從 RISC 區室的清除率	g/h	11.35	2.12
IC_{50}	50%最大作用時的 RISC 濃度	μg/g	0.0002333	7.07
I_{max}	AT 產生的最大抑制	-	0.9452	0.3
K_{in}	AT 產生率	%/h	1.103	4.27
K_{out}	AT 消除率	1/h	0.01179	4.16
F	劑量對生物利用度的影響	-	-0.279 (固定)	-

B. 投藥方案模擬

【0101】 將具有估計的參數的更新PK/PD模型用於類比在1000名患者的虛擬群體中不同投藥情景的在穩態下的AT活性。模擬的投藥方案是80 mg QM、50 mg QM、50 mg Q2M、20 mg QM、20 mg Q2M和10 mg QM，目的是將患者的AT活性維持在15% ≤ AT ≤ 35%的範圍內。模擬的結果示於**表7**中，它更新了**表5**中呈現的模擬的AT活性。

表7 多種劑量的非妥西蘭的模擬的AT活性（%）（更新的模型）

劑量和方案	minAT	谷 AT_第5_SS	谷 AT_中值_SS	谷 AT_第95_SS	峰 AT_第5_SS	峰 AT_中值_SS	峰 AT_第95_SS	maxAT
80 mg QM	5.28	6.63	9.31	14.49	6.82	9.71	15.42	27.39
50 mg QM	5.88	7.69	11.53	19.03	7.92	12.15	20.4	36.45
50 mg Q2M	6.95	9.68	15.57	26.38	11.85	21.09	38.11	64.38
20 mg QM	7.63	11.42	19.28	33.37	12.01	20.59	35.49	58.92
20 mg Q2M	9.76	15.71	27.15	44.65	20.25	36.66	59.24	90.15
10 mg QM	10.13	16.95	29.52	48.51	17.97	31.51	51.19	78.72

Q2M 和 QM 分別是指每 8 週和每 4 週投藥非妥西蘭；谷 AT 和峰 AT 是谷 AT 活性和峰 AT 活性；第 5、中位數和第 95 是指第 5 個百分位數、中位數和第 95 個百分位數

【0102】 基於**表7**的模擬結果，在50 mg Q2M投藥方案下，預期大約45.7%的虛擬參與者的AT活性< 15%，並且因此可能需要劑量遞減。

【0103】 在1000名從頭虛擬參與者中的更低投藥方案（即20 mg Q2M和20 mg QM）的模擬預測3.8%和23.4%的參與者的AT活性水平< 15%。因此，基於模擬，20 mg Q2M被認為是45.7%參與者的適當遞減方案，這些參與者在50 mg Q2M時可具有< 15%的AT活性水平。遞減至20 mg Q2M後，大約8%的遞減參與者可具有< 15%的AT活性水平，並且大約7%的遞減參與者可具有> 35%的AT活性水平，而其餘84%-85%的遞減參與者預計AT活性水平在15%-35%的靶標AT視窗內。

【0104】 此外，當前資料和將這些資料考慮在內的建模表明，即使在50 mg Q2M投藥方案下，一些參與者對非妥西蘭也非常敏感並且AT活性水平較低（< 15%）。為了維持這些特定參與者的潛在非妥西蘭治療益處，同時充分減緩風險，已經為這些參與者實施了另外的更低投藥群組。

【0105】 從50 mg Q2M開始且AT活性水平> 35%的參與者將選擇將劑量遞增至50 mg QM。如果50 mg QM也導致AT活性水平> 35%，則該參與者可以遞增至80 mg QM。劑量遞增的臨床標準也包括在內，目的是獲得足夠的功效同時維持AT水平高於15%。

C. 總結

【0106】 為了減緩使用非妥西蘭的患者發生血管血栓形成事件的風險，臨床試驗經由修改非妥西蘭劑量和方案進行了修訂，以減少AT水平降低。特別地，為了給使用50 mg Q2M劑量非妥西蘭的AT值< 15%的患者提供選項，對3期臨床

試驗方案進行了修訂，以引入更低劑量群組，其中降低的劑量是20 mg Q2M，並且可能遞增至20 mg QM（**圖11**）。在20 mg Q2M的劑量下，在12個月的時間段內多於一個AT值< 15%的患者需要中止非妥西蘭。兩次穩態AT水平> 35%的患者可以遞增至20 mg QM的劑量。

【0107】新提出的投藥方案基於更新的PK/PD模型，並且引入了降低劑量的非妥西蘭。總體而言，投藥策略仍旨在實現15%與35%之間的AT活性水平，並且因此旨在維持使用非妥西蘭的患者的有利的益處-風險平衡。

110368-Seq
序列表

<110> 美商健臻公司(GENZYME CORPORATION)

<120> 用非妥西蘭治療血友病

<130> 022548.TW086

<140>
<141>

<150> 63/275,344
<151> 2021-11-03

<150> 63/272,629
<151> 2021-10-27

<150> 63/121,973
<151> 2020-12-06

<160> 2

<170> PatentIn 3.5版

<210> 1
<211> 21
<212> RNA
<213> 人工序列

<220>
<223> 人工序列的描述：合成寡核苷酸

<220>
<221> 修飾的鹼基
<222> (1)..(1)
<223> 2'-氟鳥苷

<220>
<221> 尚未歸類的特徵
<222> (1)..(2)
<223> 硫代磷酸酯連接

<220>
<221> 修飾的鹼基
<222> (2)..(2)
<223> 2'-O-甲基鳥苷

<220>
<221> 尚未歸類的特徵
<222> (2)..(3)
<223> 硫代磷酸酯連接

<220>
<221> 修飾的鹼基

<222> (3)..(3)
<223> 2'-氟尿苷

<220>
<221> 修飾的鹼基
<222> (4)..(4)
<223> 2'-O-甲基尿苷

<220>
<221> 修飾的鹼基
<222> (5)..(5)
<223> 2'-氟腺苷

<220>
<221> 修飾的鹼基
<222> (6)..(6)
<223> 2'-O-甲基腺苷

<220>
<221> 修飾的鹼基
<222> (7)..(7)
<223> 2'-氟胞苷

<220>
<221> 修飾的鹼基
<222> (8)..(8)
<223> 2'-O-甲基腺苷

<220>
<221> 修飾的鹼基
<222> (9)..(9)
<223> 2'-氟胞苷

<220>
<221> 修飾的鹼基
<222> (10)..(10)
<223> 2'-氟胞苷

<220>
<221> 修飾的鹼基
<222> (11)..(11)
<223> 2'-氟腺苷

<220>
<221> 修飾的鹼基
<222> (12)..(12)
<223> 2'-O-甲基尿苷

<220>
<221> 修飾的鹼基
<222> (13)..(13)
<223> 2'-氟尿苷

<220>
<221> 修飾的鹼基

<222> (14)..(14)
<223> 2'-O-甲基尿苷

<220>
<221> 修飾的鹼基
<222> (15)..(15)
<223> 2'-氟腺苷

<220>
<221> 修飾的鹼基
<222> (16)..(16)
<223> 2'-O-甲基胞苷

<220>
<221> 修飾的鹼基
<222> (17)..(17)
<223> 2'-氟尿苷

<220>
<221> 修飾的鹼基
<222> (18)..(18)
<223> 2'-O-甲基尿苷

<220>
<221> 修飾的鹼基
<222> (19)..(19)
<223> 2'-氟胞苷

<220>
<221> 修飾的鹼基
<222> (20)..(20)
<223> 2'-O-甲基腺苷

<220>
<221> 修飾的鹼基
<222> (21)..(21)
<223> 2'-氟腺苷

<220>
<223> 含3' L96 GalNAc部分

<400> 1
gguuaacacc auuuacuuca a 21

<210> 2
<211> 23
<212> RNA
<213> 人工序列

<220>
<223> 人工序列的描述：合成寡核苷酸

<220>

<221> 修飾的鹼基
<222> (1)..(1)
<223> 2'-O-甲基尿苷

<220>
<221> 尚未歸類的特徵
<222> (1)..(2)
<223> 硫代磷酸酯連接

<220>
<221> 修飾的鹼基
<222> (2)..(2)
<223> 2'-氟尿苷

<220>
<221> 尚未歸類的特徵
<222> (2)..(3)
<223> 硫代磷酸酯連接

<220>
<221> 修飾的鹼基
<222> (3)..(3)
<223> 2'-O-甲基鳥苷

<220>
<221> 修飾的鹼基
<222> (4)..(4)
<223> 2'-氟腺苷

<220>
<221> 修飾的鹼基
<222> (5)..(5)
<223> 2'-O-甲基腺苷

<220>
<221> 修飾的鹼基
<222> (6)..(6)
<223> 2'-氟鳥苷

<220>
<221> 修飾的鹼基
<222> (7)..(7)
<223> 2'-O-甲基尿苷

<220>
<221> 修飾的鹼基
<222> (8)..(8)
<223> 2'-氟腺苷

<220>
<221> 修飾的鹼基
<222> (9)..(9)
<223> 2'-O-甲基腺苷

<220>

<221> 修飾的鹼基
<222> (10)..(10)
<223> 2'-氟腺苷

<220>
<221> 修飾的鹼基
<222> (11)..(11)
<223> 2'-O-甲基尿苷

<220>
<221> 修飾的鹼基
<222> (12)..(12)
<223> 2'-O-甲基鳥苷

<220>
<221> 修飾的鹼基
<222> (13)..(13)
<223> 2'-O-甲基鳥苷

<220>
<221> 修飾的鹼基
<222> (14)..(14)
<223> 2'-氟尿苷

<220>
<221> 修飾的鹼基
<222> (15)..(15)
<223> 2'-O-甲基鳥苷

<220>
<221> 修飾的鹼基
<222> (16)..(16)
<223> 2'-氟尿苷

<220>
<221> 修飾的鹼基
<222> (17)..(17)
<223> 2'-O-甲基尿苷

<220>
<221> 修飾的鹼基
<222> (18)..(18)
<223> 2'-氟腺苷

<220>
<221> 修飾的鹼基
<222> (19)..(19)
<223> 2'-O-甲基腺苷

<220>
<221> 修飾的鹼基
<222> (20)..(20)
<223> 2'-氟胞苷

<220>

<221> 修飾的鹼基
<222> (21)..(21)
<223> 2'-O-甲基胞苷

<220>
<221> 尚未歸類的特徵
<222> (21)..(22)
<223> 硫代磷酸酯連接

<220>
<221> 修飾的鹼基
<222> (22)..(22)
<223> 2'-O-甲基腺苷

<220>
<221> 尚未歸類的特徵
<222> (22)..(23)
<223> 硫代磷酸酯連接

<220>
<221> 修飾的鹼基
<222> (23)..(23)
<223> 2'-O-甲基鳥苷

<400> 2
uugaaguaaa ugguguuaac cag 23

【發明申請專利範圍】

【請求項1】一種預防性治療患有具有或不具有抑制物的A或B型血友病的患者的方法，該方法包括：

(a) 以選定的投藥頻率以起始劑量向有需要的該患者皮下投予非妥西蘭；

(b) 獲得該患者的抗凝血酶（AT）水平的測量值；並且

(c) 進行以下步驟之一：

(i) 如果該AT水平是15%-35%，則重複步驟(a)，

(ii) 如果該AT水平> 35%，則以該選定的投藥頻率以更高的劑量、或以更高的投藥頻率以該起始劑量向該患者皮下投予非妥西蘭，或

(iii) 如果該AT水平< 15%，則中止或暫停非妥西蘭治療。

【請求項2】一種降低患者的血栓形成風險的方法，該患者接受非妥西蘭用於預防性治療具有或不具有抑制物的A或B型血友病，該方法包括：

(a) 以選定的投藥頻率以起始劑量向有需要的該患者皮下投予非妥西蘭；

(b) 獲得該患者的抗凝血酶（AT）水平的測量值；並且

(c) 進行以下步驟之一：

(i) 如果該AT水平是15%-35%，則重複步驟 (a)，

(ii) 如果該AT水平> 35%，則以該選定的投藥頻率以更高的劑量、或以更高的投藥頻率以該起始劑量向該患者皮下投予非妥西蘭，或

(iii) 如果該AT水平< 15%，則中止或暫停非妥西蘭治療。

【請求項3】如請求項1或2所述的方法，其中非妥西蘭的該起始劑量選自10 mg至50 mg。

【請求項4】 如請求項1-3中任一項所述的方法，其中該選定的投藥頻率是每兩個月（Q2M）或每八週（Q8W）一次，任選地其中該更高的投藥頻率是每個月（QM）或每四週（Q4W）一次。

【請求項5】 如請求項4所述的方法，其中該起始劑量是20 mg，並且該選定的投藥頻率是Q2M或Q8W。

【請求項6】 如請求項4所述的方法，其中該起始劑量是50 mg，並且該選定的投藥頻率是Q2M或Q8W，任選地其中

如果該AT水平的兩次測量值> 35%，則進行步驟 (c) (ii)，或

如果該AT水平的多於一次測量值，任選地兩次測量值< 15%，則進行步驟 (c) (iii)。

【請求項7】 如請求項6所述的方法，其中步驟 (c) (ii) 包括以50 mg QM向該患者皮下投予非妥西蘭。

【請求項8】 如請求項7所述的方法，該方法包括，在步驟 (c) (ii) 後，如果任選地根據兩次測量值，步驟 (c) (ii) 後該患者的AT水平> 35%，則以80 mg QM向該患者皮下投予非妥西蘭。

【請求項9】 如請求項6-8中任一項所述的方法，該方法包括，在步驟 (c) (iii) 後：

(A) 以20 mg Q2M向該患者皮下投予非妥西蘭；

(B) 在步驟 (A) 後，如果該患者的AT水平為

任選地根據多次測量值< 15%，則中止非妥西蘭治療，

15%-35%，則重複步驟 (A)；或

任選地根據兩次測量值> 35%，以20 mg QM向該患者皮下投予非妥西蘭。

【請求項10】 如前述請求項中任一項所述的方法，該方法進一步包括以足以將該患者的AT水平維持在15%-35%的劑量和投藥頻率向該患者皮下投予非妥西蘭，任選地包括按以下皮下投予非妥西蘭：

10 mg QM或Q4W，

20 mg QM或Q4W，

20 mg Q2M或Q8W，

50 mg QM或Q4W，

50 mg Q2M或Q8W，或

80 mg QM或Q4W。

【請求項11】 如前述請求項中任一項所述的方法，其中在該患者以給定的劑量接受至少兩個劑量的非妥西蘭後獲得每次AT水平測量值。

【請求項12】 一種預防性治療患有具有或不具有抑制物的A或B型血友病的患者的方法，該方法包括每兩個月或每八週向有需要的該患者皮下投予50或80 mg的非妥西蘭。

【請求項13】 一種預防性治療患有具有或不具有抑制物的A或B型血友病的患者的方法，該方法包括每個月或每四週、或每兩個月或每八週向有需要的該患者皮下投予20 mg的非妥西蘭。

【請求項14】 一種預防性治療患有具有或不具有抑制物的A或B型血友病的患者的方法，該方法包括每個月或每四週向有需要的該患者皮下投予10 mg的非妥西蘭。

〔請求項15〕 如前述請求項中任一項所述的方法，該方法包括每四週、每八週、每個月、每兩個月、每四個月、每六個月或每12個月獲得該患者的ALT水平的測量值。

〔請求項16〕 如請求項1-15中任一項所述的方法，其中該患者是十二歲或更大。

〔請求項17〕 如請求項1-16中任一項所述的方法，其中在磷酸鹽緩衝鹽水（PBS）中以50-200 mg/mL，任選地100 mg/mL提供非妥西蘭，並且任選地其中該PBS的pH是7。

〔請求項18〕 用於如請求項1-17中任一項所述的方法中的非妥西蘭。

〔請求項19〕 一種用於如請求項1-17中任一項所述的方法中的製品，任選地其中該製品是套組。

〔請求項20〕 如請求項19所述的用於該用途的製品，其中該製品是含有一個或多個劑量的非妥西蘭的容器，每個劑量是80 mg、50 mg、20 mg或10 mg，

任選地其中

該80 mg的非妥西蘭是在0.8 mL的磷酸鹽緩衝鹽水（PBS）中，

該50 mg的非妥西蘭是在0.5 mL的PBS中，

該20 mg的非妥西蘭是在0.2 mL的PBS中，或

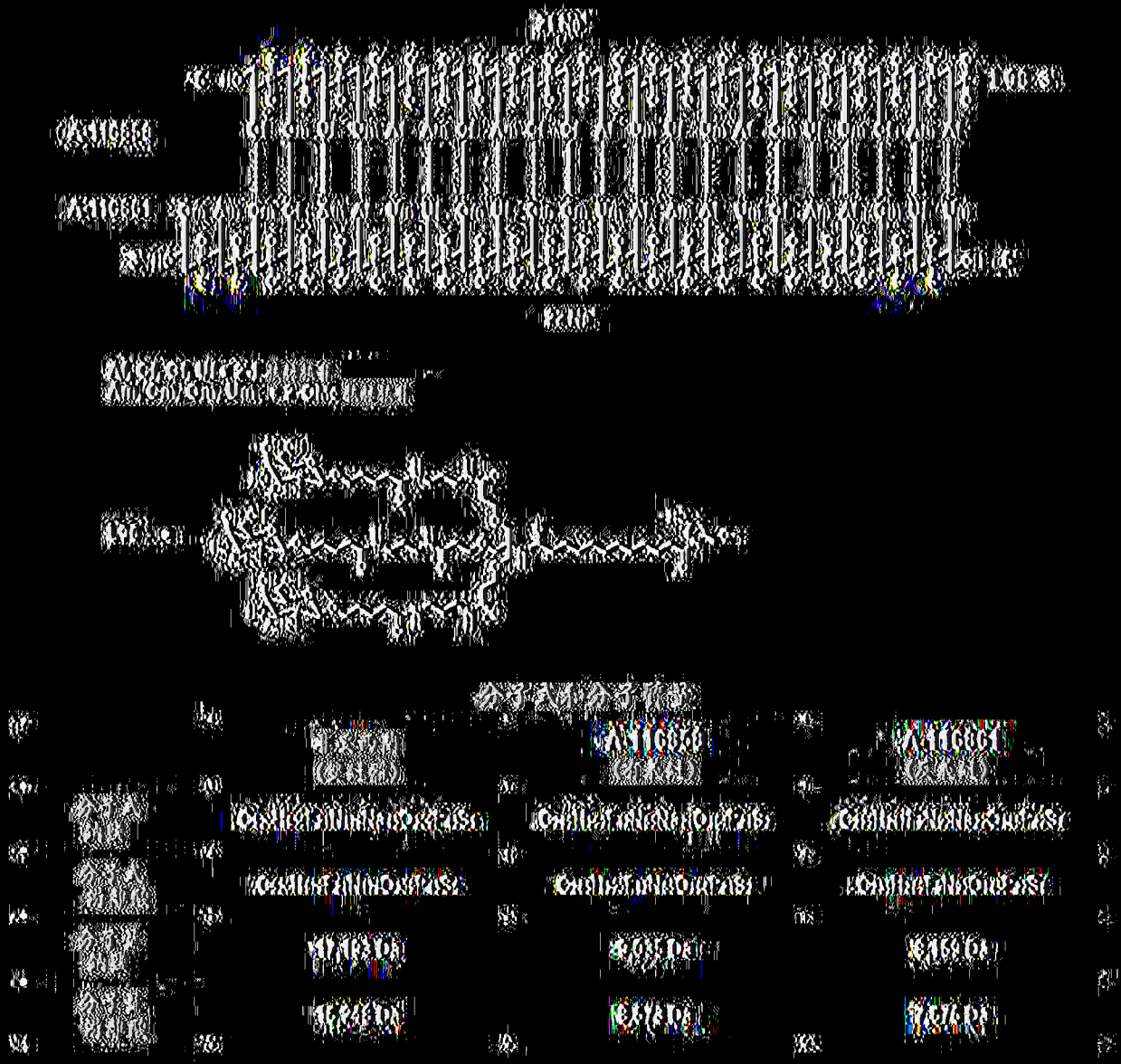
該10 mg的非妥西蘭是在0.1 mL的PBS中，並且

任選地其中該PBS的pH是7。

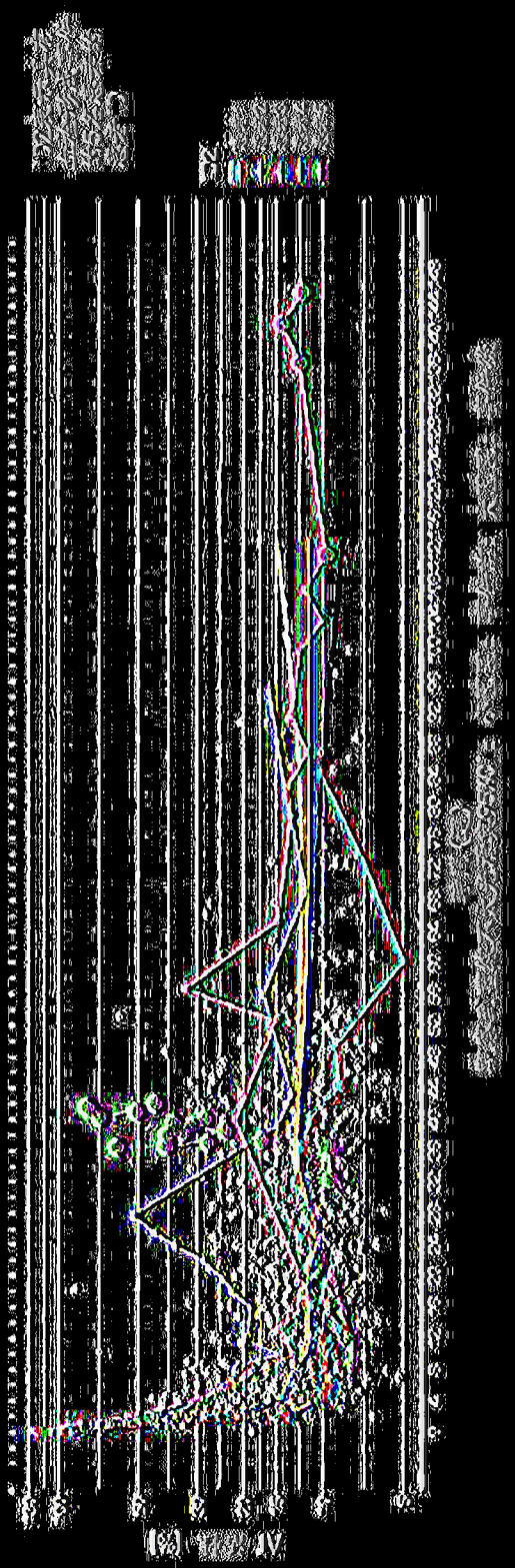
〔請求項21〕 如請求項20所述的用於該用途的製品，其中該容器是一次性使用的單劑量藥物注射器。

【請求項22】 非妥西蘭用於製造在如請求項1-17中任一項所述的方法中治療具有或不具有抑制物的A或B型血友病的藥劑的用途。

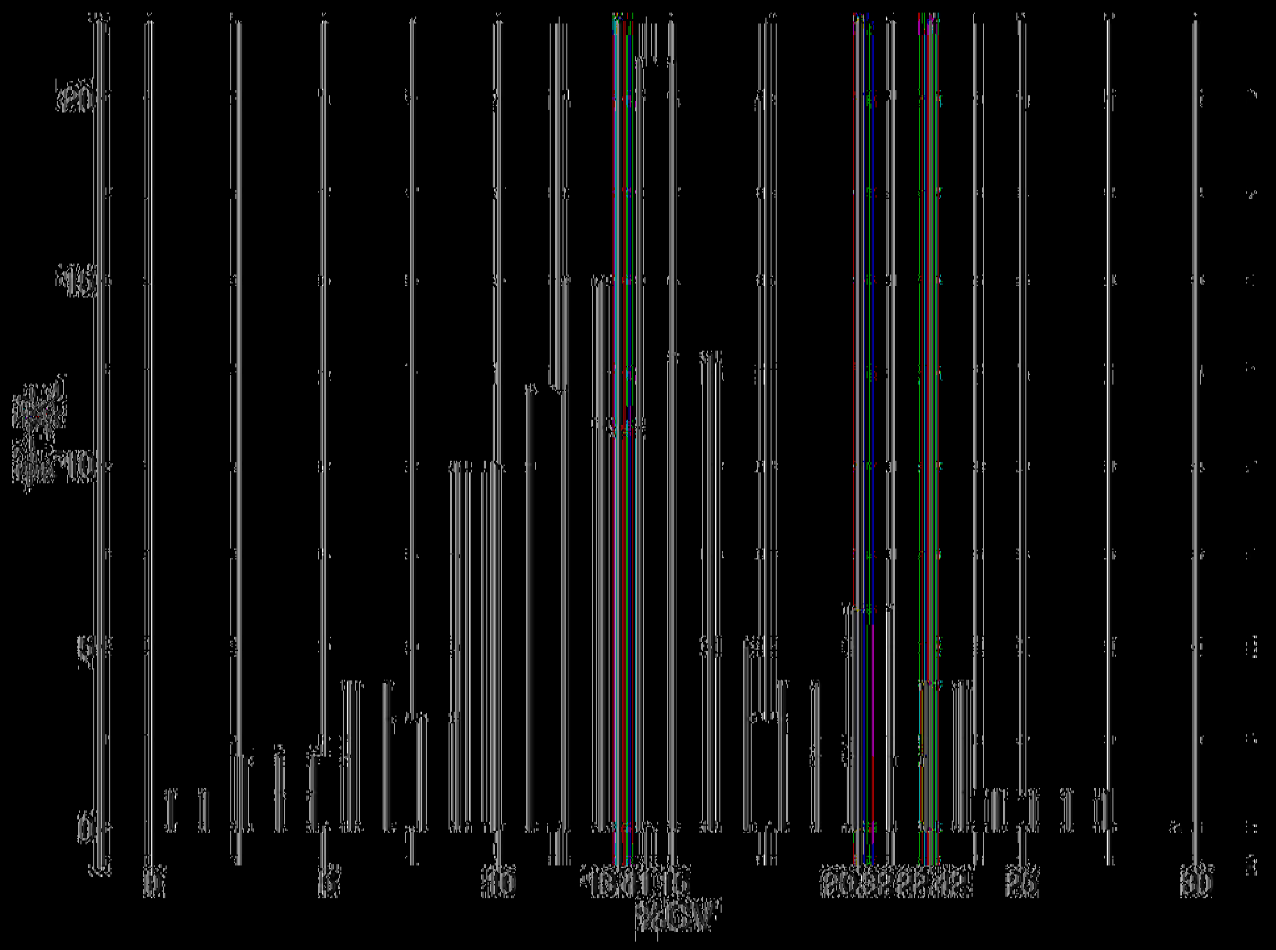
[(發明圖式)]



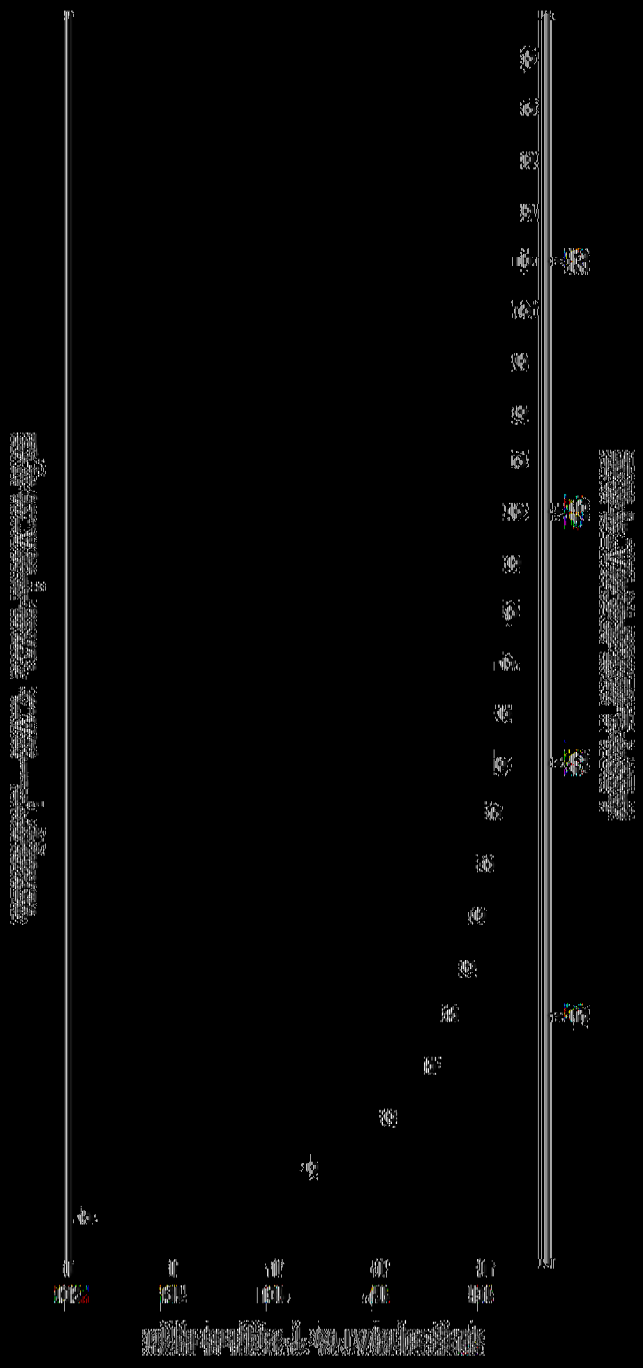
[(圖1)]



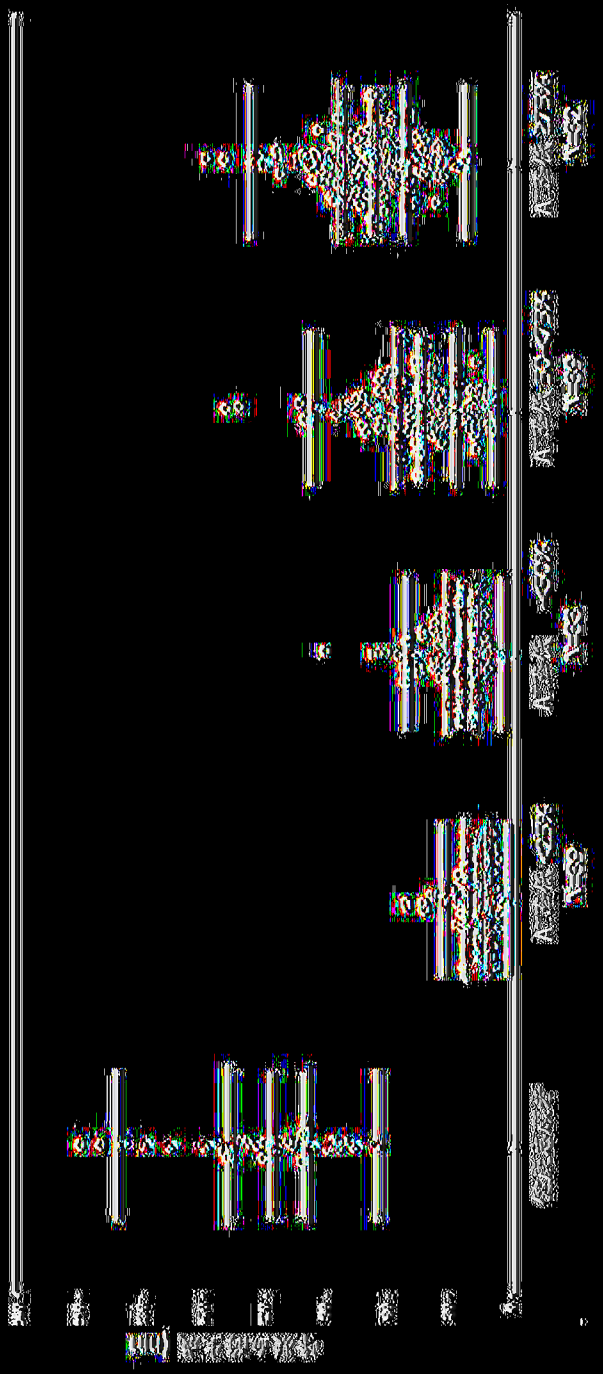
圖(圖2)



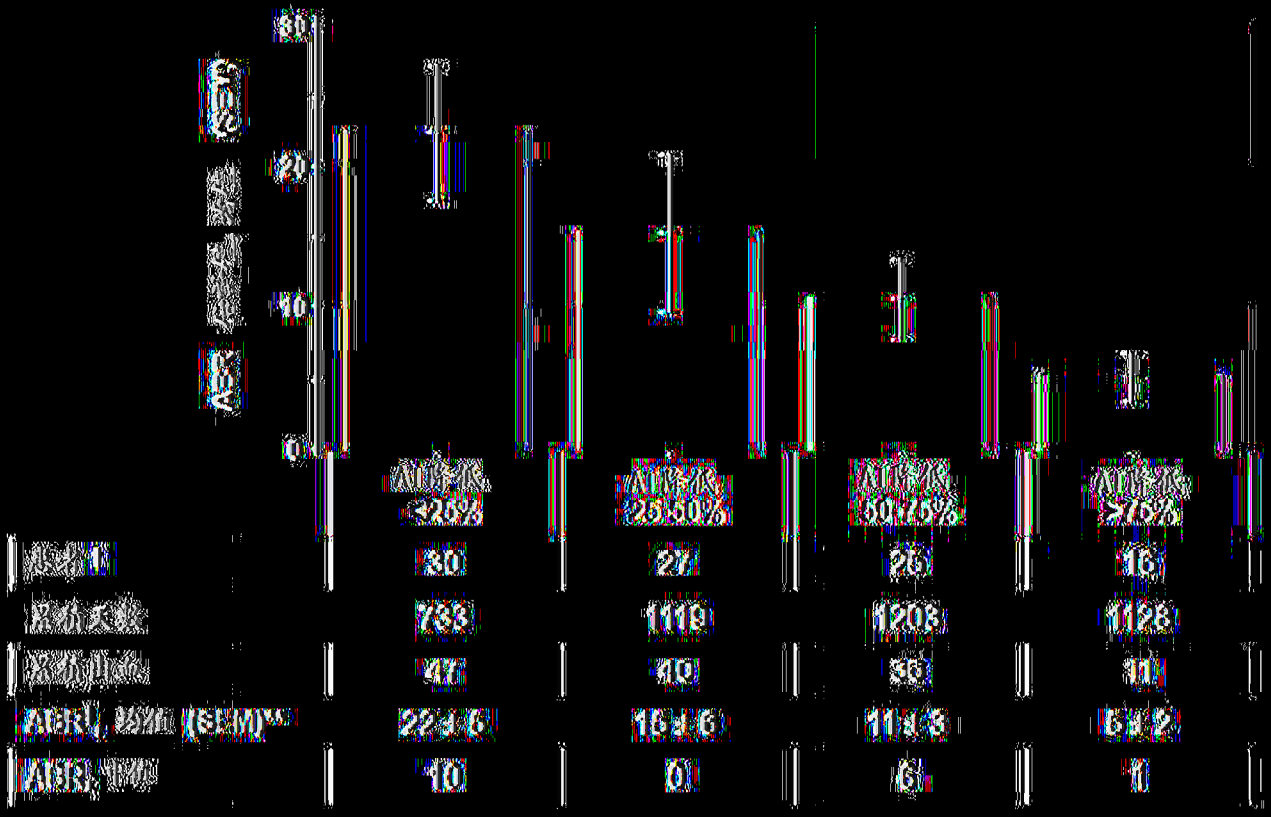
[圖3]



圖(圖4)



圖(圖5)


30
20
10
0
<25%
25-50%
50-75%
>75%
患者數
30
27
26
16
住院天數
783
1119
1203
1128
死亡人數
4
10
6
1
ABRI 指數 (SEM)
22.4 6
16.3 6
11.3 3
5.4 2
ABRI 下降

|(圖6)|

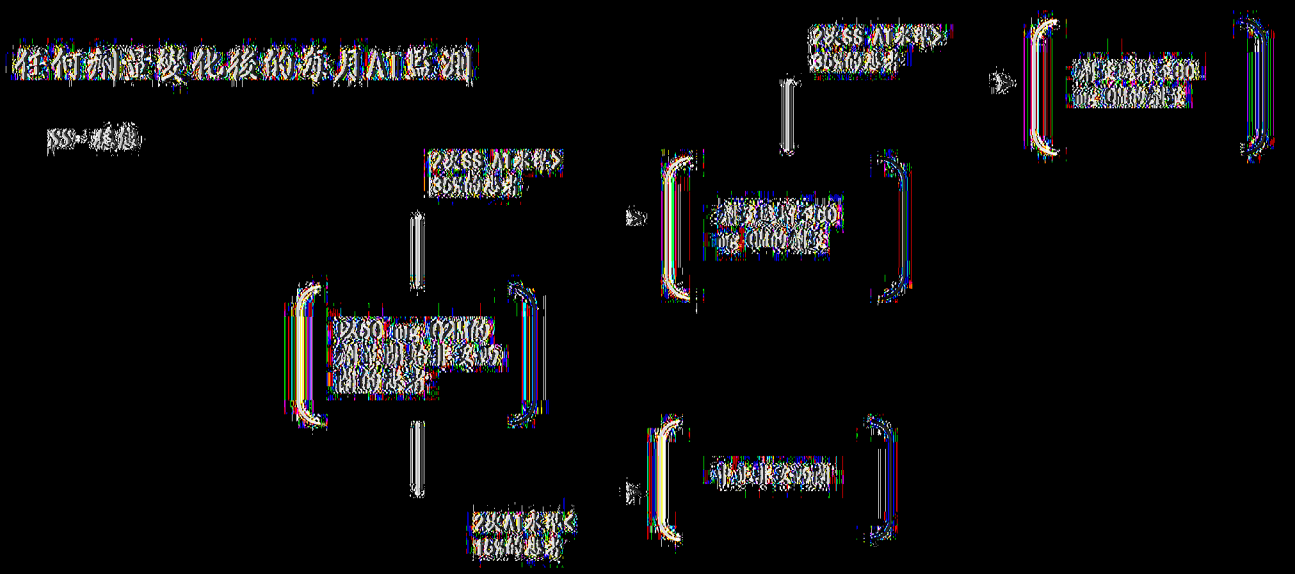
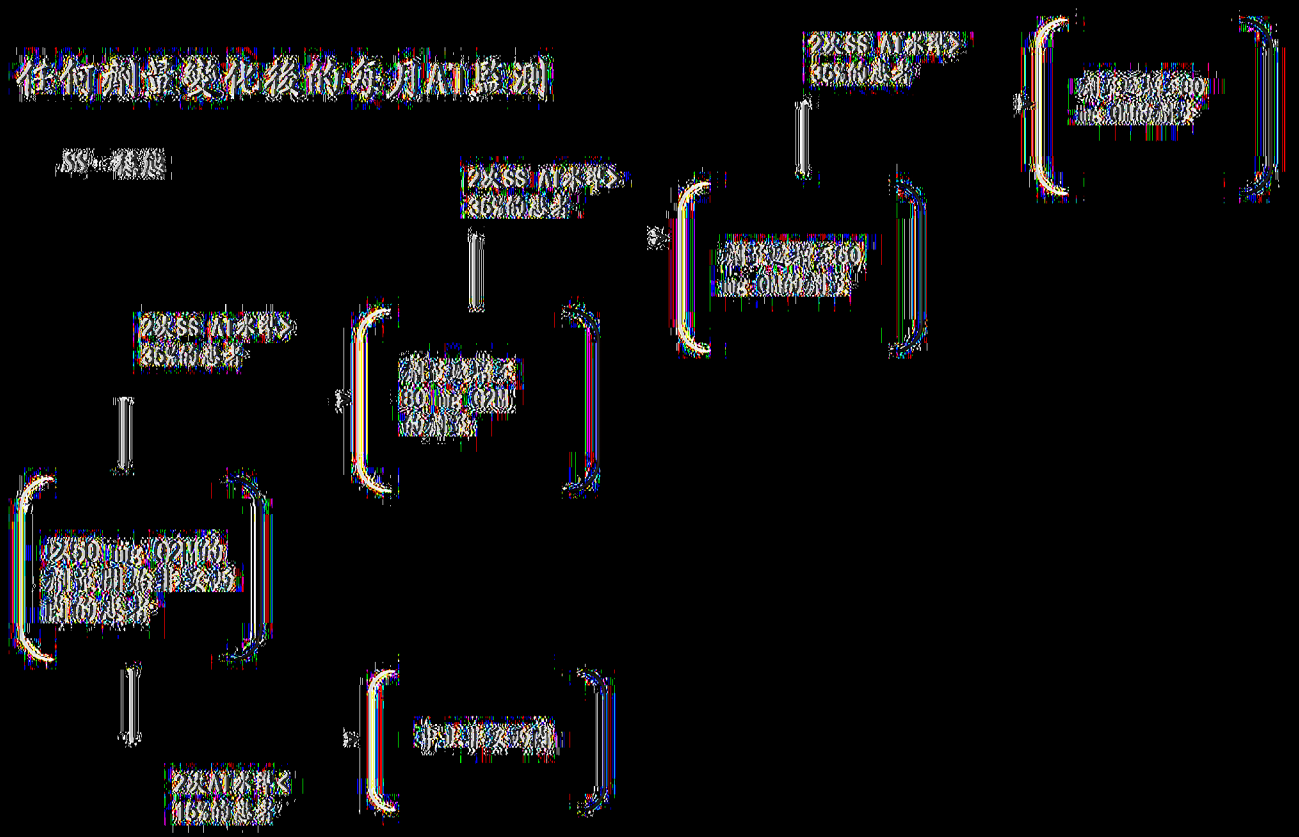
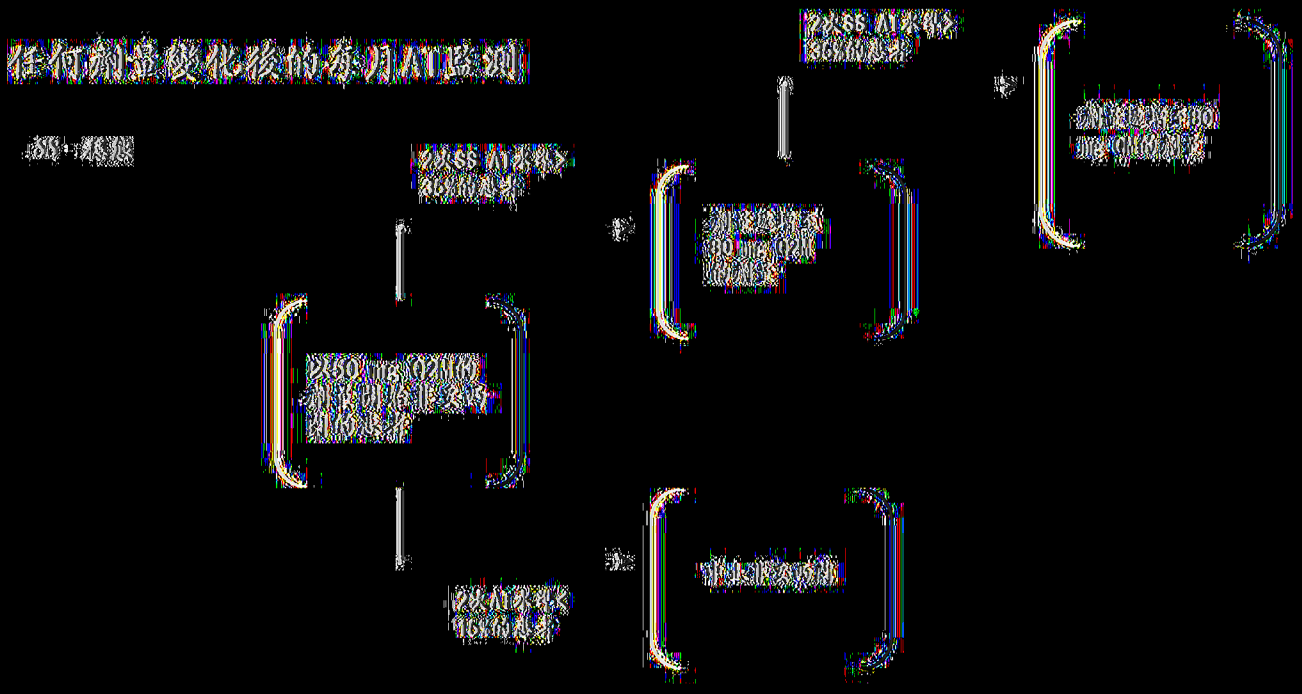

任何刺激變化後的海月AI監測
SSS-感測器
SSS-AI系統
BCS伺服系統
SSS-AI系統
BCS伺服系統
SSS-AI系統
BCS伺服系統

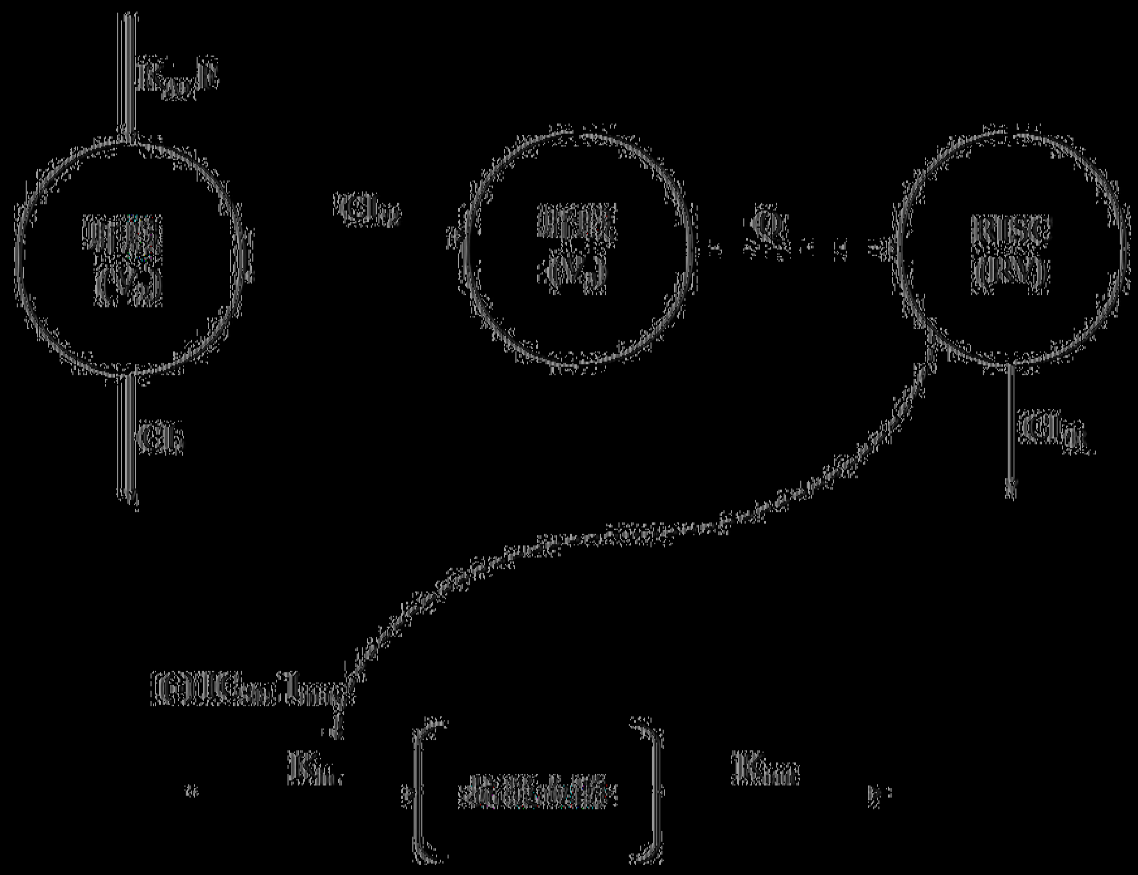
圖7


任何劑量變化後的每月INR監測
SS+穩態
2次SS INR水平>
3CS的患者
2次SS INR水平>
3CS的患者
2次SS INR水平>
2CS的患者
2次50 mg QD的
劑量調整後的
間隔患者
2次INR水平>
1CS的患者

[圖8]


任何對象變化後的每月人口統測
65+族裔
2次SS 人口來源
36萬總數量
2次SS 人口來源
36萬總數量
2次人口來源
161萬總數量

圖(圖9)



圖(圖10)

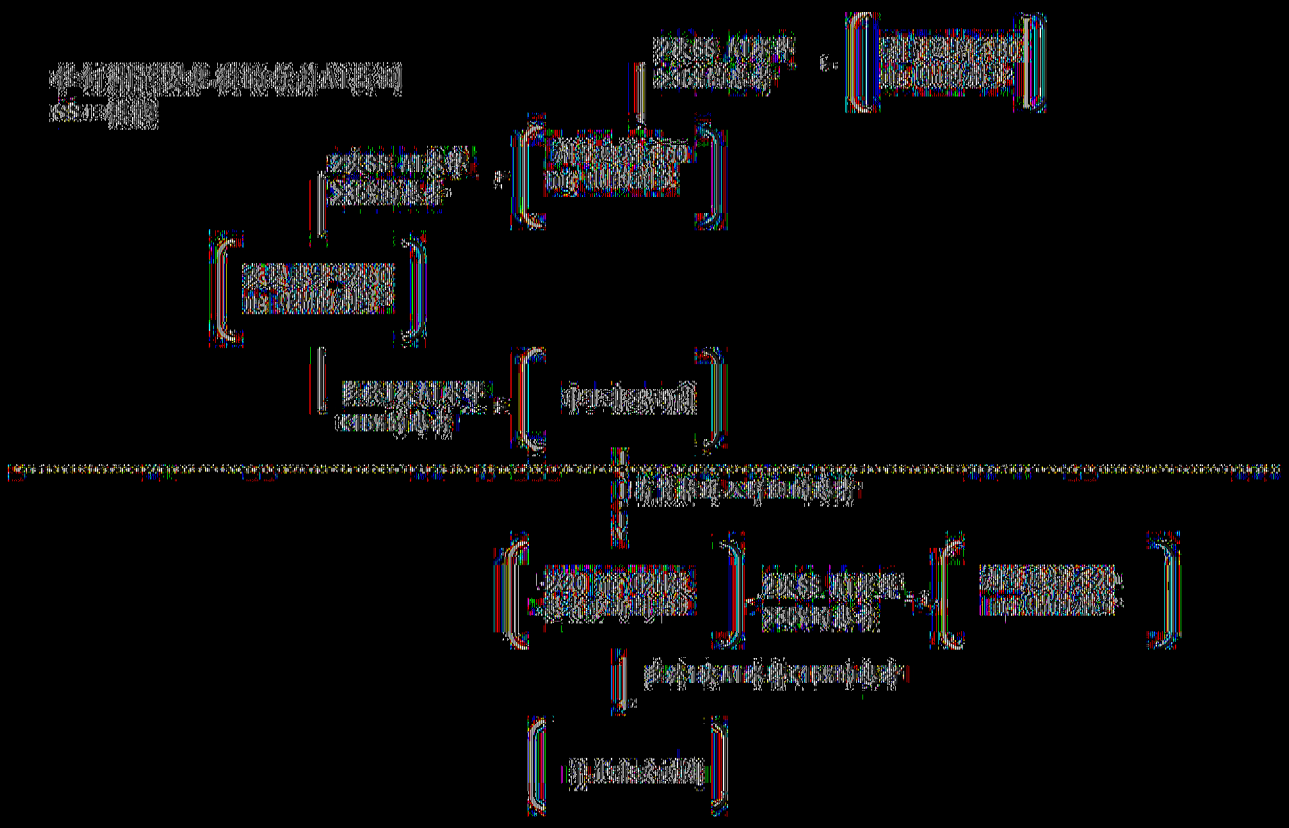


圖11)

2022 年 05 月 17 日修正

【發明申請專利範圍】

【請求項1】一種預防性治療患有具有或不具有抑制物的A或B型血友病的患者的方法，該方法包括：

(a) 以選定的投藥頻率以起始劑量向有需要的該患者皮下投予非妥西蘭；

(b) 獲得該患者的抗凝血酶（AT）水平的測量值；並且

(c) 進行以下步驟之一：

(i) 如果該AT水平是15%-35%，則重複步驟(a)，

(ii) 如果該AT水平> 35%，則以該選定的投藥頻率以更高的劑量、或以更高的投藥頻率以該起始劑量向該患者皮下投予非妥西蘭，或

(iii) 如果該AT水平< 15%，則中止或暫停非妥西蘭治療。

【請求項2】一種降低患者的血栓形成風險的方法，該患者接受非妥西蘭用於預防性治療具有或不具有抑制物的A或B型血友病，該方法包括：

(a) 以選定的投藥頻率以起始劑量向有需要的該患者皮下投予非妥西蘭；

(b) 獲得該患者的抗凝血酶（AT）水平的測量值；並且

(c) 進行以下步驟之一：

(i) 如果該AT水平是15%-35%，則重複步驟 (a)，

(ii) 如果該AT水平> 35%，則以該選定的投藥頻率以更高的劑量、或以更高的投藥頻率以該起始劑量向該患者皮下投予非妥西蘭，或

(iii) 如果該AT水平< 15%，則中止或暫停非妥西蘭治療。

【請求項3】如請求項1或2所述的方法，其中非妥西蘭的該起始劑量選自10 mg至50 mg。

【請求項4】 如請求項1-3中任一項所述的方法，其中該選定的投藥頻率是每兩個月（Q2M）或每八週（Q8W）一次，任選地其中該更高的投藥頻率是每個月（QM）或每四週（Q4W）一次。

【請求項5】 如請求項4所述的方法，其中該起始劑量是20 mg，並且該選定的投藥頻率是Q2M或Q8W。

【請求項6】 如請求項4所述的方法，其中該起始劑量是50 mg，並且該選定的投藥頻率是Q2M或Q8W，任選地其中

如果該AT水平的兩次測量值> 35%，則進行步驟 (c) (ii)，或

如果該AT水平的多於一次測量值，任選地兩次測量值< 15%，則進行步驟 (c) (iii)。

【請求項7】 如請求項6所述的方法，其中步驟 (c) (ii) 包括以50 mg QM向該患者皮下投予非妥西蘭。

【請求項8】 如請求項7所述的方法，該方法包括，在步驟 (c) (ii) 後，如果任選地根據兩次測量值，步驟 (c) (ii) 後該患者的AT水平> 35%，則以80 mg QM向該患者皮下投予非妥西蘭。

【請求項9】 如請求項6-8中任一項所述的方法，該方法包括，在步驟 (c) (iii) 後：

(A) 以20 mg Q2M向該患者皮下投予非妥西蘭；

(B) 在步驟 (A) 後，如果該患者的AT水平為

任選地根據多次測量值< 15%，則中止非妥西蘭治療，

15%-35%，則重複步驟 (A)；或

任選地根據兩次測量值> 35%，以20 mg QM向該患者皮下投予非妥西蘭。

【請求項10】 如前述請求項中任一項所述的方法，該方法進一步包括以足以將該患者的AT水平維持在15%-35%的劑量和投藥頻率向該患者皮下投予非妥西蘭，任選地包括按以下皮下投予非妥西蘭：

10 mg QM或Q4W，

20 mg QM或Q4W，

20 mg Q2M或Q8W，

50 mg QM或Q4W，

50 mg Q2M或Q8W，或

80 mg QM或Q4W。

【請求項11】 如前述請求項中任一項所述的方法，其中在該患者以給定的劑量接受至少兩個劑量的非妥西蘭後獲得每次AT水平測量值。

【請求項12】 一種預防性治療患有具有或不具有抑制物的A或B型血友病的患者的方法，該方法包括每兩個月或每八週向有需要的該患者皮下投予50或80 mg的非妥西蘭。

【請求項13】 一種預防性治療患有具有或不具有抑制物的A或B型血友病的患者的方法，該方法包括每個月或每四週、或每兩個月或每八週向有需要的該患者皮下投予20 mg的非妥西蘭。

【請求項14】 一種預防性治療患有具有或不具有抑制物的A或B型血友病的患者的方法，該方法包括每個月或每四週向有需要的該患者皮下投予10 mg的非妥西蘭。

【請求項15】 如前述請求項中任一項所述的方法，該方法包括每四週、每八週、每個月、每兩個月、每四個月、每六個月或每12個月獲得該患者的AT水平的測量值。

【請求項16】 如請求項1-15中任一項所述的方法，其中該患者是十二歲或更大。

【請求項17】 如請求項1-16中任一項所述的方法，其中在磷酸鹽緩衝鹽水（PBS）中以50-200 mg/mL，任選地100 mg/mL提供非妥西蘭，並且任選地其中該PBS的pH是7。

【請求項18】 用於如請求項1-17中任一項所述的方法中的非妥西蘭。

【請求項19】 一種用於如請求項1-17中任一項所述的方法中的製品，任選地其中該製品是套組。

【請求項20】 如請求項19所述的用於該用途的製品，其中該製品是含有一個或多個劑量的非妥西蘭的容器，每個劑量是80 mg、50 mg、20 mg或10 mg，

任選地其中

該80 mg的非妥西蘭是在0.8 mL的磷酸鹽緩衝鹽水（PBS）中，

該50 mg的非妥西蘭是在0.5 mL的PBS中，

該20 mg的非妥西蘭是在0.2 mL的PBS中，或

該10 mg的非妥西蘭是在0.1 mL的PBS中，並且

任選地其中該PBS的pH是7。

【請求項21】 如請求項20所述的用於該用途的製品，其中該容器是一次性使用的單劑量載藥注射器。

【請求項22】非妥西蘭用於製造在如請求項1-17中任一項所述的方法中治療具有或不具有抑制物的A或B型血友病的藥劑的用途。